

Здоровье женщины

ISSN 1992-5921



№1 (97) '2015

ЖУРНАЛ ВЫХОДИТ
С ФЕВРАЛЯ 1998 ГОДА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ






ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ	10
ИНФЕКЦИИ НИЖНИХ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ: АЛЬТЕРНАТИВНЫЙ ПОДХОД К ТЕРАПИИ	14
БЕРЕМЕННОСТЬ И ИНФЕКЦИЯ, ВЫЗВАННАЯ ВИРУСОМ ЭПШТЕЙНА-БАРР	17
ПРЕНАТАЛЬНЫЙ СТРЕСС И ЕГО ПОСЛЕДСТВИЯ	41
СИСТЕМНАЯ КРАСНАЯ ВОЛЧАНКА И БЕРЕМЕННОСТЬ	64
ИЗУЧЕНИЕ D-СТАТУСА БЕРЕМЕННЫХ С ОСЛОЖНЕННЫМ ГЕСТАЦИОННЫМ ПРОЦЕССОМ	105
РЕАБИЛИТАЦИЯ РЕПРОДУКТИВНОЙ И СЕКСУАЛЬНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН	173



Біль у грудях?

Мастодинон®



-  знімає біль у молочній залозі¹
-  усуває напругу і набряк
молочної залози²
-  зменшує скарги, пов'язані з ПМС³

Розкриваючи силу рослин

Мастодинон®. Показання для застосування. У комплексному лікуванні передменструального синдрому: похитливість, головний біль або мігрень, набряки, запори, мастодіялія (набряк і біль у молочних залозах) перед початком менструації, порушення менструального циклу та фіброзно-кістозна мастопатія. **Спосіб застосування та дози.** Препарат приймати по 30 крапель 2 рази на добу (ранці 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 прутинка звичайного може впливати на лактацію. **Побічні ефекти.** При застосуванні препарату, що містить плоди прутинка звичайного у подвійних випадках спостерігалися випадки шлунково-кишкових розладів (нудота, біль у шлунку), алергічні реакції і, включючи шкірні висипання, свербіж, кропив'янку, набряк обличчя, задихку та утруднене ковтання, головний біль, ахіє, в окремих випадках повідомлялося про порушення менструального циклу та запаморочення.

1. Wutke W. et al., Behandlung zyklusabhängiger Brustschmerzen mit einem Agnus-castus-haltigen Arzneimittel, Geburtshilfe und Frauenheilkunde 1997, 57, 369-374; 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., Belos P., Gorkov C., Siedor C. (1999) Treatment of cyclical mastalgia with a solution containing, The Breast 8:175-181.

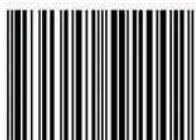
3. Т. Ф. Татарчук, И. В. Венцковская, Т. В. Шевчук, И. С. Майдан РЗЖ №4, 2004.

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.

Виробник: Бйонорика (Італія).

ТОВ «Бйонорика», Україна, вул. Київській Замоч, 9, оф. 392, Київ, 02095. тел.: (044) 521-86-00, факс: (044) 521-86-01, e-mail: info@bionorica.ua.

Матеріал призначений для розповсюдження серед лікарів під час спеціалізованих медичних заходів.



9 771992 592002 >

Сучасні можливості лікування болю



TEVA

Олфен™ Диклофенак натрію

Лікарські форми препаратів Олфен™

Олфен™-75 · *Склад:* діюча речовина: 2 мл розчину (1 ампула) містять диклофенаку натрію 75 мг і лідокаїну гідрохлориду 20 мг. *Лікарська форма.* Розчин для ін'єкцій. *Показання.* Препарат призначають у вигляді внутрішньом'язових ін'єкцій при наступних станах: загострення запальних або дегенеративних форм ревматизму (ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, остеоартрит, спондилоартрит, вертебральні больові синдроми, позасуглобовий ревматизм); гострий напад подагри; ниркова та печінкова колька; біль, запалення та набряки після травм і хірургічних втручань. *Побічні реакції.* Абдомінальний біль, нудота, блювання, діарея, абдомінальні спазми, диспепсія, метеоризм, анорексія та ін.

Олфен™-100 Ректокапс · *Склад:* діюча речовина: диклофенак натрію, 1 капсула ректальна містить диклофенаку натрію 100 мг. *Лікарська форма.* Капсули ректальні. *Показання.* Запальні та дегенеративні форми ревматизму (хронічний поліартрит, ювенільний ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, остеоартрит, у т. ч. спондилоартроз, больовий цервікальний синдром); ревматичні захворювання позасуглобових тканин; посттравматичні та післяопераційні больові синдроми, що супроводжуються запаленням і набряком (після стоматологічних та ортопедичних операцій); біль та/або запалення при гінекологічних захворюваннях (первинна дисменорея, аднексит); напади мігрені; гострі напади подагри; як допоміжне лікування при гострих запальних інфекційних захворюваннях вуха, носа та горла, що супроводжуються больовим синдромом (фарингіт, тонзиліт, отит). *Побічні реакції.* Абдомінальний біль, нудота, блювання, діарея, абдомінальні спазми, диспепсія, метеоризм, анорексія та ін.

Олфен™-100 CP Деокапс · *Склад:* діюча речовина: диклофенак натрію; 1 капсула пролонгованої дії містить диклофенаку натрію 100 мг. *Лікарська форма.* Капсули пролонгованої дії. *Показання.* Запальні та дегенеративні форми ревматизму (хронічний поліартрит, ювенільний ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, остеоартрит, у т. ч. спондилоартроз, больовий цервікальний синдром); ревматичні захворювання позасуглобових тканин; посттравматичні та післяопераційні больові синдроми, що супроводжуються запаленням і набряком (після стоматологічних та ортопедичних операцій); біль та/або запалення при гінекологічних захворюваннях (первинна дисменорея, аднексит). *Побічні реакції.* Абдомінальний біль, нудота, блювання, діарея, абдомінальні спазми, диспепсія, метеоризм, анорексія та ін.

Олфен™-50 Лактаб · *Склад:* діюча речовина: диклофенак натрію; 1 таблетка кишковорозчинна містить диклофенаку натрію 50 мг. *Лікарська форма.* Таблетки кишковорозчинні. *Показання.* Запальні та дегенеративні форми ревматизму (хронічний поліартрит, ювенільний ревматоїдний артрит, анкілозуючий спондиліт, остеоартрит, у т. ч. спондилоартроз, больовий цервікальний синдром); ревматичні захворювання позасуглобових тканин; посттравматичні та післяопераційні больові синдроми, що супроводжуються запаленням і набряком (після стоматологічних та ортопедичних операцій), біль та/або запалення при гінекологічних захворюваннях (первинна дисменорея, аднексит); гострі напади подагри; як допоміжне лікування при гострих запальних інфекційних захворюваннях вуха, носа, горла, що супроводжуються больовим синдромом (фарингіт, тонзиліт, отит). *Побічні реакції.* Абдомінальний біль, нудота, блювання, діарея, абдомінальні спазми, диспепсія, метеоризм, анорексія та ін.

Олфен™ Гель · *Склад:* діюча речовина: диклофенак натрію; 1 г гелю містить диклофенаку натрію 10 мг. *Лікарська форма.* Гель. *Показання.* Симптоматичне лікування болю, запалення та набряків, пошкодження м'яких тканин, травми сухожиль, зв'язок, м'язів і суглобів (внаслідок вивиху, розтягнення, синців); спортивні травми; локалізовані форми ревматизму м'яких тканин: тендиніт (у т. ч. «лікоть тенісиста»), бурсит, плечовий синдром і періартропатія, локалізовані форми дегенеративного ревматизму (остеоартрит периферичних суглобів і хребта). *Побічні реакції.* Легкі тимчасові реакції на шкірі в місці нанесення, алергічні реакції, пустульозні висипання, реакції гіперчутливості, ангіоневротичний набряк та ін.

Олфен™ трансдермальний пластр · *Склад:* діюча речовина: 1 пластр містить диклофенаку натрію 140 мг/12 год на 140 см². *Лікарська форма.* Пластр трансдермальний. *Показання.* Місцеве лікування запалень сухожиль, зв'язок, м'язів і суглобів травматичної етіології (розтягнення зв'язок і сухожиль, вивихи, забої); локалізовані форми ревматизму м'яких тканин і суглобів. *Побічні реакції.* Висипання, свербіж та ін.

Виробники. Меркле ГмБХ, Німеччина; Ацино Фарма АГ, Швейцарія; Р.П. Шерер ГмБХ, Німеччина; Мефа ЛЛС, Швейцарія.

Р.П. МОЗ України: №№ UA/5122/01/01, UA/5124/01/01, UA/5125/01/01, UA/5123/01/01 від 18.08.2011, UA/0646/02/01 від 11.11.2011, UA/5930/01/01 від 15.12.2011.

Інформація про лікарські засоби. Характеристики та лікувальні властивості лікарських засобів. Повна інформація про застосування лікарських засобів і повний перелік побічних реакцій містяться в інструкціях для медичного застосування. Зберігати в недоступному для дітей місці. Інформація призначена для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики або для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів. Затверджено до друку: лютий, 2015 - ТОВ «ТЕВА УКРАЇНА»: бульвар Дружби Народів, 19, 5-й поверх, м. Київ, 01042. Тел. +38 044 594 70 80 - www.teva.ua

diclofenac natrium Диклоберл®

„Золотий” стандарт
проти запальної терапії!^{1,2}

Збалансований
інгібітор ЦОГ^{3*}

Достовірно вища
ефективність, ніж у
селективного
інгібітора ЦОГ-2
мелоксикама⁴

Показує однакову
гастроінтестинальну
переносимість в
порівнянні з
селективним
інгібітором ЦОГ-2
мелоксикамом⁵

Не впливає на
метаболізм
хряща^{6*}

Наявність
ін'єкційної форми,
таблеток,
ретардних капсул
та ректальних
свічок⁷

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)⁸

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:

Супозиторії: 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'єкції містить 25 мг (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкції, 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 спонділіту, остеоартриту, спонділоартриту, вертебрального больового 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).

Противпоказання. Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів лікарського засобу. Алергічні реакції (бронхіоспазм, астма, риніт, кропив'янка). Порушення кровотворення незрозумілого походження. Гостра печінкова виразка, а також загострення виразкової хвороби або шлунково-кишкової кровотечі в анамнезі. Цереброваскулярні та інші гострі кровотечі. Тяжкі порушення функції печінки та нирок. Тяжка серцева недостатність. III тримістр вагітності. Проктит.

Спосіб застосування та дози. Дозування диклофенаку натрію залежить від тяжкості перебігу захворювання і інтервалу доз, що рекомендуються, становить 50-150 мг диклофенаку натрію на добу, для чого застосовують різні лікарські форми препарату Диклоберла 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, незвичні 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 жахіття, оновлення, 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 28.10.2010 №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.

¹ 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.

² Ukrainian IMS and PharmXplorer (Morian) data 2013, АТС М01А, (UN, molecules): Diclofenac is the most often prescribed NSAID (M01A) in the Ukraine.

³ Warner TD, Giuliano F, Vojnovic J, 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.

⁴ 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-LISA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment*. *Br J Rheumatol* 1998 Oct;37(10):1142.

⁵ Dreiser RL, Le Parc JM, Vellicat P and Lieu 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.

⁶ Bot L, Marcellis A, Devoelger 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.

⁷ Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® супозиторії 100 мг від 02.08.2013 №684 та 50 мг від 28.10.2010 №930, Диклоберл® 50 таблетки від 30.05.2012 №403, Диклоберл® N 75 від 10.07.2014 №483, Диклоберл® ретард від 17.08.2012 №641).

⁸ 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, Pique 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**

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ 1 (97)/2015

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; woman@d-line.org.ua

НАШ ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС: 74598

По вопросам подписки или приобретения
обращаться в почтовые отделения связи, в редакцию
или на сайт: www.medexpert.org.ua

Тираж – 8000 экз.

Периодичность издания – 10 номеров в год.
Журнал зарегистрирован в Государственном
комитете информационной политики, телевидения и
радиовещания Украины. Свидетельство о
регистрации КВ №20930-10730ПП 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 изданиях 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 (РИНЦ, 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 № 2 от 18.02.2015 г.

Подписано к печати 26.02.2015 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, 2015
© Национальная медицинская академия
последипломного образования им. П.Л. Шупика, 2015
© ГУ «Институт педиатрии, акушерства и
гинекологии НАМН Украины», 2015
© 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, доцент, зав. кафедрой
детской неврологии и медико-социальной
реабилитологии 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. Венцковский, 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
Г. А. Слабкий, д-р мед. наук, профессор

Научные редакторы

А. Е. Дубчак, д-р мед. наук, профессор
Г. К. Степановская, 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

Е. Я. Котляр

КОРРЕКТОР

Л. В. Сухих

ДИЗАЙН И ВЕРСТКА

С. О. Обедникова

Председатель

редакционной коллегии
В. В. Каминский

Редакционная коллегия

Т. В. Авраменко

В. М. Астахов

П. Н. Баскаков

В. А. Бенюк

В. В. Бережной

О. А. Берестовой

В. И. Бойко

Б. М. Венцковский

И. Б. Венцовская

И. Б. Вовк

Л. И. Воробьева

Ю. В. Вороненко

В. А. Владимиров

Н. И. Геных

И. З. Гладчук

И. С. Глазков

Е. П. Гнатко

О. В. Горбунова

Ф. В. Дахно

З. М. Дубоссарская

Е. А. Дудина

Т. Д. Задорожная

В. Н. Запорожан

Л. И. Иванюта

С. О. Иванюта

Л. Д. Калюжная

В. Н. Коломейчук

Т. В. Лещева

И. С. Лукьянова

Л. Г. Назаренко

Л. И. Омельченко

С. И. Осташко

С. П. Писарева

В. А. Потапов

В. Н. Прилепская (Россия)

А. Г. Резников

Т. Г. Романенко

О. В. Ромашенко

Н. Н. Рожковская

А. Я. Сенчук

С. Н. Сергиенко

А. И. Соловьев

А. А. Суханова

Т. Ф. Татарчук

Р. А. Ткаченко

В. А. Товстановская

Л. Е. Туманова

А. Г. Цыпкун

В. К. Чайка

Л. И. Чернышова

И. И. Хаща

З. А. Шкиряк-Нижник

Е. Е. Шунько

А. М. Юзько

С. Н. Янюта

Н. Е. Яроцкий

СОДЕРЖАНИЕ 1 (97)/2015

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

- Сучасні погляди на етіологію, патогенез та лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку (Огляд літератури)
А.Г. Корнацька, І.І. Ракша, І.С. Колесніченко,
Г.В. Чубей.....10

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

- Инфекции нижних мочевыводящих путей: альтернативный подход к терапии
Е.А. Прилепская, А.В. Зайцев.....14
- Беременность и инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барр
Т.Н. Савченко, В.А. Алешкин, М.И. Агаева,
Г.В. Шмарина.....17

ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Вагінальні таблетки (Гінофлор®), що містять дуже низьку дозу естріолу та *Lactobacillus acidophilus*, при вагінальній атрофії в пацієнок у постменопаузі, які страждають на рак молочної залози і застосовують інгібітори ароматази (Клінічне дослідження фармакокінетики, безпеки та ефективності. Фаза I)
КЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ
Гілберт Дондерс (Gilbert Donders), Патрік Нівен (Patrick Neven), Максимиліан Могеле (Maximilian Moegele), Анілін Лінтерманс (Anneleen Lintermans), Герт Беллен (Gert Bellen), Валдас Празиускас (Valdas Prasauskas), Філіпп Гроб (Philipp Grob), Олаф Ортманн (Olaf Ortmann), Стефан Бучолц (Stefan Buchholz).....23

ОБЗОРЫ

- Иновационные подходы в акушерстве, гинекологии и репродуктологии
Обзор научно-практической конференции.....33

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

- Экстракт ягод клюквы в профилактике и лечении инфекций мочевыводящих путей у беременных (обзор и собственное исследование)
В.И. Медведь, Е.В. Исламова, М.Е. Кирильчук.....36
- Пренатальный стресс та його наслідки (огляд літератури)
С.І. Жук, О.Д. Щуревська, В.П. Вітер.....41
- Клинический случай применения Ксилата в комплексной терапии тяжелого раннего токсикоза беременных
Ю.В. Давыдова, А.Ю. Лиманская, В.Н. Тудай,
А.Н. Мокрик.....45

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Профілактика невиношування вагітності та перинатальної патології у жінок з лейоміомою матки
О.В. Горбунова, Н.В. Рукомеда.....49
- Проблемные вопросы восстановления биоценоза влагалища
А.В. Сторчак, О.В. Грищенко.....52

- Неспецифічний вульвовагініт – тактика в разі неефективності місцевого лікування
О.М. Гопчук, О.В. Морозова.....61
- Системная красная волчанка (lupus erythematoses) и беременность
П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян, А.А. Бондаренко,
А.Н. Панасенко.....64
- Современная классификация лейомиом матки
В.А. Заболотнов, А.Н. Рыбалка, В.Й. Шатила,
Н.В. Косолапова.....70

АКУШЕРСТВО

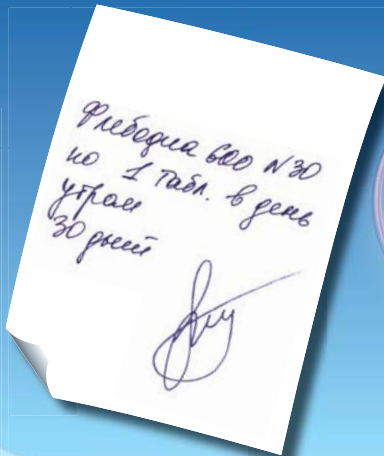
- Полемические вопросы терапии бактериального вагиноза: преимущества комбинированного препарата Вагиклин
В.А. Потапов, И.А. Губа, С.Р. Пономарева.....74
- Диагностика нарушений нейрогуморальных механизмов регуляции кровообращения как причины развития сердечной недостаточности у беременных с легочной гипертензией и врожденной патологией сердца и сосудов
Ю.В. Давыдова, А.Ю. Лиманская, И.С. Лукьянова,
А.А. Огородник.....79
- Прогнозування невиношування вагітності при поєднанні генетично детермінованої тромбофілії й антифосфоліпідного синдрому
І.Б. Венцківська, О.М. Проценко, О.С. Загородня.....83
- Клиническое значение цитокинового профиля у беременных с истмико-цервикальной недостаточностью высокого инфекционного риска
Т.Г. Романенко, Е.И. Кротик.....87
- Оцінювання ефективності програми медико-психологічної корекції санаторної реабілітації вагітних та її впливу на результати розродження
В.О. Потапов, В.Г. Сюсюка, Н.О. Губа, Ю.В. Котлова.....91
- Досвід застосування транексамової кислоти в акушерсько-гінекологічній практиці
С.Б. Чечуга.....96
- Перебіг вагітності та пологів у жінок з ентеровірусною інфекцією
М.І. Антонюк, Х.В. Зарічанська, Н.О. Ємець.....103
- Вивчення D-статусу вагітних з ускладненим гестаційним процесом
В.І. Пирогова, Н.І. Жемела.....105
- Диференційований підхід до лікування загрозового викидня ранніх термінів гестації
І.Б. Вовк, Н.Г. Горovenko, О.В. Трохимович,
З.І. Россоха.....108

ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Синдром поликистозных яичников: лабораторная диагностика гиперандрогенного статуса женщины (Обзор статьи «The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology», октябрь 2014 года)
О.В. Рыкова.....114

**ХРОНІЧНА
ВЕНОЗНА
НЕДОСТАТНІСТЬ**

флебодія®
600МГ Чистий діосмін



**ЕФЕКТ ВДЕНЬ ТА ВНОЧІ,
ВЗИМКУ ТА ВЛІТКУ¹**

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

ФЛЕБОДІА 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 червону А (E 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**^{1, 2, 4, 5, 9}
- Діє на збудників найбільш поширених інфекцій**^{3, 4, 5, 7, 8}
- Виявляє протизапальну дію без гормонів**^{3, 8}
- Для лікування та профілактики післяопераційних та післяпологових ускладнень**^{1, 2, 6}



**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. Évaluation 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. 8th ESIDOG Conference Leuven 28-31 August 2008. Abstract.



Представництво в Україні: Київ, 01001, вул. Мала Житомирська, 6. Тел.: (044) 278 06 38, 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 дивіться на стор. 22

СОДЕРЖАНИЕ 1 (97)/2015

ГИНЕКОЛОГИЯ

- Роль урогенитальной инфекции в прегравидарной подготовке женщин фертильного возраста
М.В. Макаренко, Д.А. Говсеев, А.С. Поповский118
- Удосконалення методів профілактики та лікування доброякісних дисплазій грудних залоз у жінок із вторинним безпліддям і ранніми репродуктивними втратами в анамнезі
О.Д. Дубенко122
- The influence of extragenital diseases on quality of woman life in the period of late reproductive and premenopausal age with endometrial pathology
S.M. Kornienko, V.P. Kvashenko, I.K. Akimova127
- Обґрунтування етіотропної терапії жінок репродуктивного віку із гострим неускладненим та загостренням хронічного пієлонефриту та з супутніми інфекційно-запальними процесами статевих шляхів, зумовленими збудниками різного таксономічного положення
А.В. Руденко, С.П. Пасечніков, М.В. Мітченко.....130
- Лікування доброякісної мікрогландулярної гіперплазії у жінок фертильного віку з порушеннями вегетативного гомеостазу
В.В. Подольський, В.В. Подольський137
- Прегравидарна підготовка жінок з ожирінням та синдромом полікістозних яєчників
А.Г. Корнацька, О.Г. Даниленко, І.В. Овчар144
- Оценка эффективности использования препарата Повидин (повидон-йод) у пациенток перед хирургическим лечением CIN II
Г.В. Чайка, О.А. Таран, Т.В. Лобастова147
- Уміст ендотеліального моноцитаривувального поліпептиду-II в сироватці крові хворих на синдром полікістозних яєчників з різною масою тіла
Л.А. Могильницька150
- Сучасні підходи до лікування жінок з аденоміозом та хронічними запальними захворюваннями органів малого таза з урахуванням морфофункціонального стану ендометрія
Г.В. Чубей154
- Функціональний стан яєчників після лапароскопічних втручань
М.Й. Малачинська158
- ДЕТСКАЯ И ПОДРОСТКОВАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ**
Особенности перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при аномальных маточных кровотечениях пубертатного периода
В.А. Дынник, Д.А. Кашкалда.....160

- Клинико-анамнестические особенности и гормональный статус при рецидивирующих пубертатных маточных кровотечениях
С.А. Левенец, О.Г. Верхошанова, С.В. Новохатская.....165

TORCH-ИНФЕКЦИИ И ЗППП

- Новий погляд на запальні захворювання статевих органів, спричинені *C.trachomatis*
М.О. Щербак168
- Реабілітація репродуктивної та сексуальної функції у жінок із хронічними запальними захворюваннями статевих органів
О.В. Ромащенко, С.М. Мельников, В.В. Білоголовська, І.М. Кашенко, Л.Б. Яценко173
- Діагностика порушень стану фетоплацентарного комплексу у вагітних з НВІ-інфекцією
Н.Я. Курташ179
- Особливості перебігу вагітності у жінок, хворих на ВІЛ-асоційований туберкульоз
Т.Л. Габорець182

ПЕРИНАТОЛОГИЯ И НЕОНАТОЛОГИЯ

- Консультації з питань профілактики природжених дефектів нервової трубки у дітей під час надання первинної допомоги
В.О. Майчук, Н.В. Котова185

БЕСПЛОДИЕ И ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ

- Особливості комплексного лікування безплідних жінок із зовнішнім генітальним ендометріозом
О.М. Степановічус189

ОНКОЛОГИЯ

- Влияние мутации гена MTHFR на активность прооксидантных и профибротических агентов и уровень гомоцистеина у больных раком грудной железы
Хурани Ияд Фахид, Чень Ань Жань192

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- Морфологические особенности яичников крыс при экспериментальном D₃-гиповитаминозе
Т.Ф. Татарчук, Т.Д. Задорожная, И.Н. Капшук, Л.И. Опуховская, Т.А. Борисова, И.О. Трикаш, В.О. Тарнапольская195

Уважаемые авторы!

С 1 марта 2015 г. публикация статей в журнале «Здоровье женщины»
будет осуществляться на платной основе
100 грн./1800 знаков.



Bionorica®

Порушення менструального циклу?

Циклодинон®

- нормалізує менструальний цикл¹
- відновлює гормональну рівновагу²
- не містить гормонів³



Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить 4 мг екстракту плодів прутняку звичайного нативного сухого (Fructus Agni casti) (7-11 : 1), (екстрагент етанол 70 % (об/об), **Краплі оральні:** 100 г крапель містить 0,240 г (240 мг) екстракту плодів прутняку звичайного нативного сухого (Fructus Agni casti) (7-11 : 1), (екстрагент етанол 70 % (об/об)).

Показання. Порушення менструального циклу і/або безпліддя пов'язане з недостатністю жовтого тіла. **Застосування.** Препарат приймають по 1 таблетці 1 раз на день. Лікування триває протягом 3 місяців без перерви на час менструації. **Протипоказання.** Не можна застосовувати у випадку підвищеної чутливості до плодів прутняку звичайного або до будь-якого із допоміжних компонентів препарату. **Особливі застереження.** У випадку виникнення болю або набухання молочних залоз, а також при порушеннях менструального циклу рекомендується проконсультуватися з лікарем, оскільки ці симптоми можуть свідчити про захворювання, що потребує медичного дослідження. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Не можна застосовувати у період вагітності або годування груддю (може спричинити зменшення лактації). **Побічні реакції.** Після застосування лікарських засобів, які містять плоди прутняку звичайного, повідомлялося про такі симптоми, як головний біль, свербіж або шлунково-кишковий дискомфорт, який проявляється нудотою, болем у ділянці шлунка. Можливі прояви підвищеної чутливості у вигляді висипу, кропив'янки, набряку Квінке, утруднення дихання та колатанія.

1. В.П. Сметник, Л.Б. Бугаєва Науковий центр акушерства, гінекології та перинатології РАМН, Москва. Журнал «Проблеми репродукції», том 11, 5/2005, стр. 50-54
 2. W.Wuttke et al 1997, Geb Fra 57, 569-574
 3. Інструкція для медичного застосування препарату

Циклодинон®, Таблетки, вкриті оболонкою. Р.п. № UA/0267/02/01 від 23.12.13. **Циклодинон®, Краплі оральні.** Р.п. № UA/0267/01/01 від 23.12.13.

Розкриваючи силу рослин

Запалення нирок? Цистит?

Канефрон® Н

- німецька якість фітопрепарату
- значний досвід призначень різним віковим групам та категоріям пацієнтів¹⁻³
- потенціювання протизапальної терапії⁴



Канефрон® Н, Таблетки, вкриті оболонкою: 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячнику 18 мг, кореня любистку 18 мг, листа розмарину 18 мг. **Краплі оральні:** 100 г крапель містить 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячнику 0,5 г, кореня любистку 0,6 г, листа розмарину 0,6 г.

Показання. Базисна терапія, а також як компонент комплексної терапії при гострих та хронічних інфекціях сечового міхура і нирок, хронічні неінфекційні захворювання нирок; профілактика утворення сечових каменів. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пелтична 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. № UA4708/01/01; UA4708/02/01.

Джерело: 1 - Меларь В.М., Исламова Е.В. (2009) Безопасность Канефрона Н во время беременности: от клинического опыта к доказательству. 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 Л.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. Здоровье мужчины, 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.

Журнал «Здоровье Женщины»
является официальным изданием
Ассоциации перинатологов Украины,
которая входит в состав Ассоциации
акушеров-гинекологов Украины

**Журнал сертифицирован для проведения непрерывного
профессионального последипломного обучения врачей**

*Согласно Приказу № 484 от 07.07.2009 Министерства здравоохранения
Украины «Про затвердження Змін до Положення про проведення іспитів
на передатестаційних циклах» с 2012 года*

**в журнале введена новая форма дистанционного обучения
врачей: обучающие лекции, в конце которых
будут опубликованы вопросы к ним**

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

Эл. адрес: 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.

**Фамилии докторов, получивших сертификаты,
будут опубликованы в последующих номерах журнала**

**За правильные ответы на
тесты к статье: «Передчасні
пологи: протиріччя і сучасні
реалії» (В.П. Лакатош,
Т.Т. Наритник, В.В. Біла,
А.В. Аксьонова, В.О. Ткаліч)**

Богомоз А.В.
Козлов В.Л.
Коровай А.И.
Мартирисян Ж.Р.
Мелешко Г.Н.
Раснюк Л.П.
Самойленко П.А.
Сербин Р.А.
Чумак Е.С.

**За правильные ответы на
тесты к статье: «Синдром
затримки розвитку плода
(клінічна лекція)»
(Т.Г. Романенко,
І.П. Мельничук, М.В. Хименко)**

Коровай А.И.
Малова В.П.
Раснюк Л.П.

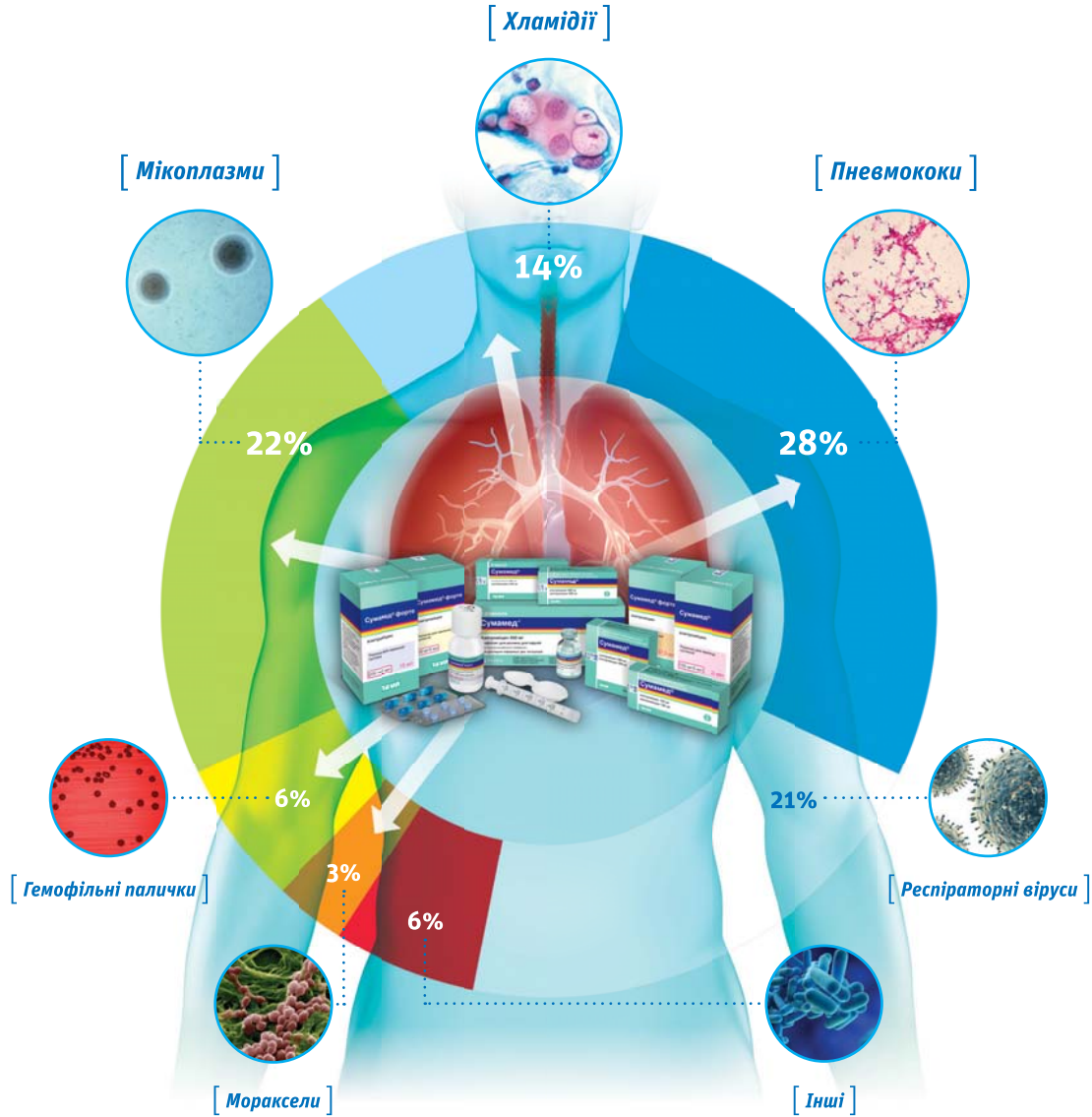
**За правильные ответы
на тесты к статье:
«Дистрес-синдром плода під час
вагітності та пологів
(клінічна лекція)»
(Т.Г. Романенко, І.П. Мельничук)**

Артеменко Е.И.
Артюх Л.П.

Барон В.В.
Гостищева Н.А.
Дорожко О.М.
Замашка Л.М.
Коровай А.И.
Малова В.П.
Николишин З.В.
Раснюк Л.П.
Садова М.А.
Свительская И.С.
Сергиенко А.Н.
Сулятицкая О.И.

**Получение данных сертификатов необходимо для прохождения аттестации,
подтверждения врачебной категории и сертификата врача-специалиста,
что дает право продолжать врачебную деятельность.**

Антибіотик, що діє на основні збудники бактеріальних інфекцій дихальних шляхів*



Характеристика та лікувальні властивості лікарського засобу*
Активний проти типових (пневмокок, гемофільна паличка)
та атипівих збудників інфекцій дихальних шляхів (*C. trachomatis*, *M. pneumoniae*)¹
Просте дозування – 1 раз на добу¹

* Малюнок відображає дані дослідження спектра збудників позалікарняної пневмонії у дітей: Heiskanen-Kosma T., Korppi M. Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study // *Pediatr. Infect. Dis. J.* – 1998. – V. 17 (11). – P. 986-991. **1.** Інструкції для медичного застосування препарату Сумамед®.

Сумамед®: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 125 мг, №6. **Сумамед®**: таблетки, вкриті плівковою оболонкою, 500 мг, №2, №3. **Сумамед®**: капсули, 250 мг, №6. **Сумамед®**: порошок для оральної суспензії 100 мг/5 мл, 400 мг, флакон, 20 мл, із двосторонньою міркою ложечкою та шприцом для дозування, №1. **Сумамед® форте**: порошок для оральної суспензії 200 мг/5 мл, 600 мг, флакон, 15 мл, із двосторонньою міркою ложечкою та шприцом для дозування, №1; **Сумамед® форте**: порошок для оральної суспензії 200 мг/5 мл, 1200 мг, флакон, 30 мл, із двосторонньою міркою ложечкою та шприцом для дозування, №1; **Сумамед® форте**: порошок для оральної суспензії 200 мг/5 мл, 1500 мг, флакон, 37,5 мл, із двосторонньою міркою ложечкою та шприцом для дозування, №1. **Показання для застосування.** Інфекції, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину: інфекції ЛОР-органів (бактеріальний фарингіт/тонзиліт, синусит, середній отит); інфекції дихальних шляхів (бактеріальний бронхіт, негоспітальна пневмонія); інфекції шкіри та м'яких тканин: мігруюча еритема (початкова стадія хвороби Лайма), бешіха, імпетиго, вторинні підерматози; та ін. **Побічні реакції.** Головний біль, запаморочення, парестезія, дисгевзія; зорові розлади, розлади слуху; діарея, блювання, біль у животі, нудота, метеоризм, шлунково-кишковий дискомфорт, часті рідкі випороження; анорексія; висипання, свербіж; артралгія; підвищена втомлюваність, та ін. **Форма випуску.** Сумамед®: ліофілізат для приготування розчину для інфузії, 500 мг, флакон, №5. **Показання до застосування.** Інфекції, що потребують початкової інфузійної терапії, спричинені мікроорганізмами, чутливими до азитроміцину (негоспітальна пневмонія, запалення газових органів). **Побічні реакції.** Зорові розлади, глухота, діарея, біль у животі, нудота, метеоризм, блювання, диспепсія, висип, свербіж, артралгія, біль і запалення у місці ін'єкції, втома, та ін. **Фармакогепатетична група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Макроліди, лінозаміди та стрептограміни. Азитроміцин. Код АТХ J01F A10. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Умови зберігання.** Зберігати при температурі не вище 25 °C у недоступному для дітей місці. **Виробники.** «ПЛІВА Хрватска д.о.о.», Хорватія; «Кадіпа Хелска Лтд.», Індія. **Р.П. МОЗ України:** №ЦА/2396/02/01 від 17.10.2014; №ЦА/2396/02/02 від 17.10.2014; №ЦА/2396/03/01 від 31.10.2014; №ЦА/4612/01/01 від 24.10.2014; №ЦА/4170/01/01 від 24.10.2014; №ЦА/2396/04/01 від 04.08.2010.

Інформація про лікарські засоби. Характеристики та лікувальні властивості лікарських засобів. Повна інформація про застосування препаратів і повний перелік побічних реакцій містяться в інструкції для медичного застосування. Інформація призначена для професійної діяльності медичних і фармацевтичних працівників, для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики або для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ і лікарів. Макет затверджено: січень, 2015 р. - ТОВ «ТЕВА УКРАЇНА»: бульвар Дружби народів, 19, 5-й поверх, м. Київ, 01042, тел. +38 044 594 70 80 - www.teva.ua

Сучасні погляди на етіологію, патогенез та лікування лейоміоми матки у жінок репродуктивного віку

(Огляд літератури)

А.Г. Корнацька, І.І. Ракша, І.С. Колесніченко, Г.В. Чубей

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

Лейоміома матки (ЛМ) одне і найбільш поширених гінекологічних захворювань у жінок. Статистика свідчить, що частота ЛМ складає 12–25% від усіх гінекологічних захворювань і досягає максимальних значень в пізньому репродуктивному і перименопаузальному віці [1, 2, 4, 5]. Якщо раніше вважалося, що ЛМ спостерігається приблизно у 25% жінок старшого віку, то останні масштабні дослідження свідчать про можливість поширення даної патології серед жінок дітородного віку до 80%.

Згідно з сучасними уявленнями ЛМ має моноклональне походження; росте, як генетично аномальний клон клітин, які в результаті мутацій набули властивості нерегульованого росту. Цитогенетичні дослідження свідчать, що всі клітини ЛМ є похідними однієї материнської біогенної клітини [2, 5]. Це гормонально-залежна пухлина, доказом цього є такі чинники: виявлення в пухлині рецепторів до статевих гормонів; поява ЛМ в репродуктивному віці, коли рівень естрогенів високий; регрес пухлини після менопаузи, коли рівень естрогенів досягає мінімуму; виникнення ЛМ у деяких жінок в постменопаузі на фоні застосування естрогенних препаратів [7, 9].

Причини виникнення ЛМ досі є предметом дискусій. На думку багатьох авторів, вони мають багатогранну природу, в основі якої лежить сумарний ефект генних та середовищних чинників [2, 3, 6].

Проблема патогенезу гормонально-залежних пухлин та гіперпластичних процесів, які розвиваються в тканинах статевих органів жінок, продовжує залишатись однією із найбільш актуальних у сучасній гінекології. До сьогодні залишається дискусійним те, чи є ЛМ гормонально-залежним захворюванням [4]. Установлено, що у пацієток з ЛМ, з регулярним менструальним циклом рівні біоактивних (ЛГ, ФСГ, пролактин) і стероїдних (E_2 , П, Т, кортизол) гормонів в різні фази менструального циклу не відрізняються від нормативних показників [8, 2]. Однак у хворих з ЛМ спостерігаються зміни співвідношення рівнів естрадіолу (Е) і прогестерону (П) в крові в бік відносної гіперестрогенії, це доводить необхідність проведення протирецидивної гормональної корекції у хворих з ЛМ [2, 4, 5, 9, 10]. Встановлена пряма залежність між вмістом в лейоміоматозному вузлі гладком'язової тканини і кількістю рецепторів естрадіолу. Збільшений вміст естрогенів в центрі великих лейоміоматозних вузлів можна розглядати як один із важливих потенційних чинників росту пухлини.

Результати досліджень останніх років свідчать про важливу роль прогестерону в патогенезі ЛМ [2, 3, 8, 9]. Про це також свідчать дані про прискорення росту ЛМ в лютеїнову фазу менструального циклу, а також збільшення експресії Ki-67 (антиген клітинної проліферації) в нормальному міометрії в тій самій фазі. Ураховуючи наведене вище, на сьогодні переглянута існуюча раніше концепція про провідну роль естрогенів в патогенезі ЛМ.

Одним із чинників, які мають значення в рості ЛМ, є апоптоз [7, 9, 10, 13]. Ріст пухлини зумовлений дисбалансом між проліферацією і відмиранням клітин. Важливу роль в регуляції цього процесу відіграє протоонкоген Bcl-2 та пухлинний супресор p53. Підвищення експресії Bcl-2 в клітині змінює хід апоптозу і збільшує тривалість життя даної клітини. Імуногістохімічні дослідження виявили більш високий вміст Bcl-2 в ЛМ у порівнянні з прилеглим міометрієм. Найбільша експресія спостерігається в секреторну фазу менструального циклу [10, 14, 15]. Отже, збільшена експресія Bcl-2 в клітинах ЛМ в порівнянні з нормальним міометрієм може бути одним із молекулярних механізмів, які спричинюють посилений ріст пухлини внаслідок гальмування апоптозу [6, 8, 13].

До факторів, які призводять до виникнення захворювання, відносяться: пізні менархе, рясні менструації, висока частота медичних абортів, наявність екстрагенітальної патології (особливо серцево-судинної) і гінекологічних захворювань, тривала антибіотикотерапія, використання різних гормональних препаратів, зміна імунітету. При оцінюванні ризику виникнення ЛМ простежується генетична схильність до розвитку даного захворювання.

Ріст ЛМ найчастіше відбувається в рамках овуляторного циклу, з повноцінною фазою секреції. У вузлах пухлини рецепторів міститься більше прогестерону, ніж рецепторів естрогенів. У міру розвитку пухлини в її вузлах відбуваються різноманітні цитогенетичні перебудови, зумовлені, можливо, втратою гормональної залежності, і з'являються вторинно по відношенню до її розвитку.

Отже, вивчення основ патогенезу ЛМ допоможе розробити систему не тільки методів лікування, але й профілактики даної патології.

Клініка ЛМ відрізняється широкою різноманітністю і залежить від віку пацієнтки, тривалості захворювання, локалізації і величини пухлини і наявності супутніх патологічних процесів. Нерідко ЛМ перебігає «безсимптомно» – тобто відсутні скарги та порушення менструальної функції. Основними симптомами ЛМ є біль, кровотеча, порушення функції сусідніх органів, ріст пухлини. Біль, як правило, локалізується в нижніх відділах живота і попереку. Часто виражена тривалість болю пов'язана зі швидким ростом пухлини. Гострий біль виникає головним чином при порушеннях кровопостачання в пухлині, його прогресування може призвести до розвитку клінічної картини гострого живота. Переймоподібний біль під час менструації може свідчити про підслизове розташування вузла [5, 6, 10].

Для діагностики ЛМ сьогодні застосовують широкий спектр інструментальних методів дослідження – ультразвукові, рентгенологічні, ендоскопічні, комп'ютерні (КТ, МРТ) [1, 5, 10, 13, 15].

У наш час не підлягає сумніву те, що гістероскопія є найбільш інформативним інструментальним методом діагностики підслизових ЛМ [2, 6, 10, 16]. Застосування гісте-

роскопії дозволяє не тільки з високим ступенем точності діагностувати підслизову ЛМ, встановити її розміри, локалізацію та визначити умови для трансцервікальної міомектомії, а також обґрунтувати ступінь ризику останньої.

Лапароскопія – це самий точний метод визначення ЛМ, який дає можливість провести диференціальну діагностику між пухлинами яєчників і матки, детально оцінити їхні топографічні взаємовідношення з органами і структурами черевної порожнини.

У теперішній час розробляють і вдосконалюють два основних напрямки лікування ЛМ: консервативний і хірургічний, при цьому в низці випадків вони є такими, що взаємно доповнюють один одного.

Консервативне лікування, проведене в репродуктивному віці, після виявлення міоматозних вузлів (невеликих і середніх розмірів), дозволяє в низці випадків загальмувати подальше зростання пухлини, попередити операцію з видалення матки, зберегти можливість народити дитину [10, 11, 12].

Показання до консервативного лікування: молодий вік пацієнтки, невеликі розміри лейоматозно зміненої матки (до 10–12 тиж вагітності), між'язове розташування лейоміоматозних вузлів, відносно повільний ріст ЛМ, відсутність деформації порожнини матки (тобто центропітальне зростання або підслизова локалізація).

Лікування полягає в нормалізації системних порушень, характерних для хворих з ЛМ: хронічна анемія, запальні процеси матки і придатків, порушення кровонаповнення органів малого таза з переважанням венозного застою і зниженням артеріального кровопостачання, порушення функціонального стану нервової системи та вегетативної рівноваги.

Не дивлячись на різні погляди досліджувачів в трактовці пато- та гістогенезу ЛМ, переважає думка, відносно якої ЛМ є гормонально-залежною пухлиною. Доведено, що чутливість тканин пухлини до ендо- та екзогенних гормонів виявляється у більшій частині жінок. Тому можна припустити, що застосування препаратів з антиестрогенною дією на клітини, які містять рецептори естрадіолу, може тою чи іншою мірою гальмувати ріст пухлини. Ураховуючи це, гормональна терапія протягом десятиліть посідала важливе місце в лікуванні хворих з ЛМ. Великий арсенал застосованих засобів, які відрізняються за своєю хімічною структурою, в кінцевому рахунку мають володіти антиестрогенною активністю. З цією метою застосовували препарати андрогенних гормонів, які сприяють зменшенню або нормалізації розмірів матки в 50% спостережень. Тривалий час для лікування ЛМ застосовували комбіновані естроген-гестагенні препарати (КОК). Дія КОК полягає в пригніченні синтезу гонадотропін-рилізінг-фактора (ГТРФ) внаслідок циклічної секреції та меншою мірою, базальної секреції фолікулостимуляційного та лютеїнізуючого гормонів [4, 6, 7, 11–14].

Із упродовженням в клінічну практику прогестагенів ефективність лікування ЛМ зростає. Серед різних методів

широкого застосування набули похідні норстероїдного ряду (норетистерон, норетистерон-ацетат, норетинодрел) [7, 8].

Серед препаратів, які впливають на механізм істинного росту ЛМ, за останні роки широко застосовують агоністи гонадотропін-рилізінг гормонів (аГнРГ), біологічна активність яких значно перевищує активність нативних сполук. Регресія в міоматозному вузлі під дією антагоністів гонадотропін-рилізінг гормонів настає за рахунок пригнічення клітинної проліферації, деградації екстрацелюлярного матрикса, активації апоптозу, зниження усіх основних факторів росту, естрогенних гормонів і порушення біологічних ефектів, які сприяють існуванню патологічного процесу.

Ефективність гормональної терапії зумовлена характером гормональних порушень, наявністю та щільністю рецепторів в міоматозних вузлах і міометрії.

Протягом довгого періоду гістеректомія залишається єдиною тактикою оперативного лікування хворих з ЛМ віком понад 45 років. Нами розроблений диференційований підхід до органозберігальних операцій у хворих з ЛМ, який включає застосування таких методів, як традиційна лапаротомія, – міомектомія, лапароскопія, гістерорезектоскопія. У разі підслизової ЛМ найчастіше застосовують трансцервікальну енуклеацію, яку виконують за допомогою лазероскопії, термальної абляції та гістерорезектоскопії. На сьогоднішній день перспективним напрямком лікування хворих з ЛМ, який є альтернативним хірургічним втручанням, є емболізація маткових артерій (ЕМА). За останні роки з метою лікування ЛМ застосовують фокусований ультразвук під контролем МРТ (ФУЗ-МРТ), який забезпечує коагуляцію певних ділянок в середині органа, під контролем МРТ.

У цілому, слід зазначити, що на сьогодні накопичено великий арсенал консервативних та хірургічних методів лікування ЛМ, які необхідно застосовувати тільки за показаннями, дотримуватись умов, протипоказань та враховувати конкретну клінічну ситуацію, а саме стан органів-мішеней – грудних залоз.

Для запобігання ЛМ необхідно зберігати першу вагітність, особливо у молодих жінок, з так званою спадковою міомою. Аборт викликає ріст міоматозних вузлів і з мікроскопічних вузлів інтенсивно формуються зростаючі міоми. Слід уникати надмірного ультрафіолетового опромінення, підвищеного температурного впливу, особливо у віці після 30 років. За наявності спадкового ризику (міома матки у матері і близьких родичок) пухлина розвивається на 5–10 років раніше, тобто в 20–25 років. Продовження грудного вигодовування протягом 4–6 міс після пологів нормалізує вміст пролактину, який впливає на зміну гістогенезу міоми.

Необхідно підкреслити, що ЛМ є результатом соматичної мутації клітин міометрія внаслідок численних пошкоджувальних чинників. Тому в основі профілактики повинні превалювати здоровий спосіб життя і збереження репродуктивного здоров'я жінок.

Сведения об авторах

Корнацкая Алла Григорьевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

Ракша Ирина Ивановна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

Колесниченко Иванна Сергеевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

Чубей Галина Валериевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Адамян Л.В. Лазерная доплеровская флоуметрия у больных миомой матки и доброкачественными опухолями яичников / Л.В. Адамян, Т.Ю. Смольнова, В.В. Сидоров // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – № 5. – С. 34–39.
2. Адамян Л.В. Антипролиферативное и проапоптотическое действие селективного модулятора рецепторов прогестерона улипристала на лейомиому матки in vivo / Л.В. Адамян, О.В. Зайратьянц, А.Л. Тихомиров и др. // Проблемы репродукции. – 2014. – № 3. – С. 41–44.
3. Бурлев В.А. Воздействие медикаментозной терапии на процессы пролиферации и апоптоза у больных с миомой матки (обзор литературы) / В.А. Бурлев, С.В. Павлович // Пробл. репродукции. – 2004. – № 1. – С. 13–18.
4. Байлюк Е.А. Клинико-морфологические особенности пролиферативных процессов в молочной железе у женщин с миомой матки / Е.А. Байлюк, Э.К. Айламазян, В.Ф. Семиглазов // Здоровье женщины. – 2008. – № 4 (36). – С. 33–37.
5. Венцовская И.Б. Гиперпролактинемические состояния в практике гинеколога и методы их лечения / И.Б. Венцовская, О.А. Ефименко // Репродуктив. здоровье женщины. – 2003. – № 3. – С. 71–76.
6. Вихляева Е.М. Адювантная терапия при миоме матки / Е.М. Вихляева // Вестн. Рос. Акад. мед. наук. – 1997. – № 2. – С. 16–20.
7. Вихляева Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки / Е.М. Вихляева. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 399 с.
8. Гинекологическая эндокринология / Р.А. Манушарова, Э.И. Черкезова / Мед информ. Агентство. – 2008. – 271 с.
9. Доброхотова Ю.Э. Состояние рецепторного аппарата эндометрия и метаболизм эстрогенов при гиперплазиях эндометрия в позднем репродуктивном периоде / Ю.Э. Доброхотова, Р.О. Юсупова, Р.И. Озерова и др. // Вопросы гинекологии, акуш. и перинатологии. – 2009. – Т. 8, № 3. – С. 52–57.
10. Ковязин В.А. Гормональная регуляция и факторы апоптоза в железистых клетках нормального и патологического эндометрия / В.А. Ковязин, А.Л. Владимирцова, М.В. Самойлов, И.И. Бабиченко // Вопросы гинекол., акуш. и перинатологии. – 2007. – Т. 6, № 2. – С. 36–42.
11. Корнацька А.Г. Клініко-діагностичні особливості патології щитоподібної залози і молочних залоз у жінок із безплідністю / А.Г. Корнацька, О.Д. Дубенко // Здоровье женщины. – 2009. – № 4. – С. 166–170.
12. Плеханов А.Н. Малоинвазивный доступ – путь к снижению операционных осложнений при хирургическом лечении доброкачественных заболеваний матки / А.Н. Плеханов, Н.А. Татарова, Г.Б. Рябин и соавт. // Гинекология. – 2014. – № 4. – С. 73–76.
13. Сидорова И.С. Миома матки: (Совр. проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения) / под ред. И.С. Сидоровой. – М.: Мед. информ. агентство (МИА), 2003. – 254 с.
14. Стрижаков А.Н. Миома матки: патогенез, диагностика и лечение / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, В.А. Лебедев // Вопросы гинекологии, акуш. и перинат. – 2008. – 17. – № 4. – С. 7–19.
15. Татарчук Т.Ф. Современные аспекты лечения лейомиомы матки в репродуктивном возрасте / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей, Д.М. Могилевский // Здоровье женщины. – 2004. – 4 (20). – С. 94–97.
16. A prospective multicenter comparative study between myomectomy and uterine artery embolization with polyvinyl alcohol microspheres: long-term clinical outcomes in patients with symptomatic uterine fibroids / G.P. Siskin, R.D. Shlansky-Goldberg, S.C. Goodwin [et al.] // J. Vasc. Interv. Radiol. – 2006. – Vol. 17, N 8. – P. 1287–1295.
17. Effect of fibroids on fertility in patients undergoing assisted reproduction. A structured literature review / C. Benecke, T.F. Kruger, T.I. Siebert [et al.] // Gynecol. Obstet. Invest. – 2005. – Vol. 59, N 4. – P. 225–230.

Статья поступила в редакцию 16.02.2015

ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ*(один или несколько правильных вариантов ответов на каждый вопрос)***1. Яка частота лейоміоми у жінок репродуктивного віку?**

- 12–25%
 25–50%
 55–65%
 5–10%

2. Лейоміома матки – це гормонзалежна пухлина?

- Так
 Ні

3. Зміна співвідношення яких гормонів зустрічається при лейоміомі матки?

- Пролактин-естрадіол
 Естрадіол-прогестерон
 ЛГ-ФСГ
 ФСГ-антимюллеров гормон

4. Який найбільш інформативний метод діагностики лейоміоми матки?

- УЗД
 Бімануальний
 Гістероскопія
 Гістеросальпінгографія

5. Які препарати застосовують для лікування лейоміоми матки?

- Оральні контрацептиви
 Гестагени
 Селективні модулятори прогестерону
 Агоністи гонадотропін-релізинг-гормонів

6. Органи-мішені при лейоміомі матки:

- Щитоподібна залоза та грудна залоза
 Надниркові залози
 Підшлункова залоза
 Вилочкова залоза

7. Методи хірургічного лікування лейоміоми матки:

- Консервативна міомектомія
 Емболізація маткових артерій
 Гістеректомія

8. Показання до гістерорезектоскопії при лейоміомі матки:

- Підслизовий лейоміоматозний вузол
 Інтрамурально-субсерозний лейоміоматозний вузол
 Інтрамурально-субмукозний лейоміоматозний вузол

9. Золотим стандартом лікування лейоміоми є:

- Хірургічне
 Консервативне
 Комбіноване

10. До факторів, які спричиняють виникнення захворювання, відносяться:

- Пізні менархе
 Рясні менструації
 Висока частота медичних абортів
 Гінекологічні захворювання
 Тривала антибіотикотерапія

*Для получения сертификата отправьте ксерокопию страниц с ответами
 вместе с контактной информацией по адресу: 03039, Киев, а/я 36.*

КОНТАКТНЫЕ ДАННЫЕ:**Ф.И.О.** _____

Место работы _____

Должность _____

Почтовый адрес: индекс _____ Область _____

район _____

город _____

улица _____

дом _____ квартира _____

Телефон _____ **e-mail** _____

ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ*(один или несколько правильных вариантов ответов на каждый вопрос)***1. Яка частота лейоміоми у жінок репродуктивного віку?**

- 12–25%
- 25–50%
- 55–65%
- 5–10%

2. Лейоміома матки – це гормонзалежна пухлина?

- Так
- Ні

3. Зміна співвідношення яких гормонів зустрічається при лейоміомі матки?

- Пролактин-естрадіол
- Естрадіол-прогестерон
- ЛГ-ФСГ
- ФСГ-антимюллеров гормон

4. Який найбільш інформативний метод діагностики лейоміоми матки?

- УЗД
- Бімануальний
- Гістероскопія
- Гістеросальпінгографія

5. Які препарати застосовують для лікування лейоміоми матки?

- Оральні контрацептиви
- Гестагени
- Селективні модулятори прогестерону
- Агоністи гонадотропін-релізинг-гормонів

6. Органи-мішені при лейоміомі матки:

- Щитоподібна залоза та грудна залоза
- Надниркові залози
- Підшлункова залоза
- Вилочкова залоза

7. Методи хірургічного лікування лейоміоми матки:

- Консервативна міомектомія
- Емболізація маткових артерій
- Гістеректомія

8. Показання до гістерорезектоскопії при лейоміомі матки:

- Підслизовий лейоміоматозний вузол
- Інтрамурально-субсерозний лейоміоматозний вузол
- Інтрамурально-субмукозний лейоміоматозний вузол

9. Золотим стандартом лікування лейоміоми є:

- Хірургічне
- Консервативне
- Комбіноване

10. До факторів, які спричиняють виникнення захворювання, відносяться:

- Пізні менархе
- Рясні менструації
- Висока частота медичних абортів
- Гінекологічні захворювання
- Тривала антибіотикотерапія

Для получения сертификата отправьте ксерокопию страниц с ответами вместе с контактной информацией по адресу: 03039, Киев, а/я 36.

КОНТАКТНЫЕ ДАННЫЕ:**Ф.И.О.** _____

Место работы _____

Должность _____

Почтовый адрес: индекс _____ Область _____

район _____

город _____

улица _____

дом _____ квартира _____

Телефон _____ **e-mail** _____

Инфекции нижних мочевыводящих путей: альтернативный подход к терапии

Е.А. Прилепская, А.В. Зайцев

ГБОУ ВПО «МГМСУ им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

РМЖ № 29, 2014

Инфекции мочевых путей (ИМП) занимают первое место среди всех урологических заболеваний [5, 9, 12–14]. Они встречаются в поликлинической и госпитальной практике, а их доля в структуре внутрибольничных инфекций приближается к 40%. По локализации различают инфекции верхних и нижних (ИНМП) отделов мочевыводящих путей. В амбулаторной практике чаще наблюдаются случаи неосложненной ИМП. Кроме того, выделяют бессимптомную бактериурию, когда у больных обнаруживают лейкоциты и бактерии в 2 посевах мочи в титре 10^5 , при этом клинические проявления заболевания отсутствуют.

В связи с ростом резистентности большинства уропатогенов к имеющимся антибиотикам в настоящее время особое внимание уделяется связи между назначением антибиотиков, их коллатеральным повреждающим действием и развитием антибиотикорезистентности бактерий. Так, в регионах с высокой частотой назначения фторхинолонов отмечается более высокий уровень резистентности к этим препаратам по сравнению с регионами, где препараты этой группы назначаются реже [17].

Число новых антибиотиков, ежегодно одобряемых Food and Drug Administration (FDA) для применения в медицинской практике, неуклонно уменьшается (рис. 1) [14].

В США ежегодно регистрируют до 2 млн случаев заболеваний, вызванных антибиотикорезистентными бактериями. Связанные с этим дополнительные расходы составляют около 20 млрд долларов. По оценкам European Medicines Agency и European Centre for Disease Prevention and Control, 25 тыс. смертей в Европе ежегодно являются прямым следствием антибиотикорезистентности бактерий, а общие затраты на лечение достигают 1,5 млрд евро [21].

Одним из ведущих механизмов развития антибиотикорезистентности признана способность некоторых бактерий формировать биопленки. Например, *Escherichia coli* – основной возбудитель ИМП в исследованиях *in vitro* в 63% случаев продемонстрировала способность формировать биопленки [20].

Биопленка – это очаг инфекции, состоящий из одного вида микроорганизмов или сообщества различных видов, которые имеют свою структуру, принципы жизнедея-

тельности и жизнеобеспечения и системы защиты от неблагоприятных механизмов защиты хозяина и антимикробных средств [3]. В глубоких слоях биопленок микробы выдерживают дозы антибиотиков, которые в десятки и сотни раз превышают терапевтические концентрации [16].

Несмотря на имеющиеся утвержденные рекомендации по лечению ИМП, исследования, проведенные в разных странах, свидетельствуют о неправильном назначении антибиотиков как в госпитальной, так и в амбулаторной практике.

В настоящее время необходимость комплексного подхода к фармакотерапии урологических заболеваний находит свое отражение в рекомендациях более рационального применения антибактериальных препаратов, ограничении их применения при рецидивирующей ИНМП, лечении и профилактике урологических заболеваний с использованием препаратов растительного происхождения.

К проблеме применения антимикробных средств при ИМП подходят более взвешенно. Результаты пилотного исследования J. Bleidorn и соавторы (2010) показали, что при неосложненной ИМП эффективность антибиотиков и ибупрофена сопоставима [15]. То есть в ряде случаев достаточно устранить выраженное воспаление, давая организму возможность самостоятельно справиться с инфекцией.

В европейских рекомендациях (European Guidelines) по лечению инфекций в урологии (2014) в главе «Антимикробная профилактика рецидивирующей инфекции нижних мочевыводящих путей у женщин» продолжительную или посткоитальную антимикробную профилактику для предупреждения рецидивирующих ИМП рекомендуется применять только после того, как устранение поведенческих факторов риска и применение мер неантимикробной профилактики оказались неэффективными. Скрининг и лечение бессимптомной бактериурии теперь следует применять только у беременных и пациентов, которым предстоит инвазивное вмешательство на мочеполовых путях [18].

По аналогии с European Guidelines в российских национальных рекомендациях «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов» в разделе «Альтернативные методы лечения рецидивирующих инфекций мочевыводящих путей» также перечислены препараты для лечения и профилактики ИМП, не являющиеся антибиотиками [3].

Фитопрепаратом, который можно применять для лечения рецидивирующей ИМП, является Канефрон® Н («Бионорика СЕ», Германия). Это лекарственный препарат с оптимальным комплексным действием для лечения и профилактики хронических рецидивирующих ИМП (цистит, пиелонефриты) и мочекаменной болезни. Канефрон® Н также эффективно применяют для реабилитации пациентов, перенесших оперативное вмешательство на мочевыводящих путях. В состав препарата входят специальные экстракты золототысячника, любистка и розмарина, которые обеспечивают противовоспалительный, спазмолитический, антиаггезивный, противомикробный и мочегонный эффекты.

Клинически доказано, что Канефрон® Н способствует уменьшению боли и рези при мочеиспускании, уменьша-

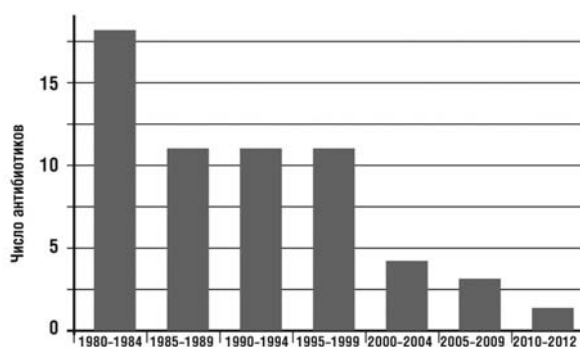


Рис. 1. Динамика числа антибиотиков, получивших одобрение FDA



Рис. 2. Динамика дизурических явлений при остром цистите и обострении хронического цистита

ет число повторных обострений, повышает эффективность антибактериальной терапии [2, 7, 9]. Препарат рекомендован для метафилактики мочекаменной болезни, способствует отхождению конкрементов и препятствует их образованию [1, 2], значительно снижает ирритативную симптоматику в послеоперационный период [4].

С учетом доказанной в клинических исследованиях эффективности препарата было проведено пилотное исследование, направленное на подтверждение возможности применения препарата Канефрон® Н в качестве монотерапии при остром неосложненном цистите. В исследование вошли 125 женщин, которые принимали Канефрон® Н в течение 7 дней. В любой момент по желанию каждая из участниц могла начать антибиотикотерапию. Через 7 дней терапию препаратом прекращали. Наблюдение за пациентками продолжали еще 30 сут. Выраженность симптоматики оценивали по разработанной балльной шкале, также оценивали результаты общего анализа мочи и крови.

Первичной конечной точкой служила частота нежелательных реакций на препарат на протяжении 7-дневной терапии препаратом Канефрон® Н. Вторичными конечными точками были процент пациенток, которым потребовалось лечение антибиотиками до 7-го дня, и доля пациенток, у которых на 7-й день отсутствовали симптомы ИНМП (дизурия, поллажурия и императивные позывы) с выраженностью большей, чем средней степени (т.е. пациентки, ответившие на лечение).

Ни у одной из 125 пациенток не было зарегистрировано побочных явлений, связанных с применением препарата. У 97,6% женщин не потребовалось лечения антибиотиками до 7-го дня, а общая доля пациенток, ответивших на лечение, составила 71,2%. Таким образом, была продемонстрирована возможность применения препарата Канефрон® Н в качестве монотерапии при острых неосложненных ИНМП. Однако для подтверждения полученного результата необходимы дальнейшие исследования, включающие выборку большего объема [19].

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аляев Ю.Г. и соавт. Растительный лекарственный препарат Канефрон Н в послеоперационной метафилактике мочекаменной болезни // Урология. – 2010. – № 5. – С. 65–71.
 2. Аляев Ю.Г., Амосов А.В. и соавт. Применение растительного препарата Канефрон Н у больных с хроническим циститом и мочекаменной болезнью // Урология. – 2005. – № 4. – С. 29–33.

3. Лопаткин Н.А., Аполихин О.И., Пушкарь Д.Ю. и др. Российские национальные рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов». – М., 2014.
 4. Мартов АТ., Ермаков Д.В. Возможности применения препарата Канефрон Н в реабилитации пациентов после выполнения эндоскопических операций // Эффективная фармакотерапия. Урология и нефрология. – 2012. – № 4. – С. 16–23.

5. Моисеев СВ. Практические рекомендации по антибактериальной терапии и профилактике инфекций мочевыводящих путей с позиций доказательной медицины // Инфекции и антимикробная терапия. – 2003. – № 5. – С. 3.
 6. Набер КГ., Перепанова Т.С. Обзор эффективности и безопасности препарата Канефрон Н при лечении и профилактике урогенитальных и гестационных заболеваний // РМЖ, 2012. – С. 922–927.
 7. Перепанова Т.С., Хазан П.Л. Растительный препарат Канефрон Н в лечении и профилактике инфекций мочевых путей // Врачебное сословие. – 2005. – № 4–5. – С. 1–4.

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

8. Перепанова Т.С., Кудрявцев Ю.В., Хазан П.Л. Неосложненная инфекция мочевых путей // *Consilium medicum*. – 2003. – № 5. – С. 1.
9. Серов В.Н., Баранов И.И., Ткаченко Л.В., Кукарекая И.И., Протопопова Н.В. Оценка опыта применения комбинированного растительного препарата у беременных (многоцентровое ретроспективное наблюдательное исследование) // *Акушерство и гинекология*. – 2013. – № 9.
10. Синякова Л.А., Косова И.В. Профилактика рецидивов инфекций мочевых путей // *Урология*. – 2009. – № 2. – С. 22–25.
11. Яковлев С.В. Современные подходы к антибактериальной терапии инфекций мочевыводящих путей // *Consilium medicum*. – 2001. – № 3. – С. 300–306.
12. Яковлев С.В., Дворецкий Л.И., Суворова М.П. Бактериальные инфекции в амбулаторной практике: выбор оптимального антибактериального препарата // *Consilium medicum*. – 2002. – № 4. – С. 10–21.
13. Яковлев С.В., Деревянко И.И. Инфекция мочевыводящих путей: Учебно-методическое пособие для врачей. – М.: Медиа Медика, 2001.
14. Antibiotic resistance threats in the United States, 2013. U. S. Department of Health and Human Services Centers for Disease Control and Prevention. – P. 44.
15. Bleidorn J., Ggyor I., Kochen M.M., Wegscheider K, Hummers-Pradier E. Symptomatic treatment (Ibuprofen) or antibiotics (ciprofloxacin) for uncomplicated urinary tract infection? – results of a randomized controlled pilot trial // *BMC Med*. – 2010. – Vol. 26 (8). – P. 30.
16. Donlan R.M., Costerton J.W. Biofilms: Survival mechanisms of clinically relevant microorganisms // *Clin Microbiol Rev*. – 2002. – Vol. 15 (2). – P. 167–193.
17. European Antimicrobial Resistance Surveillance Network (EARS-Net).
18. Grabe M., Bjerklund-Johansen T.E., Botto H, ekM., Naber K.G, Pickard R.S., Tenke P., Wa-genlehner F., Wullt B. // *Urological infections European Guidelines*, 2014.
19. Naber K., Steindl H., Abramov-Sommariva D., Eskoetter H. Non-antibiotic herbal therapy of uncomplicated lower urinary tract infection in women – a pilot study. *Planta Medica* // *J. Med. Plant Nat. Prod. Res.* – 2013. – Vol. 79. – P. 1079–1288.
20. Subramanian P., Shanmugam N., Sivaraman U., Kumar S., Selvaraj S. Antibiotic resistance pattern of biofilm-forming uropathogens isolated from catheterised patients in Pondicherry, India // *Australas Med J.* – 2012. – Vol. 5 (7). – P. 344–343.
21. Uchil R.R., Kohli GS., Katekhaye V.M., Swami O.C Strategies to combat antimicrobial resistance // *J Clin Diagn Res.* – 2014 Jul. – Vol. 8 (7). – ME01-4.

Беременность и инфекция, вызванная вирусом Эпштейна–Барр

Т.Н. Савченко¹, В.А. Алешкин², М.И. Агаева¹, Г.В. Шмарина³

¹Кафедра акушерства и гинекологии № 1 лечебного факультета Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва

²ФБУН «Московский научно-исследовательский институт эпидемиологии и микробиологии им. Г.Н. Габричевского» Роспотребнадзора, г. Москва

³ФГБУ «Медико-генетический научный центр» РАН, г. Москва, Российская Федерация

Журнал «Российский вестник акушера-гинеколога» том 14, №5, стр. 22 - 27, 2014, Москва

Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) широко распространен в мире, свыше 90% населения инфицировано данным вирусом. Для инфекционного процесса, вызванного ВЭБ, характерно многообразие клинических форм и большое количество путей передачи. Механизмы иммунопатогенеза инфекции, вызванной ВЭБ (ИВЭБ), остаются изученными не полностью. Особого внимания заслуживает ведение беременных, страдающих ИВЭБ. Эта инфекция может быть причиной развития различных патологических состояний, имеет высокий удельный вес в структуре внутриутробных инфекций. Алгоритмы диагностики и терапии данной инфекции разработаны не до конца, остаются неясными вопросы ведения беременности, ассоциированной с ВЭБ.

Ключевые слова: вирус Эпштейна–Барр, беременность, иммунитет.

Этиология и эпидемиология инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр

Вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ) является 4-м антигенным серотипом семейства Herpesviridae, относится к подсемейству Gammaherpesvirinae, роду Lymphocryptovirus и является возбудителем инфекционного мононуклеоза (ИМ), а также ряда заболеваний, ассоциированных с ним [1]. Имеются сведения о существовании двух основных штаммов ВЭБ: 1 (А) и 2 (В) и множества других штаммов, отличающихся друг от друга последовательностью экспрессии вирусных геномов во время латентного периода; способностью трансформировать В-лимфоциты по типу латентности, устойчивости к лекарственным препаратам, по способности к онкогенезу, географическим распространением и др. [2, 8]. Известно, что ВЭБ-1 (А) является более патогенным, обладает большей иммуортализирующей (от англ. *immortalize* — обесмертитель, увековечить) способностью (т.е. способностью пожизненно персистировать в организме хозяина), чем штамм 2 (В) и распространен преимущественно в странах Западной Европы [9].

Инфицированность ВЭБ распространена глобально, почти у 90% населения в возрасте старше 30 лет выявляют специфические антитела, около 50% населения переносят ИМ в детском или подростковом возрасте в манифестной форме, другая часть населения в атипичной: стертой или латентной форме [9]. В России обязательный учет заболеваемости ИМ введен с 1990 г., ежегодно регистрируется 40–80 случаев ИМ на 100 тыс. населения [8]. ВЭБ является представителем онкогенных ДНК-содержащих вирусов, в литературе [9, 18] описаны многочисленные ассоциации ВЭБ с рядом злокачественных заболеваний: с лимфомой Ходжкина, неходжкинскими лимфомами, посттрансплантатным лимфопролиферативным синдромом, карциномой желудка, назофарингеальной карциномой, волосатой лейкоплакией, также с различными аутоиммунными заболеваниями, среди которых классические ревматические болезни, васкулиты и др. Неук-

лонный рост инфицированности, преобладание атипичных форм течения, высокий риск канцерогенеза обосновывают необходимость тщательной диагностики и изучения особенностей современного течения инфекции, вызванной ВЭБ (ИВЭБ).

Источниками инфекции являются больные манифестными (стертыми и типичными) и бессимптомными формами болезни, а также вирусоносители. Ряд авторов [8, 18] считают, что выделение ВЭБ со слюной у здоровых серопозитивных людей происходит периодически на протяжении всей жизни, источниками заражения могут явиться как В-лимфоциты слизистой оболочки, так и клетки плоского эпителия. Основной путь передачи – воздушно-капельный, возможны также контактно-бытовой и парентеральный. В литературе [2, 8] имеются данные о выделении ВЭБ из цервикального секрета, спермы и о возможностях полового пути передачи вируса. Описаны случаи вертикальной передачи вируса плоду, приведшие к поражению сердца, глаз, печени плода; предполагают наличие интранатальной передачи ВЭБ при прохождении плода через родовые пути [2, 18]. ВЭБ может содержаться и в грудном молоке, однако такой путь передачи остается малоизученным.

Единой классификации клинических форм ИВЭБ нет. В зависимости от клинических форм, длительности течения и результатов лабораторных исследований выделяют следующие формы течения ИВЭБ: острая форма (короткий инкубационный период с последующим развитием характерных симптомов ИМ), инспарантная или бессимптомная форма, выделяют также медленную (прогредиентную) и особую форму ИВЭБ, связанную с первичным иммунодефицитом – X-сцепленный лимфопролиферативный синдром (синдром Дукана) [3]. Тяжесть клинических проявлений ИВЭБ зависит от количества инфекционного агента и состояния иммунной системы на момент инфицирования. Исход первичной инфицированности ВЭБ является интегративным показателем взаимодействия различных факторов и представляется несколькими вариантами: выздоровление, латентная – бессимптомная персистенция возбудителя или вирусоносительство, при котором происходит периодическое выделение ВЭБ в окружающую среду, представляющее риск для заражения, и хроническая рецидивирующая форма, когда персистенция вируса манифестируется клинической симптоматикой заболевания в течение длительного времени.

ВЭБ, как и все герпесвирусы, является ДНК-содержащим вирусом. Вирус продуцирует короткие цепи нетранслируемых мРНК, называемых в литературе EBERs (Epstein-Barr-virus encoded RNAs) EBER1 и EBER2, роль которых до конца не изучена, однако данные нуклеотидные последовательности используются для диагностики латентной инфекции [8, 18]. При инфицировании клеток вирусная ДНК проникает в ядро и замыкается в кольцо, образуя плазмиду со структурами по типу хроматина, способную к самостоятельной репликации, которая происходит в ядре В-клеток чело-

века, однако интеграция ДНК ВЭБ в геном В-лимфоцитов нехарактерна [2, 8, 9].

Вирион ВЭБ имеет округлую форму, окружен оболочкой, содержащей липопротеины клеток хозяина, поэтому не являющихся вирусспецифичными и вирусные гликопротеины, выполняющие роль рецепторов. При развитии иммунного ответа к вирусным гликопротеинам вырабатываются нейтрализующие антитела, на выявлении которых основана современная серодиагностика ИВЭБ.

В процессе репликации вируса экспрессируются свыше 70 различных вирусспецифических белков, однако к настоящему времени выделены группы иммуногенных белков, определение антител к которым дает возможность дифференцировать стадию инфекции (ЕА – ранний антиген, включает белки р54 и р138; EBNA – ядерный антиген – белок р72; VCA – капсидный антиген, включает комплекс белков р150, р18, р23, к настоящему времени доказано, что иммунодоминантными белками в этом комплексе являются: р18 и р23; LMP – латентный мембранный белок, gp125). Изучен белок наружной мембраны ВЭБ – gp350 (340)/220, который комплементарен рецептору CD 21 или CR2 В-лимфоцитов, что определяет тропность вируса к данным клеткам. С помощью gp350 происходит адгезия ВЭБ к поверхности В-клеток и начало эндоцитоза [8, 29]. Имеются сведения, подтверждающие значимость В-лимфоцитов в жизненном цикле ВЭБ. Так, при исследовании детей с врожденным генетическим заболеванием – агаммаглобулинемией Брутона, характеризующимся отсутствием В-лимфоцитов, установлено, что развитие ИВЭБ у них невозможно [8, 10, 14]. Однако тропизм ВЭБ не ограничивается клетками с наличием рецептора CD 21, доказана тропность ВЭБ к клеткам эпителиального ряда за счет вирусных белков gp85 и gp110 [10]. Имеется ряд публикаций, описывающих поражения ВЭБ клеток плоского и железистого эпителия, макрофагов, НК-клеток (естественных киллеров); данные о персистенции ВЭБ в клетках костного мозга, мочепускающего канала, канала шейки матки [8, 15, 17, 23]. Репликация вируса может происходить не только в В-клетках, но и в эпителиальных клетках, известно также, что в латентной фазе ВЭБ инфицирует В-клетки, а в продуктивной – эпителиальные клетки [8, 15]. Механизмы взаимодействия ВЭБ с эпителиальными и другими клетками остаются малоизученными. Первичной мишенью ВЭБ являются В-клетки, причем в испытаниях *in vitro* показано, что после инфицирования состояние латентности наступает по умолчанию [8, 23]. Предполагается, что В-лимфоциты транспортируют ВЭБ к другим клеткам. S. Tugisov и соавторы [35] описывают передачу ВЭБ от В-лимфоцитов сначала CD14-моноцитам периферической крови, которые затем дифференцируются в макрофаги – клетки Лангерганса, мигрируют в эпителий слизистой оболочки ротовой полости и способствуют распространению и репликации вируса в пределах эпителиального слоя.

Обнаружено, что пораженные В-лимфоциты могут экспрессировать различные вирусные белки: EBNA-1, EBNA-2, EBNA-LP (leader protein), LMP-1, LMP-2, BARF-1 и др. [2, 8, 18]. EBNA-1 – толерантный белок функционирует во время наследственной передачи генома при клеточном делении и играет главную роль в immortalизации В-клеток, он не вызывает эффективный цитотоксический иммунный ответ и защищает инфицированную клетку от воздействия цитотоксических лимфоцитов (ЦТЛ). В литературе имеются сведения о наличии в составе белка EBNA-1 домена с последовательностью аминокислот Gly-Gly-Ala различной длины, которая мешает процессингу и презентации данного белка через главный комплекс гистосовместимости – HLA I и II класса соответственно Т-лимфоцитам CD4 и CD8 [8, 10, 26]. В отличие от всех представителей семейства герпесвирусов ВЭБ не бло-

кирует экспрессию HLA I-класса на поверхности инфицированных клеток, что обеспечивает их защиту от лизиса НК-клетками. Высокая концентрация HLA I класса на трансформированных В-клетках приводит к связыванию ингибирующих KIR-рецепторов (иммуноглобулинподобные рецепторы киллерных клеток – от killer cell immunoglobulin-like receptor) на НК-клетках и ингибирует НК-лизис [8, 26]. Белок EBNA-2 является основным регулятором транскрипционных вирусных и клеточных генов, участвующих в immortalизации В-лимфоцитов и способен ослаблять действие интерферонов I типа (IFN I типа) на инфицированные ВЭБ-клетки посредством блокады индуцированной интерфероном сигнальной трансдукции [8, 10, 28]. В литературе имеются данные об инициации EBNA-2 совместно с EBNA-LP перехода инфицированной клетки из фазы G0 в фазу G1. LMP-1 – интегральный мембранный белок, ответственный за индукцию множества клеточных сигнальных каскадов, приводящих к активации NF-κB (ядерный фактор транскрипции активированных В-лимфоцитов) и N-терминальной киназы. Данный белок обеспечивает интеграцию вируса в клеточную мембрану, играет большую роль в ВЭБ-индуцированной трансформации В-клеток и действует как активатор клеточных трансмембранных рецепторов семейства TNFR (tumor necrosis factor receptors – рецепторы для цитокинов семейства фактора некроза опухоли) [30, 32]. LMP-1 повышает выживаемость инфицированных клеток за счет стимуляции антиапоптотических генов bcl-2 и a20, продукты которых блокируют сигнальные пути апоптоза [13, 25, 31], а также индуцирует экспрессию гена ВЭБ – bcrf-1, который кодирует интерлейкин-10-подобный белок (ИЛ-10-подобный белок) или вирусный ИЛ-10 [2, 9, 13]. Экспрессируемый ВЭБ белок – BCRF-1 по аминокислотной последовательности совпадает на 70% с цитокином ИЛ-10 и подавляет синтез IFNγ периферическими мононуклеарами [25, 27]. Другой экспрессируемый белок ВЭБ – BARF-1 функционирует как растворимый рецептор к ИЛ-1, который является главным медиатором развития местной воспалительной реакции и острофазного иммунного ответа организма. Связывание ИЛ-1 белками BARF-1 обеспечивает ускользание ВЭБ от иммунного надзора при острой инфекции или ее реактивации.

На основании данных современной молекулярной биологии возможно выделение двух типов репродукции ВЭБ: латентного и литического. Это два взаимоисключающих состояния в жизненном цикле ВЭБ, для каждого из которых характерно наличие клинико-лабораторных маркеров. Эффективность противовирусной терапии связана также с типом репродукции вируса. Литический тип репродукции неизбежно связан с гибелью клеток за счет действия факторов противовирусного иммунитета, в первую очередь, ЦТЛ. Литическая репродукция ВЭБ начинается с экспрессии вирусных генов: BZLF-1 и BRLF-1, активирующих ранние вирусные гены [31]. В состоянии латентной репродукции лишь небольшое число генов, отвечающих за репликацию вирусного генома, остается в активном состоянии. Некоторые из активных генов влияют на различные молекулярно-клеточные каскады, в частности, на активность сигналов через фактор транскрипции NF-κB, имеющий особое значение для поддержания латентности. Латентность ВЭБ в зависимости от экспрессии «ключевых» вирусных белков в immortalизированных В-лимфоцитах разделяется на три типа: 1-й тип – наличие EBNA-1 (обнаружен при лимфоме Беркитта); 2-й тип – EBNA-1, LMP-1 и/или LMP2 (обнаружен при назофарингеальной карциноме и ВЭБ-позитивных лимфомах Ходжкина); 3-й тип – наличие EBNA-1, LMP-1, LMP2 и других вирусных белков [8, 16, 27, 32]. Состояние латентности является обратимым, механизмы, приводящие к реактивации транскрипции вирусного генома, изучены недостаточно полно.

Особенности иммунопатогенеза ИВЭБ во время беременности

Во время беременности происходит супрессорная перестройка иммунной системы, направленная на развитие и поддержание иммунологической толерантности к аллоантигенам плода. Важным условием является переключение иммунного ответа с Т-хелперов 1-го типа (Th1) на Т-хелперы 2-го и 3-го типов (Th2, Th3), что приводит к преобладанию синтеза противовоспалительных цитокинов – ИЛ-4, ИЛ-10 и др. [5]. ИЛ-10 играет ключевую роль в развитии беременности, так как ингибирует продукцию и реализацию трофобластдеструктивной активности TNF-α. Кроме того, TGF-β (трансформирующий фактор роста β), секретируемый клетками децидуальной оболочки матки, блокирует развитие Th1-опосредованных реакций и одновременно стимулирует дифференцировку ворсин ранней плаценты и цитотрофобластическую инвазию [5, 6].

Для всех инфекционных возбудителей разного вида характерно наличие эволюционно консервативных структур – патоген-ассоциированных молекулярных образцов (PAMPs), благодаря которым инфекционные агенты распознаются как носители чужеродной информации, рецепторы к которым представлены в клетках иммунной системы хозяина и объединены в семейство – образ-распознающих частиц (PRRs). Взаимодействие PAMPs и PRRs запускает каскад различных молекулярных реакций, формирующих иммунный ответ. PAMPs, характерные для ВЭБ, представлены: EBERs – нетранслируемыми участками мРНК, дезоксиуридинтрифосфатазой, а также белками наружной мембраны. К PRRs, участвующим в формировании иммунного ответа при ИВЭБ, относятся в основном толл-подобные рецепторы (TLR), представленные на поверхности иммунокомпетентных клеток, наиболее специфичные к ВЭБ TLR3, TLR7, TLR9. Активация TLR стимулирует клетки макрофагально-моноцитарного ряда, вызывая развитие ранних цитокиновых реакций, лежащих в основе естественного иммунного ответа. К ранним цитокиновым реакциям относят синтез провоспалительных цитокинов: интерлейкинов – ИЛ-1, ИЛ-6, ИЛ-12, факторов некроза опухоли – ? и ? (ФНО-?, ?), IFN I типа (IFN ?, ?) и IFN II типа (IFN-?), продуцируемых НК-клетками [7, 16]. ВЭБ активирует клеточный и гуморальный иммунитет, но основная роль в элиминации вируса принадлежит клеточному иммунитету, в особенности CD4 Th, НК-клеткам, ЦТЛ. Иммунный ответ при инфицировании ВЭБ может быть сформирован из нескольких этапов: на 1-м этапе иммунного ответа увеличивается активность НК-клеток, синтез IFN I типа, основного противовирусного медиатора врожденного иммунитета, обладающего прямым внутриклеточным противовирусным действием и необходимого для дифференцировки Т-лимфоцитов. Ряд авторов [7] отмечают блокирование продукции IFN? в присутствии IFN? НК-клетками при ИВЭБ, хотя цитотоксичность данных клеток усиливается. Механизмы этого явления изучены не полностью, существует мнение авторов, объясняющих данное негативное взаимоотношение IFN I и II типа изменением в цитоплазме уровня молекул, участвующих в передаче сигналов [22]. При низком уровне продукции IFN? НК-клетками не происходит выраженной индукции Th1-ответа, но индуцируется ответ ЦТЛ и продолжается стимуляция НК-клеточной цитотоксичности, что является эффективным при противовирусной защите. На 1-м этапе иммунного ответа ВЭБ взаимодействует с секреторным иммуноглобулином А (IgA), который нарушает начальный этап вирусной адсорбции и способствует элиминации вируса из межклеточного пространства. Уже на 1-м этапе инфицирования ВЭБ индуцируется выраженный местный противовирусный иммунный ответ, но при значительном количестве инфекционного агента

и недостаточности факторов местной защиты возможно дальнейшее развитие инфекционно-воспалительного процесса. Следующий этап иммунного ответа при инфицировании ВЭБ предусматривает контроль пролиферации ВЭБ-инфицированных В-лимфоцитов, осуществляемый Т-регуляторными лимфоцитами, НК-клетками, неспецифическими ЦТЛ и IFN?. Затем появляются ЦТЛ, рестриктированные по HLA; они распознают антигены на клеточной поверхности В-лимфоцитов в комплексе с молекулами HLA I, разрушают пораженные клетки и продуцируют цитокины [4].

Недостаточно изученными остаются изменения иммунной системы при латентной ИВЭБ и механизмы активации ВЭБ. Известно, что в испытаниях *in vitro* мононуклеары периферической крови серопозитивных (ВЭБ+) пациентов в ответ на стимуляцию вирусом вырабатывают меньше провоспалительных цитокинов и больше противовоспалительных цитокинов, нежели мононуклеары серонегативных пациентов. Такая реакция клеток памяти может способствовать модуляции иммунного ответа при реактивации латентной инфекции [20]. Механизмы, приводящие к переходу от литической фазы инфицирования к латентной, остаются изученными не до конца, однако известно, что различные ядерные белки могут вызывать разнообразные варианты иммунного ответа по типу Th1 или Th2. Так, EBNA-6, EBNA-3С индуцируют в CD4 Т-лимфоцитах продукцию цитокинов по Th1-типу, тогда как EBNA-1 по Th2-типу. А LMP и EBNA-LP способны подавлять Th1-зависимый иммунный ответ [4]. Перечисленные особенности течения ИВЭБ создают благоприятные условия для пожизненной персистенции вируса в организме хозяина.

Развитие острой ИВЭБ во время беременности способствует реализации иммунного ответа по Th1-типу, изменению баланса между про- и противовоспалительными цитокинами, активации НК-клеток и ЦТЛ, в результате чего эмбриотоксический эффект Th1 превалирует над эмбриотоксическим действием Th2 что формирует угрожающее состояние по прерыванию беременности. В литературе [2, 9, 17] имеются данные, что литические формы ИВЭБ являются угрожающим фактором развития прерывания беременности, преждевременных родов, а также внутриутробного инфицирования (ВУИ) плода. Известна связь между ВЭБ и рядом аутоиммунных заболеваний, хотя роль ВЭБ в развитии аутоиммунных заболеваний до конца не изучена. Давно подмечено, что системные аутоиммунные заболевания, в частности, системная красная волчанка, характеризуются не только аномалиями продукции множества аутоантител, но и сопровождаются резким повышением частоты нарушений развития беременности и бесплодием. Последнее является настолько типичным признаком, что, по мнению ряда авторов [33, 34, 36], повторные самопроизвольные выкидыши должны рассматриваться как возможное указание на уже имеющееся (недиагностированное) или формирующееся аутоиммунное заболевание. Важно отметить, что эмбриотоксическими эффектами могут обладать любые естественные антитела, синтезируемые организмом беременной, кроме IgA и IgM.

В структуре ВУИ вирусная инфекция Эпштейна–Барр занимает значительное место, составляя около 50%, может вызывать различные поражения плода и новорожденного: поражения нервной системы (28%), органов зрения (7%), рецидивирующий хронический гепатит (13%), гепатопатию и синдром дыхательных расстройств. Эта инфекция может быть причиной развития в дальнейшей жизни ребенка синдрома хронической усталости, длительного субфебрилитета, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии. Известны способы прогнозирования ВУИ плода при ИВЭБ: проведение трансабдоминального амниоцентеза (по показаниям) в сроки

16–40 нед беременности и определение в амниотической жидкости IgG к ВЭБ методом иммуноферментного анализа (ИФА), ДНК вируса Эпштейна–Барр [1] методом полимеразной цепной реакции (ПЦР), а также метод исследования оптической плотности околоплодных вод.

Инфицирование или реактивация ВЭБ во время беременности оказывают влияние не только на течение и исход беременности, но и нервно-психическое состояние беременной. В литературе [34] описаны частые ассоциации активных форм ИВЭБ с депрессивными симптомами у женщины в период беременности и в ранний послеродовой период, наиболее часто реактивация ИВЭБ во время беременности приходится на I, II триместры беременности.

Диагностика и ведение различных форм ИВЭБ

Для обнаружения вируса используют серологические и молекулярно-генетические методы исследования. Серологические методы (ИФА) основаны на обнаружении антител IgM и IgG к антигенам (частицам) вируса (VCA, EA, EBNA). Молекулярно-генетические методы (ПЦР) являются чрезвычайно чувствительными и базируются на обнаружении ДНК вируса. Для анализов может использоваться любая биологическая жидкость, чаще кровь, слюна, при поражении центральной нервной системы – спинномозговая жидкость. Маркерами острой инфекции являются IgM к VCA – капсидному антигену, они появляются в ранней фазе заболевания и исчезают в течение 4–6 нед от начала острой первичной инфекции. Этот тип антител выявляется также и при реактивации инфекции. IgG к VCA сохраняются пожизненно, при реактивации инфекции их количество увеличивается [8, 9, 18]. IgG к раннему антигену EA определяются в период с 1–2-й недели по 4–6-й месяц инфицирования и так же могут быть признаком реактивации ИВЭБ. ПЦР-диагностика ВЭБ является дополнительным методом, подтверждающим острую стадию инфекции. Применение ПЦР для диагностики перенесенной в прошлом или хронической инфекции нецелесообразно. Для диагностики ИВЭБ используют также реакцию П. Буннеля с эритроцитами барана (диагностический титр 1:28 и выше при однократном исследовании либо четырехкратный прирост антител при обследовании парных сывороток); реакцию Гоффа–Бауэра со взвесью 4% формализированных эритроцитов лошади, результат возможно оценить уже через 2 мин, реакция высокоспецифична [9, 18].

Первичное инфицирование ВЭБ во время беременности происходит редко, наиболее часто возникает реактивация латентной инфекции, которая может характеризоваться следующими клиническими симптомами: длительная субфебрильная температура, боль в мышцах и лимфоузлах, быстрая утомляемость, за счет «смазанности» клинической картины не всегда удается распознать активацию вируса [8, 10, 14]. Лечение активных форм ИВЭБ требует комплексного подхода, который включает этиотропную, патогенетическую, иммуномодулирующую, симптоматическую терапию. В основном во время беременности проводится патогенетическая, иммунокорректирующая, симптоматическая терапия и крайне редко – этиотропная терапия, так как ни один из противовирусных препаратов не лицензирован для применения во время беременности [19]. Патогенетическая терапия включает прием антиоксидантных, витаминных, гормональных, гепато- и ангиопротекторных препаратов. Отдельным звеном патогенетической терапии является прием иммунокорректирующих препаратов. В литературе нет единого мнения о целесообразности проведения данной терапии во время беременности. Синтез провоспалительных цитокинов, возрастающий при развитии иммунного ответа, приводит к активации протромбиназы, что повышает свертываемость крови, приво-

дит к нарушению микроциркуляции, в связи с чем оправдан прием ангиопротекторных препаратов. Наиболее предпочтительным из данной группы является препарат флебодиа 600, содержащий в своем составе высокоочищенный диосмин, который не имеет риска мутагенности и генотоксичности. Флебодиа 600 улучшает микроциркуляцию и реологические свойства крови, обладает выраженным противовоспалительным действием, так как способствует уменьшению выработки медиаторов воспаления и повышает компенсаторно-приспособительные способности организма. Л.С. Логутовой и соавторами [12] были изучены особенности внутриплацентарного кровотока фетоплацентарного комплекса у беременных с плацентарной недостаточностью (ПН), которым в комплексную терапию был включен флебодиа 600. Проведенное авторами исследование показало, что флебодиа 600 оказывает положительное действие на маточно-плацентарный кровоток, улучшает гемодинамику матери и плода и может с успехом применяться в комплексной терапии беременных с ПН. Флебодию 600 можно применять и с профилактической целью у беременных группы риска развития ПН, ВУИ плода при сопутствующей бактериально-вирусной инфекции и при наличии сосудистых осложнений. Исследования показали безопасность этого препарата у беременных во II–III триместрах (по 1 таблетке в течение от 1 до 6 мес). Кроме того, эффективность флебодиа 600 подтверждена исследованиями, проведенными в России при преэклампсии, антифосфолипидном синдроме, варикозной болезни [12]. При нарушениях клеточного звена гемостаза может быть применена гепаринотерапия, наиболее предпочтителен ингаляционный способ введения. Обоснована также гормональная терапия препаратами прогестерона в связи с его способностью снижать уровень провоспалительных цитокинов [11]. Применение иммуномодулирующей терапии имеет ряд нюансов, в литературе имеются спорные данные о необходимости применения различных препаратов данной группы и их эффективности. Некоторые авторы [11] считают обоснованным введение препаратов IgG при первичном инфицировании или активации ВЭБ во время беременности, объясняя это их способностью к повышению адаптивно-приспособительных возможностей организма и частичной нейтрализацией цитопатогенности вируса. Однако не все авторы разделяют данное мнение, считая, что введение иммуноглобулинов нарушает механизмы реактивности организма.

Вне беременности для терапии ИВЭБ используют специфический иммуноглобулин человека против ВЭБ, однако его применение во время беременности малоизучено. В последнее время широкое распространение получил препарат габриглобин (иммуноглобулин человека нормальный), известно, что литические формы ИВЭБ вызывают гипогаммаглобулинемию, что оправдывает необходимость применения данного препарата, оказывающего иммуностимулирующее действие. Нет однозначного мнения о применении препаратов интерферона при активных формах инфекции. Ряд авторов считают обоснованным прием данных препаратов лишь при латентных формах инфекции для повышения резистентности организма. Другие же рекомендуют прием препаратов интерферона (кипферон, виферон, реаферон и др.) при острых формах инфекции, характеризующихся повышением общего уровня сывороточного IFN на фоне снижающейся способности лейкоцитов к выработке разных типов IFN, а в период реконвалесценции показано использование индукторов IFN (амиксин, циклоферон и др.) [8, 11]. Особое положение среди интерферонсодержащих препаратов занимает кипферон. Это единственный препарат, который имеет в своем составе, помимо интерфе-

рона человеческого рекомбинантного альфа-2b, КИП (комплексный иммуноглобулиновый препарат). КИП содержит иммуноглобулины классов G, M, A, которые представляют собой уже готовые антитела для борьбы с инфекцией [21]. Исследователи [8, 11, 19, 21] рекомендуют данный препарат в терапии вирусных инфекций, в том числе у беременных. При ведении беременных с вирусной инфекцией и при проведении прегравидарной подготовки у женщин, имеющих вирусную инфекцию, необходимо уделять большое внимание состоянию микробиоценоза генитального тракта. Нарушения данного микробиоценоза могут приводить к снижению резистентности организма, создавая тем самым благоприятные условия для активации условно-патогенной микрофлоры влагалища и вирусных инфекций. В настоящее время препаратом выбора для профилактики развития нарушений микробиоценоза влагалища и лечения вагинитов с сопутствующей вирусной инфекцией является полижинакс. Данный препарат обладает широким спектром антимикробной активности и выраженным противовоспалительным действием, противогрибковым и трофиче-

ским действием, которое обеспечивается уникальной комбинацией действующих веществ. Полижинакс не содержит в своем составе гормоны и поэтому не оказывает угнетающего воздействия на иммунную систему, что важно при наличии сопутствующей вирусной инфекции, не влияет на лактофлору влагалища и широко используется на этапе прегравидарной подготовки [11, 24].

Таким образом, анализ литературных данных показал отсутствие единого мнения по ведению беременности, отягощенной наличием вирусной инфекции, остается спорным вопрос о применении иммуномодулирующих препаратов: специфических иммуноглобулинов, препаратов интерферона, индукторов интерферона. Высокая распространенность ВЭБ, частота атипичных форм течения ИВЭБ, многообразие путей передачи, недостаточная диагностика, малоизученные механизмы иммунопатогенеза ИВЭБ, влияние на течение беременности, высокий уровень перинатальных потерь и преждевременных родов, отсутствие четких критериев по ведению беременности, отягощенной ИВЭБ, обосновывает актуальность изучения данной патологии.

Вагітність і інфекція, спричинена вірусом Епштейна–Барр

Т.Н. Савченко, В.А. Алешкін, М.І. Агаєва, Г.В. Шмаріна

Вірус Епштейна–Барр (ВЕБ) широко поширений у світі, понад 90% населення інфіковано даним вірусом. Для інфекційного процесу, спричиненого ВЕБ, характерно різноманіття клінічних форм і велика кількість шляхів передачі. Механізми імунопатогенеза інфекції, зумовленої ВЕБ (ІВЕБ), залишаються вивченими не повністю. Особливою уваги заслуговує ведення вагітних, які страждають інфекцією, викликаною вірусом Епштейна–Барр. Ця інфекція може бути причиною розвитку різних патологічних станів, має питому вагу в структурі внутрішньоутробних інфекцій. Алгоритми діагностики і терапії даної інфекції розроблені не до кінця, залишаються неясними питання ведення вагітності, асоційованої з ВЕБ.

Ключові слова: вірус Епштейна–Барр, вагітність, імунітет.

Pregnancy and Epstein–Barr virus-induced infection

T.N. Savchenko, V.A. Aleshkin, M.I. Agaeva, G.V. Shmarina

Epstein–Barr virus (EBV) is of widespread occurrence throughout the world; over 90% of people are infected with this virus. The infection process induced by EBV is characterized by a variety of clinical forms and by a great quantity of its transmission routes. The mechanisms for the immunopathogenesis of EBV-induced infection remain not fully studied. The management of pregnant women with the infection merits special attention. This infection may be caused by different abnormalities and has a high share in the structure of intrauterine infections. Algorithms for the diagnosis and treatment of this infection have not been fully elaborated; the problems in EBV-associated pregnancy management remain unclear.

Key words: Epstein–Barr virus, pregnancy, immunity.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Авруцкая В.В., Мелконов Э.Ю., Орлов А.В., Сагамонова К.Ю., Шевко И.Г., Ефанова Е.А. Способ прогнозирования внутриутробного инфицирования вирусом Эпштейна–Барр. Патент РФ № 2276363 2006.
2. Азова М.М., Гигани О.Б. Роль вируса Эпштейна–Барр в возникновении и развитии опухолевых заболеваний. Естественное знание и гуманизм 2006; 3: 3: 3.
3. Алексеев А.В. Полиморфизм проявлений Эпштейна–Барр вирусной инфекции в практике врача дерматовенеролога. Дніпровський медичний часопис 2009; 1: 4: 15–19.
4. Горейко Т.В., Калинина Н.М., Дрыгина Л.Б. Роль цитокинов в патогенезе хронической инфекции, вызванной вирусом Эпштейна–Барр. Цитокины и воспаление 2011; 4: 56–57.
5. Доброхотова Ю.Э., Джобава Э.М., Озерова Р.И. Неразвивающаяся беременность. М 2010; 44–48.
6. Долгушина Н.В., Макацария А.Д. Вирусные инфекции у беременных. – М: Триада-Х 2004; 137.
7. Желязничкова Г.Ф. Воздействие вирусов на систему цитокинов хозяина. Вопр вирусол 2002; 4: 6–8.
8. Исаков В.А., Архипова Е.И., Исаков Д.В. Герпесвирусные инфекции человека. – СПб: СпецЛит 2013; 59–61: 179–198.
9. Исаков В.А., Рыбалкин С.Б., Романцов М.Г. Герпесвирусная инфекция: Рекомендации для врачей. СПб 2006; 21–23: 41–43.
10. Кудин А.П. Эта «безобидная» вирус Эпштейна–Барр инфекция. Ч. 1. Характеристика возбудителя. Реакция иммунной системы на вирус // Мед. новости 2006; 7: 14–22.
11. Краснополский В.И., Тареева Т.Г., Малиновская В.В., Шугинин И.О., Микаелян А.В., Никольская И.Г., Федотова А.В., Ефанов А.А., Будыкина Т.С., Бочарова И.И., Витушко С.А., Минасян К.Г., Бахрех Е.В., Ломакина Е.Н. Мониторинг беременных с вирусными инфекциями семейства герпес. Медицинская технология. – М., 2006; 40.
12. Логотова Л.С., Петрухин В.А., К.Н. Ахведиани, Пырскова Ж.Ю., Витушко С.А., Магилевская Е.В. Эффективность ангиопротекторов при лечении беременных с плацентарной недостаточностью // Росс. вестн. акуш. гинекол. 2007; 7: 2: 45–50.
13. Лукьянова Н.Ю., Кулик Г.И., Чехун В.Ф. Роль генов p53 и bcl2 в апоптозе и лекарственной резистентности опухолей // Вопр. онкол., 2000; 46: 2: 121–128.
14. Малашенкова И.К., Дидковский Н.А., Сарсания Ж.Ш., Жарова М.А., Литвиненко Е.Н., Щелеткова И.Н., Чистова Л.И., Пичужкина О.В., Гусева Т.С., Першина О.В. Клинические формы хронической Эпштейна–Барр-вирусной инфекции: Вопросы диагностики и лечения // Леч. врач, 2009; 9: 50–59.
15. Мирошникова М.И., Казмирчук В.Е. Выявление осложнений Эпштейн–Барр вирусной инфекции // Перинатология та педіатрія, 2002; 4: 51–58.
16. Рабсон А., Ройт А., Делвейз П. Основы медицинской иммунологии: Пер. с англ. – М: Мир, 2006; 320.
17. Редькин Ю.В., Одокиенко А.Ю. Инфекционные заболевания: особенности взаимоотношений в системе «инфект–хозяин» // Иммунопатол. алергол. инфектол., 2005; 2: 73–79.
18. Руководство и атлас по инфекционным и паразитарным болезням человека. Под ред. Ю.В. Лобзина, С.С. Козлова. – СПб: Феникс, 2008; 932.
19. Савичева А.М. Проблемы диагностики и терапии репродуктивно значимых инфекций // Журн. акуш. и жен. бол., 2006; 55: 2: 76–86.
20. Самарин Д.В. Современные подходы к диагностике Эпштейна–Барр вирусной инфекции // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія 2008; 2: 15–18.
21. Феклисова Л.В., Афанасьев С.С., Мескина Е.Р. Комбинированный иммунобиологический препарат кифе-

- рон, суппозитории в лечении вирусно-бактериальных инфекций респираторного и кишечного трактов у детей // Вопр. соврем. педиатр., 2003; 2: 2: 40–45.
22. Шмагель К.В., Черешнев В.А. Иммуниет беременной женщины. – М: Медкнига, 2003; 224.
23. Abdulkarim B., Sabri S., Zelenika D., Deutsch E., Frascogna V., Klijanienko J., Vainchenker W., Joab I., Bourhis J. Antiviral agent Cidofovir decreases Epstein–Barr virus (EBV) oncoproteins and enhances the radiosensitivity in EBV-related malignancies. *Oncogene* 2003; 22: 2260–2271.
24. ACOG Committee on Practice Bulletins. ACOG Practice Bulletin. Clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists. No. 82 June 2007. Management of herpes in pregnancy. *Obstet Gynecol* 2007; 109: 6: 1489–1498.
25. Adler B., Schaadt E., Kempkes B., Zimmer–Strobl U., Baier B., Bornkamm G.W. Control of Epstein–Barr virus reactivation by activated CD40 and viral latent membrane protein 1. *PNAS* 2002; 99: 1: 437–442.
26. Ahsan N., Kanda T., Nagashima K., Takada K. Epstein–Barr virus transforming protein LMP1 plays a critical role in virus production. *J Virol* 2005; 79: 7: 4415–4424.
27. Bieging K.T., Amick A.C., Longnecker R. Epstein–Barr virus LMP2A bypasses p53 inactivation in a MYC model of lymphomagenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 7: 17945–17950.
28. Biron C.A., Segal P.B., Levy D.E., Hirano T., Salomon R., Durbin J.E. Stats in immune responses to viral infections. In: *Signal transducers and activators of transcription (STATs)*. Kluwer Academic Publishers 2003; 381–397.
29. Carville A., Mansfield K.G. Comparative pathobiology of macaque lymphocryptoviruses. *Comp Med* 2008; 58: 1: 57–67.
30. Ehlin-Henriksson B., Mowafi F, Klein G., Nilsson A. Epstein–Barr virus infection negatively impacts the CXCR4-dependent migration of tonsillar B cells. *Immunology* 2006; 117: 3: 379–385.
31. Kalla M., Schmeinck A., Bergbauer M., Pich D., Hammer schmidt W. AP-1 homolog BZLF1 of Epstein–Barr virus has two essential functions dependent on the epigenetic state of the viral genome. *PNAS* 2010; 107: 850–855.
32. Lucchesi W., Brady G., Dittrich-Breiholz O., Kracht M., Russ R., Farrell P. J. Differential gen regulation by Epstein–Barr virus type 1 and type 2 EBNA2. *J Virol* 2008; 82: 15: 7456–7466.
33. Lucy Pembrey, Pauline Raynor, Paul Griffiths, Shelley Chaytor, John Wright Seroprevalence of cytomegalovirus, epstein barr virus and Varicella Zoster virus among pregnant women in Bradford: A Cohort Study. *PLoS One* 2013; 8: 11: e81881. Published online Nov 27, 2013. doi:10.1371/journal.pone.0081881 PMID: PMC3842274.
34. Rudzik A.E., Breakey A., Bribiescas R.G. Oxytocin and Epstein–Barr virus: Stress biomarkers in the postpartum period among first-time mothers from Sao Paulo, Brazil. *Am J Hum Biol* 2014; 26: 1: 43–50. doi: 10.1002/ajhb.22489. Epub 2013 Nov 22. PMID: 24265252.
35. Tugizov S., Herrera R., Veluppillai P., Greenspan J., Greenspan D., Palefsky J.M. Epstein–Barr virus (EBV)-infected monocytes facilitate dissemination of EBV within the oral mucosal epithelium. *J Virol* 2007; 81: 11: 5484–5496.
36. Zhu P., Chen Y.J., Hao J.H., Ge J.F., Huang K., Tao R.X., Jiang X.M., Tao F.B. Biological markers of stress in pregnancy: associations with chronic placental inflammation at delivery. *Am J Perinatol* 2013; 30: 7: 557–564. doi: 10.1055/s-0032-1329187. Epub 2012 Dec 27. PMID: 23271381.

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.

Противпоказання. 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. Спостережень 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.

Вагінальні таблетки (Гінофлор®), що містять дуже низьку дозу естріолу та *Lactobacillus acidophilus*, при вагінальній атрофії в пацієнток у постменопаузі, які страждають на рак молочної залози і застосовують інгібітори ароматази

(Клінічне дослідження фармакокінетики, безпеки та ефективності. Фаза I)

КЛІНІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гілберт Дондерс (Gilbert Donders), Патрік Нівен (Patrick Neven), Максиміліан Моегеле (Maximilian Moegele), Анілін Лінтерманс (Anneleen Lintermans), Герт Беллен (Gert Bellen), Валдас Прусаускас (Valdas Prasauskas), Філіпп Гроб (Philipp Grob), Олаф Ортманн (Olaf Ortmann), Стефан Бучолц (Stefan Buchholz)

Breast Cancer Res Treat. DOI 10.1007/s10549-014-2930-x

Було проведено фармакокінетичне (ФК) дослідження (фаза I) для оцінювання рівня циркулюючих естрогенів у пацієнток з раком молочної залози, які застосовують нестероїдний інгібітор ароматази (НІА) при вагінальній атрофії та використовують комбіновані вагінальні таблетки, що містять дуже низьку дозу естріолу (ЕЗ) – 0,03 мг і *Lactobacillus* (Гінофлор®). Шістнадцять пацієнток, які застосовують НІА та в яких діагностовано важка вагінальна атрофія, щоденно використовували по 1 вагінальній таблетці препарату Гінофлор® протягом 28 днів, після чого настав етап підтримувальної терапії з використанням 3 таблеток на тиждень протягом 8 тиж. Основні показники включали сироваткову концентрацію та фармакокінетику естріолу (ЕЗ), естрадіолу (Е2) та естрону (Е1), визначені методом чутливої газової хроматографії – мас-спектрометрії. Додаткові показники включали клінічні оцінки ефективності та побічні ефекти; мікроскопічні зміни вагінального епітелію і мікрофлори, а також зміни сироваткового рівня ФСГ, ЛГ та глобулін-зв'язувального статевого гормону.

Сироватковий рівень Е1 і Е2 у порівнянні з вихідним рівнем не підвищився в жодній з пацієнток після застосування вагінального засобу. Сироватковий рівень ЕЗ тимчасово підвищувався після першого застосування у 15 із 16 пацієнток, максимальний рівень складав 168 пг/мл через 2–3 год після введення препарату. Через 4 тиж сироватковий рівень ЕЗ був незначно підвищений у 8 пацієнток, максимальне значення складало 44 пг/мл. Вагінальна атрофія була ліквідована або її симптоми покращилися у всіх пацієнток. Пацієнтки добре переносили препарат, ніхто не припинив терапію. Застосування вагінальних таблеток, що містять низьку дозу ЕЗ – 0,03 мг і *Lactobacillus acidophilus*, у пацієнток в постменопаузі з раком молочної залози під час застосування інгібітору ароматази, які страждають на

вагінальну атрофію, призвело до незначного та тимчасового підвищення сироваткового рівня ЕЗ, але не рівня Е1 чи Е2, тому цей препарат можна вважати безпечним і ефективним засобом для лікування атрофічного вагініту в пацієнток з раком молочної залози, які застосовують НІА. **Ключові слова:** рак молочної залози, інгібітори ароматази, вагінальна атрофія, вагінальний естріол, лактобактерії.

Депривація естрогену за допомогою пероральних інгібіторів ароматази (ІА) є встановленим методом терапії у пацієнток в постменопаузі з естроген-рецепторпозитивним і/чи прогестерон-рецепторпозитивним раком молочної залози [1]. Хоча ІА ароматази покращують показник виживаності, вони погіршують чи спричинюють вагінальну атрофію, сухість та диспареунію в більшості пацієнток [2]. У деяких пацієнток виникає атрофічний вагініт, підтип аеробного вагініту (АВ) [3]. Ці побічні ефекти значно знижують якість життя та погіршують прихильність пацієнток до терапії, що негативно впливає на показник виживаності пацієнток [4]. Оскільки велика кількість пацієнток, які застосовують ІА, живуть протягом багатьох років з діагнозом раку молочної залози, ці побічні ефекти стають значною проблемою для самих пацієнток та їхніх лікарів [5, 6].

Вагінальне застосування естрогену є найбільш ефективним методом терапії, що полегшує ці симптоми [4, 7, 8]. Ці засоби більш ефективні, ніж негормональна терапія [9–11]. Однак вагінальне застосування будь-якої дози естрадіолу (Е2) пацієнтками, які використовують ІА, підвищує рівень Е2,1 [3–18]. Тому більшість авторів вважають, що подібний метод лікування є потенційно небезпечним для жінок з раком молочної залози в анамнезі, оскільки системне всмоктування естрогену може стимулювати ріст клітин раку молочної залози [5, 6, 19–22]. Таким чином, оскільки безпека є ос-

G. Donders, Відділення акушерства та гінекології, Антверпенський університет, Антверпен, Бельгія

G. Donders (&) – G. Bellen, Femicare vzw, Clinical Research for Women, Gasthuismolenstraat 31, 3300 Тінен, Бельгія

P. Neven – A. Lintermans, Відділення акушерства та гінекології, лікарня Gasthuisberg Hospital, Левенський університет, Левен, Бельгія

M. Moegele – O. Ortmann – S. Buchholz, Відділення акушерства та гінекології, університетський медичний центр міста Регенсбург, Регенсбург, Німеччина

V. Prasauskas – P. Grob, Medinova AG, Цюрих, Швейцарія

Публікація онлайн: 10 квітня 2014 р.

новною проблемою, для вагінального введення можна використовувати лише менш сильні естрогени. Е3 є слабшим естрогеном, ніж Е2, вагінальне застосування 1 мг у пацієток в постменопаузі з вагінальною атрофією не підвищувало сироватковий рівень через 2 тиж, 3 міс і 6 міс в порівнянні з контрольною групою. Біопсія ендометрія не продемонструвала проліферації [23].

Гінофлор® містить 10⁸ життєздатних ліофілізованих бактерій *Lactobacillus acidophilus* (*L.acidophilus* KS400) і 0,03 мг Е3, що в 16–32 рази менше, ніж доза, що міститься в традиційних вагінальних препаратах, які включають Е3 (0,5–1 мг). Цей препарат є безпечним та ефективним для відновлення порушеної вагінальної флори [24, 25] і для лікування атрофічного вагініту в постменопаузальних пацієток [26–29]. Попередні дані свідчать, що щоденне застосування однієї таблетки препарату Гінофлор® у здорових жінок в постменопаузі з вагінальною атрофією в два рази підвищує значення C_{max} Е3 в порівнянні з вихідним показником, але це значення все ще знаходиться в постменопаузальному діапазоні в 1-й день; тоді як у 12-й день значення C_{max} не підвищувалось в порівнянні з вихідним показником [30].

Протягом даного фармакокінетичного дослідження (фаза I) проводили оцінювання рівня циркулюючих естрогенів і ефективності після вагінального введення комбінованих вагінальних таблеток (Гінофлор®), що містять дуже низьку дозу естріолу (Е3) – 0,03 мг і *L. acidophilus*, в пацієток з раком молочної залози, які застосовують нестероїдний ІА.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Це відкрите, фармакокінетичне (ФК) дослідження фази I, проведене в двох центрах за участю 16 жінок у постменопаузі, які застосовують нестероїдний ІА та страждають на симптоматичну вагінальну атрофію. Це клінічне дослідження проводили в двох центрах: один розташований в Бельгії, інший – в Німеччині. Період включення пацієток продовжувався з квітня 2011 р. до липня 2012 р. Дослідження було схвалено комітетами з етики і національними органами як належне дослідження (номер EudraCT: 2010-022007-22). Усі пацієнтки підписали інформовану згоду перед проведенням процедур в рамках дослідження відповідно до вимог Належної клінічної практики і Гельсінської декларації. Гормональний аналіз проводила компанія Nuvisan GmbH, Німеччина; аналіз мазка із піхви виконувала компанія Femicare vzw, Бельгія, статистичний фармакокінетичний аналіз проводила компанія Arlenda SA, Бельгія. Даний звіт відповідає рекомендації CONSORT.

Пацієнтки, які брали участь у дослідженні, знаходились в періоді менопаузи, віком 52 роки чи старше, або ≥ 46 років після білатеральної овариєктомії з припиненням менструації протягом не менше 12 міс і початком застосування ІА не менше ніж 6 міс назад. Крім того, у жінок, яким була прове-

дена гістеректомія без порушення яєчників, рівень ФСГ повинен був перевищувати 30 МО/л. Додаткові критерії включали наявність клінічних симптомів вагінальної атрофії, вагінальний рівень рН > 5,0 і показник за шкалою Карнофскі $\geq 80\%$.

Основні критерії виключення: застосування інших статевих гормонів чи фітоестрогенів протягом 6 міс до початку дослідження або під час нього, застосування інших вагінальних лікарських засобів, застосування протипісляінфекційних препаратів і використання стероїдних ІА, наявність інфекції, що передається статевим шляхом, чи злоякісних або передракових станів. Із дослідження також виключали пацієток, у яких індекс маси тіла (ІМТ) був нижчий за 18,5 чи вищий за 30.

Гінофлор® – вагінальні таблетки (100 мільйонів життєздатних бактерій *L. acidophilus* KS400 і 0,03 мг Е3) були надані компанією Medinova AG, Швейцарія. Пацієнтки, які включені в дослідження, отримували базисне лікування протягом 4 тиж (1 вагінальна таблетка, яку вводили щоденно глибоко в піхву перед сном та в дні фармакокінетичного аналізу – при включенні в дослідження і під час візиту через 4 тиж – рано вранці), після чого настав період підтримувальної терапії (3 вагінальні таблетки щотижнево, по одній кожен другий день) протягом 8 тиж.

Основна мета полягала у визначенні параметрів всмоктування і фармакокінетики Е3 та його впливу на сироваткову концентрацію Е2 і Е1 під час вихідної щоденної терапії. Додаткові цілі включали визначення сироваткового рівня Е3, фолікулостимулювального гормону (ФСГ), лютеїнізувального гормону (ЛГ) і глобулін-зв'язувального статевого гормону (ГЗСГ), а також оцінювання клінічних симптомів і змін фізіологічного статусу вагінального епітелію і мікрофлори, порівняння показників ефективності лікування під час базової та підтримувальної терапії та оцінювання профілю безпеки.

Клінічні обстеження проводили під час візиту – скринінгу (S = тиждень 1), при включенні в дослідження (E = день 0) та на 14-й день (C1 = тиждень 2), 28-й (C2 = тиждень 4), 56-й (C3 = тиждень 8) і 84-й (C4 = тиждень 12) дні для оцінювання рівня гормонів, ефективності та безпеки (мал. 1).

Під час візитів E і C2, за 0,5 год до введення препарату і через 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8 і 24 год після введення препарату брали декілька зразків крові для визначення фармакокінетичних параметрів. Крім того, під час кожного візиту зразки брали для оцінювання мінімального сироваткового рівня Е3, Е2 і Е1, а також концентрації ФСГ, ЛГ і ГЗСГ.

Естрогени аналізували методом високочутливої газової хроматографії – мас-спектрометрії (валідованим відповідно до галузевого керівництва FDA). Після екстракції, очищення і депривації 1 мл сироватки, 1–2 мкл зразка вводили в систему газової хроматографії – мас-



Мал. 1. Дизайн дослідження. Пацієток, які відповідають критеріям включення, включали в дослідження під час скринінгу. Під час візиту включення вводили першу таблетку препарату Гінофлор® і проводили фармакокінетичний аналіз для визначення сироваткових естрогенів протягом 24 год (візит E). Через 2 тиж у пацієток перевіряли сироватковий рівень естрогену, вагінальну відповідь та наявність побічних ефектів (1). На 28-й день (візит C2), 56-й (візит C3) і 84-й (візит C4) дні перевіряли ті самі змінні, у 28-й день (візит C2) проводили ще одне 24-годинне фармакокінетичне дослідження по відношенню динаміки сироваткового естрогену. Між візитом E і візитом C2 пацієнтки вводили 1 вагінальну таблетку щоденно (період вихідної терапії), після візиту 2 препарат Гінофлор® застосовували кожен другий день (період підтримувальної терапії)

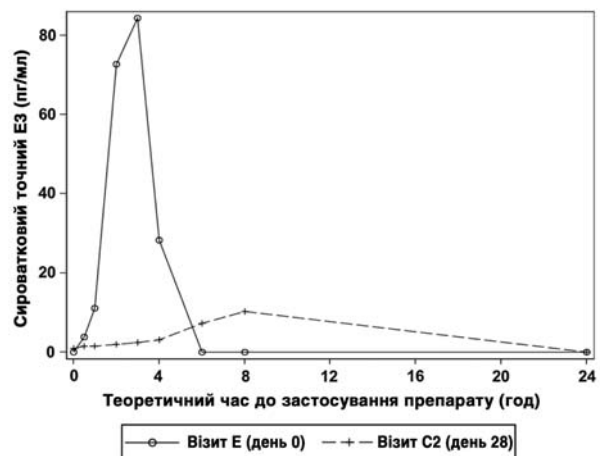
спектрометрії. Оцінювання проводили в режимі хімічної іонізації з негативними іонами, використовуючи аміак в якості реактивного газу. Нижня межа кількісного визначення складала 10,00 пг/мл для Е3, 1,00 пг/мл для Е2 і 2,00 пг/мл для Е1. Коефіцієнт варіації (CV – коефіцієнт варіації в межах одного аналізу) складав 2,0% для Е3 (діапазон калібрування: 10,00–500,00 пг/), 4,2% для Е2 (діапазон калібрування: 1,00–150,00 пг/мл) і 3,4% для Е1 (діапазон калібрування: 2,00–300,00 пг/мл). Визначення рівня ФСГ, ЛГ і ГЗСГ проводили із застосуванням автоматизованої системи-аналізатора для імунологічного аналізу Access® компанії Beckman Coulter Inc., США з урахуванням основного принципу конкурентно-зв'язувального імуноферментного аналізу.

Основні показники ефективності включали сироваткову концентрацію Е3, Е2 і Е1, а також фармакокінетичні параметри Е3 в 0 день (візит Е) і 28-й день (візит С2). Мінімальний рівень Е3, Е2 і Е1 – концентрація перед введенням препарату (-0,5 год) під час контрольних візитів. Концентрація нижча за нижню межу кількісного визначення вважалась нульовою в рамках описової статистики. Площу під кривою з часу введення препарату до останньої вимірюваної концентрації (AUC_{0-24}) розраховували за допомогою лінійного інтегрування методом трапеції. Найвища виміряна концентрація фіксувалась як C_{max} . Час досягнення максимальної концентрації оцінювали наступним чином: $t_{max,E}$ = час, при якому була досягнута $C_{max,E}$ під час візиту Е, $t_{max,C2}$ = час, при якому була досягнута $C_{max,C2}$ під час візиту С2.

Додаткові параметри включали мінімальну сироваткову концентрацію Е3, Е2, Е1, ФСГ, ЛГ і ГЗСГ під час усіх візитів; вагінальний рівень рН; клінічні симптоми (вагінальна сухість, хворобливе відчуття у піхві, диспареунія та відчуття виділень із піхви) та клінічні ознаки (блідість піхви, підвищене почервоніння стінок піхви, виразки та зменшені вагінальні складки/складки слизової оболонки); а також фізіологічні параметри вагінального епітелію і мікрофлори, ефективність і безпеку. Брالی зразки для вагінального мазка (вологий препарат) з правої та лівої бокової стінки піхви за допомогою шпателью Ейра, їх наносили на два скла, висушували на повітрі і централізовано аналізували. Скло використовували для негайного визначення рівня рН і для мікроскопічного оцінювання вагінального індексу дозрівання (ВІД), лактобацилярного ступеня (ЛБС), показника бактеріального вагінозу (БВ), показника аеробного вагініту (АВ) та наявності *Candida*. Вагінальний рівень рН вимірювали із застосуванням смужок для визначення рН виробництва компанії Macherey–Nagel, оскільки вони забезпечують надійне та просте оцінювання [31]. ВІД розраховували з урахуванням відсотка поверхневих (X_3) і проміжних (X_2) епітеліальних клітин, що присутні у вагінальному мазку за формулою $[ВІД = 0,5(X_2) + 1(X_3)]$. Вагінальні мазки для визначення показника ЛБС, БВ і АВ оцінювали стандартним чином із застосуванням фазово-контрастного мікроскопа Leica LM 28 при 400-кратному збільшенні, як описано в інших посиланнях [3, 32, 33]. Усі слайди були анонімними, їх оцінював спеціаліст в сліпому режимі відносно клінічної інформації. Під час кожного контрольного візиту пацієнтка та дослідник оцінювали загальну ефективність.

Усі пацієнтки, які отримали, принаймні, одну дозу досліджуваного препарату, були включені у вибірку для аналізу ефективності, у них фіксували наявність небажаних явищ (НЯ) чи небажаних лікарських реакцій (НЛР), а також переносимість (дослідник і пацієнтка).

Клінічні симптоми та дотримання режиму лікування реєстрували в щоденниках пацієнток і в анкеті. Прихильність до терапії оцінювали, ставлячи пацієнтці запитання про препарат, перевіряючи кількість препарату та записи у щоденнику.



Мал. 2. Фармакокінетика Е3 під час візиту Е (день 0) і візиту С2 (день 28) (вибірка аналізу за протоколом, n=16)

Фармакокінетичні змінні C_{max} і AUC_{0-24} були логарифмічно перетворені, потім проводили порівняння між 28-м днем (візит С2) і 0 днем (візит Е) із застосуванням одностороннього дисперсійного аналізу. Для визначення фармакокінетичних параметрів, пов'язаних з концентрацією, фіксували геометричне середнє (GeoMean), і відповідно до мультиплікативної моделі розраховували коефіцієнт варіації геометричного середнього: $GeoCV = [\exp(y^2) - 1]^{1/2}$, де y^2 = дисперсія логарифмічно перетворених даних. Показники та фармакокінетичні параметри окремих пацієнток вносили в таблицю з описовими статистичними даними. Дисперсійний аналіз (ANOVA) проводили із застосуванням значень AUC_{0-24} і C_{max} . Усі фармакокінетичні аналізи, які пов'язані з кінцевими точками, проводили із застосуванням валідованого програмного забезпечення (SAS версія 9.2, виробництво компанії SAS Institute, США). Усі інші змінні аналізували описово. Значення, отримані між візитами, порівнювали з застосуванням знаково-рангового критерію Уїлкоксона, критерію Мак-Немара чи знакового критерію. Усі безперервні параметри узагальнювали, використовуючи стандартну зведену статистику за необхідності. Усі пацієнтки із вибірки для аналізу ефективності були включені у вибірку для аналізу за протоколом, якщо вони закінчили участь в дослідженні і в них були відсутні значні відхилення від протоколу. НЯ фіксували в таблиці відповідно до MedDRA, реєстрували кількість пацієнток, в яких виникли НЯ, і частоту їх виникнення. Також реєстрували показники загальної переносимості.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Скринінг було проведено для 19 пацієнток, із них 16 були включені в дане дослідження, по 8 учасниць із кожного центру. Було зафіксовано одне відхилення від протоколу: учасниця застосовувала стероїдний ІА до переходу на нестероїдний ІА, але була зарахована у дослідження, оскільки дослідник не знав про це.

Усі 16 пацієнток були білої раси, їх середній вік складав 57,0 років (діапазон: 52,0–63,0), ІМТ дорівнював $23,5 \pm 3,0$. Менструація у пацієнток спостерігалась в середньому 75,0 міс (діапазон: 25,0–277,0) назад. Діагноз раку молочної залози був встановлений медіанно 2,6 року назад, діапазон: від 2,0 до 28,2 року, медіанна тривалість застосування ІА складала 2,1 року, діапазон: 0,5–7,7 року. Добова доза ІА складала 1 мг летрозолу чи 2,5 мг анастрозолу. Середній по-

ЗАРУБЕЖНІ ІСЛЕДОВАНИЯ

Таблиця 1

**Середня сироваткова концентрація ЕЗ під час візиту Е (день 0) і візиту С2 (28-й день)
(вибірка для аналізу за протоколом, n=16)**

Візит	Статистика	Час після введення (ч)								
		-0,5	0,5	1	2	3	4	5	8	24
Візит Е (день 0)	Середнє	0,00	3,83	11,04	72,73	84,35	28,29	0,00	0,00	0,00
	Медіанне	0,00	0,00	14,10	69,55	83,80	26,15	0,00	0,00	0,00
	Мінімальне	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Максимальне	0,00	14,10	18,80	168,00	160,00	67,50	0,00	0,00	0,00
	СО	0,00	5,74	6,66	49,11	43,77	18,64	0,00	0,00	0,00
Візит С2 (день 28)	Середнє	0,91	1,58	1,55	1,96	2,48	3,12	7,33	10,23	0,00
	Медіанне	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	6,60	0,00
	Мінімальне	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Максимальне	14,50	12,90	14,40	16,60	29,20	37,70	39,50	43,70	0,00
	СО	3,51	4,05	4,16	5,20	7,35	9,40	12,26	12,33	0,00

Нижню межу кількісного визначення (LLOQ) вважали такою, що дорівнює нулю ($E3 < 10,00$ пг/мл);
СО = стандартне відхилення.

Таблиця 2

Основні фармакокінетичні параметри ЕЗ (вибірка для аналізу за протоколом, n=16)

Статистика	Візит Е			Візит С2		
	$C_{max,E}$ (пг/мл)	$t_{max,E}$ (ч)	$AUC_{(0-24),E}$ (год* пг/мл)	$C_{max,C2}$ (пг/мл)	$t_{max,C2}$ (ч)	$AUC_{(0-24),C2}$ (год* пг/мл)
n	16	15	16	16	8	15
Середнє	104,5	2,5	212,5	15,8	7,2	130,7
СО	40,9	0,5	93,2	13,9	1,5	147,2
CV (%)	39,2	19,9	43,9	87,8	20,3	112,6
Мінімальне	< LLOQ	2,0	< LLOQ	< LLOQ	4,0	< LLOQ
Медіанне	109,7	2,2	240,7	9,1	7,9	116,8
Максимальне	168,0	3,1	378,0	43,7	8,0	457,0
Геометричне середнє	88,2	Відсутнє	154,3	11,0	Відсутнє	19,9
GeoCV (%)	97,4	Відсутнє	223,4	107,5	Відсутнє	3805,1

a – параметр $AUC_{(0-24),C2}$ не є надійним в зв'язку з пізнім метаболізмом та недостатніми контрольними точками.

n – кількість пацієнтів, СО – стандартне відхилення, CV – коефіцієнт варіації, GeoCV – коефіцієнт варіації геометричного середнього, C_{max} – максимальна концентрація, t_{max} – час досягнення C_{max} , $AUC(0-24)$ – площа під кривою з часу введення препарату до останньої вимірної концентрації, LLOQ – нижню межу кількісного визначення вважали такою, що дорівнює нулю ($E3 < 10,00$ пг/мл).

казник за шкалою Карнофскі склав $98,1 \pm 5,4\%$. Супутні препарати, які найбільш часто використовували, включали засоби для лікування захворювань травного тракту (56%) і для покращення функції скелетно-м'язової системи, головним чином протизапальні засоби (44%).

Відзначали дуже хороший рівень прихильності до лікування під час вихідної (діапазон: 98,7–100,0%) і підтримувальної терапії (діапазон: 95,8–100,0%).

Сироваткові концентрації Е2 і Е1 не були підвищені під час візиту Е та під час візиту С2, вони були нижчими за нижню межу кількісного визначення, крім зразка однієї учасниці, в якій концентрація Е2 була вище нижньої межі кількісного визначення (1,19 пг/мл). Після першого введення досліджуваного препарату (візит Е, день 0) у 15 із 16 пацієнток спостерігалось тимчасове підвищення сироваткової концентрації Е3, яке виникло через 2 - 3 години після введення препарату (діапазон значень C_{max} складав від 67,6 до 168,0 пг/мл) (мал. 2). Під час наступного візиту, через 4 тижні (візит С2, день 28) підвищення рівня сироваткової

концентрації Е3 було значно нижче (максимальне значення 43,70 Пг/мл) та виникало пізніше (через 6 - 8 годин після введення). Крім того, під час цього візиту у половини досліджуваних жінок концентрація Е3 не піддавалися кількісному визначенню (табл. 1). Значення C_{max} (табл. 2) було значно нижчим під час візиту С2 в порівнянні зі значенням під час візиту Е ($p < 0,0001$).

Рівні Е3 (табл. 3, мал. 3) були нижчими за нижню межу кількісного визначення у всіх пацієнток, за виключенням двох учасниць. В однієї пацієнтки сироваткова концентрація Е3 складала 22,3 пг/мл під час візиту С1, в іншої пацієнтки рівень Е3 дорівнював 49,2 пг/мл і 14,5 пг/мл під час візиту С1 і С2, відповідно. Мінімальна концентрація Е2 і Е1 була завжди нижчою за нижню межу кількісного визначення.

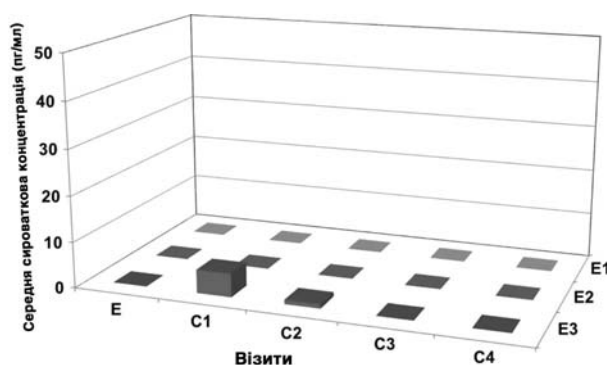
Під час лікування статистичні важливі зміни сироваткової концентрації ЛГ і ГЗСГ були відсутні. Під час візиту С2 сироваткова концентрація ФСГ була обмеженою, але значно нижчою, ніж концентрація під час візиту Е ($p = 0,025$), під час візитів С1, С3 і С4 значні відмінності були відсутні.

ЗАРУБЕЖНІЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Таблиця 3

Додаткові змінні (вибірка для аналізу за протоколом)

Змінна	Статистика	Візити				
		Е	С1	С2	С3	С4
<i>Гормони</i>	<i>n</i>	16	15	16	16	16
Е3 на вихідному рівні і мінімальна (пг/мл)	Середнє (СО)	0,00	5,11 (14,01)а	0,91 (3,63)	0,00	0,00
	Мінімальне	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
	Максимальне	0,00	49,20	14,50	0,00	0,00
ФСГ (мМО/мл)	Середнє (СО)	107,88 (48,62)	103,71 (39,76)	98,94 (34,95)	103,55 (37,53)	105,96 (43,69)
	Мінімальне	45,50	38,30	41,00	41,60	43,00
	Максимальне	257,00	198,00	184,00	187,00	230,00
ЛГ (мМО/мл)	Середнє (СО)	36,46 (11,05)	34,52 (12,18)	34,02 (49,87)	34,2 (49,87)	35,13 (10,34)
	Мінімальне	22,80	15,10	18,60	16,60	19,90
	Максимальне	67,00	69,10	65,10	58,00	61,20
ЗГСТ (нмоль/л)	Середнє (СО)	73,04 (29,66)	74,24 (35,35)	71,29 (31,88)	73,35 (32,76)	72,43 (34,57)
	Мінімальне	27,30	27,70	32,90	33,00	31,30
	Максимальне	148,00	175,00	176,00	166,00	173,00
ВІД (%)	<i>n</i>	15	16	16	16	16
	Середнє (СО)	31,2 (19,4)	69,9 (13,6)	71,6 (15,1)	78,0 (16,0)	72,8 (17,8)
	Мінімальне	2,5	41,5	44,5	33,0	42,5
	Максимальне	79,0	91,0	95,0	95,5	100,0
ЛБС [I = 1, IIa = 2, IIb = 3, III = 4]	<i>n</i>	14	16	16	16	16
	Середнє (СО)	3,9 (0,3)	1,9 (0,7)	1,9 (0,6)	1,3 (0,6)	1,4 (0,8)
Вагінальний рівень рН	<i>n</i>	16	16	16	16	16
	Середнє (СО)	6,0 (0,3)	4,6 (0,5)	4,4 (0,4)	4,6 (0,5)	4,5 (0,5)
Вагінальні симптоми	<i>n</i>	16	16	16	16	16
Сухість (10-бальна шкала)	Середнє (СО)	7,4 (2,3)	4,9 (2,0)	3,9 (2,6)	3,5 (2,7)	3,2 (3,2)
Хворобливість (10-бальна шкала)	Середнє (СО)	5,9 (3,2)	2,1 (2,1)	1,5 (2,0)	1,8 (2,3)	1,9 (3,1)
Виділення (10-бальна шкала)	Середнє (СО)	0,6 (1,6)	5,1 (3,1)	3,9 (2,4)	3,1 (2,5)	2,6 (2,5)
Диспаревнія (10-бальна шкала)	Середнє (СО) n	6,3 (4,2) 4	5,3 (4,5) 7	4,0 (3,5) 7	3,9 (3,2) 7	3,4 (4,0) 7
<i>Вагінальні ознаки</i>	<i>n</i>	16	16	16	16	16
Блідість (так = 1, ні = 0)	Середнє (СО)	0,8 (0,5)	0,3 (0,5)	0,3 (0,5)	0,3 (0,5)	0,1 (0,3)
Почервоніння (так = 1, ні = 0)	Середнє (СО)	0,3 (0,5)	0,2 (0,4)	0,4 (0,5)	0,3 (0,5)	0,4 (0,5)
Виразки (так = 1, ні = 0)	Середнє (СО)	0,1 (0,3)	0,0	0,0	0,1 (0,3)	0,0
Зменшені вагінальні складки (так = 1, ні = 0)	Середнє (СО)	0,5 (0,5)	0,3 (0,5)	0,3 (0,5)	0,1 (0,3)	0,2 (0,4)
Мікроскопія	<i>n</i>	14	16	16	16	16
Показник БВ (бали 0-2)	Середнє (СО)	0,1 (0,4)	0,0	0,3 (0,5)	0,1 (0,3)	0,1 (0,3)
Показник АВ (бали 0-10)	Середнє (СО)	7,0 (2,0)	2,3 (1,6)	1,8 (1,6)	0,9 (1,3)	0,8 (1,5)
Candida (так = 1, ні = 0)	Середнє (СО)	0,1 (0,4)	0,4 (0,5)	0,2 (0,4)	0,2 (0,4)	0,1 (0,3)
<i>Ефективність (4-1, 1 = дуже хороша)</i>	<i>n</i>		16	16	16	16
Дослідник	Середнє (СО)		1,7 (0,6)	1,7 (0,6)	1,7 (0,6)	1,4 (0,6)
Пацієнтка	Середнє (СО)		2,1 (0,9)	1,9 (0,7)	1,7 (0,6)	1,3 (0,6)
<i>Переносимість (4-1, 1 = дуже хороша)</i>	<i>n</i>		16	16	16	16
Дослідник	Середнє (СО)		1,5 (0,5)	1,8 (0,8)	1,6 (0,6)	1,4 (0,6)
Пацієнтка	Середнє (СО)		1,6 (0,8)	1,5 (0,7)	1,6 (0,6)	1,4 (0,6)



Мал. 3. Вихідний/мінімальний рівень естрогену (вибірка для аналізу за протоколом, n=16)

Значення ВІД швидко покращились вже після 2 тиж лікування, з 31% при включенні у дослідження до 70% під час візиту С1 ($p < 0,0001$) і до 72% в кінці вихідної терапії, вони зберігались до кінця підтримувальної терапії на рівні 73% (мал. 4, а).

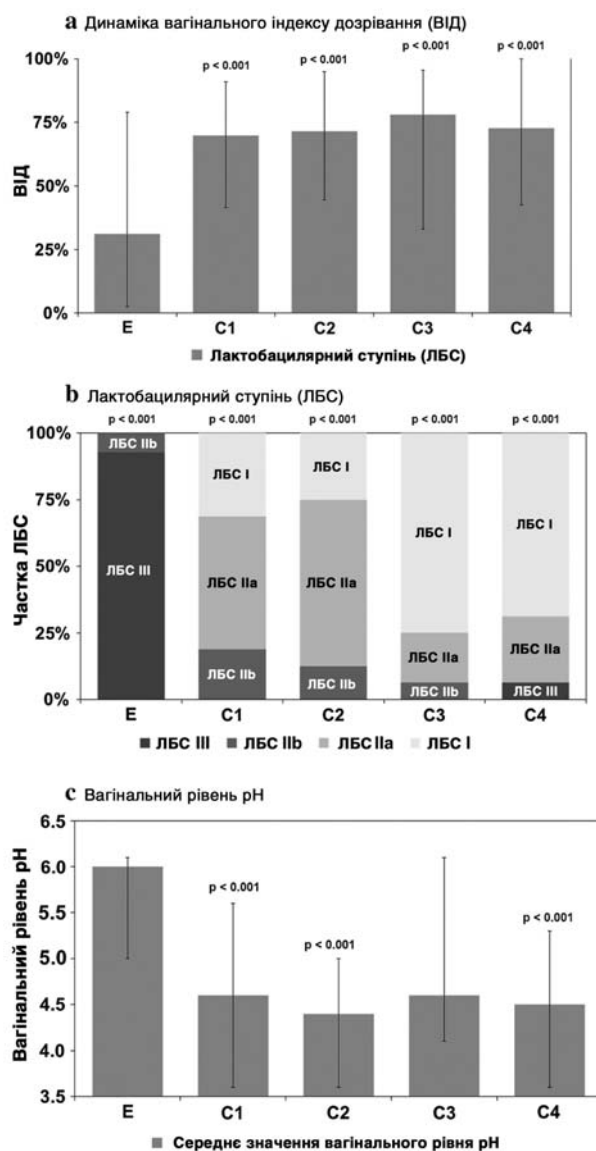
Максимальні рівні Е3 знаходились в оберненопропорційному співвідношенні між значеннями ВІД під час візиту Е і візиту С2 ($R^2=0,62$, мал. 5), демонструючи, що дозріваючий епітелій швидко перешкоджає подальшому всмоктуванню Е3 після вихідної терапії.

Ще одна важлива змінна ефективності включає ЛБС. Під час включення в більшості пацієток відзначали макроскопічно патологічну вагінальну флору (ЛБС ІІІ, 81%), пацієнтки, що залишилися, мали ЛБС ІЬ (помірно порушена). Через 28 днів після початку терапії спостерігалась практично повна нормалізація вагінальної флори (див. мал. 4, б): вона була лише незначно порушеною (ЛБС Іа, 63%) чи нормальною (ЛБС І, 25%). Під час підтримувальної терапії спостерігали подальше покращення: під час візиту С4 у більшості учасниць відзначали стабільну і нормальну вагінальну флору (ЛБС І, 69%; $p=0,039$).

Вагінальний рівень рН статистично значно знизився (мал. 4, с) з часу включення у дослідження (середнє значення 6,0) до візитів С1, С2 і С4 (середнє значення 4,4–4,6; $p < 0,001$), він не змінювався під час підтримувальної терапії.

Такі клінічні симптоми вагінальної атрофії, як сухість, хворобливість та диспареунія, покращились під час лікування. Сухість та хворобливість були значно полегшені в період після включення у дослідження до контрольних візитів ($p < 0,001$), хоча проведення статистичного оцінювання полегшення диспареунії було ускладнено малими цифрами. Під час включення у дослідження тільки 19% пацієток повідомляли про статеві акти, під час візиту С4 статевим життям жили вже 31% учасниць ($p > 0,05$). Кількість вагінальних виділень значно збільшилось в період після включення у дослідження до візиту С2 ($p < 0,01$), а потім зменшилось до кінця лікування. Вагінальна блідість значно покращилась в період після включення у дослідження до візиту С2 ($p=0,039$) і С4 ($p=0,006$), однак значне покращення таких симптомів, як почервоніння, наявність виразок і вагінальних складок, було відсутнє (табл. 3).

Флора БВ не спостерігалась практично у всіх пацієток під час всіх візитів, за виключенням візиту С2, під час якого у 4 учасниць (25%) відзначалась часткова флора БВ ($p > 0,05$). Показник АВ значно покращився під час лікування, у 81% пацієток спостерігався помірний або важкий АВ під час включення в дослідження, і лише у 37% був зафіксований слабкий або помірний АВ після вихідної терапії ($p < 0,001$). Після підтримувальної терапії у всіх пацієток, за



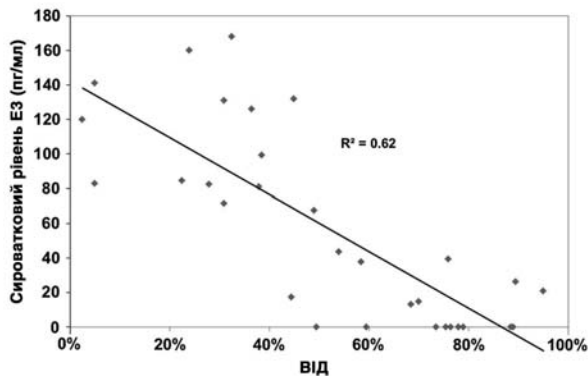
Мал. 4. Вагінальні характеристики під час включення в дослідження та в подальші періоди дослідження

виключенням однієї, флора повернулась до нормального стану ($p < 0,001$). У більшості учасниць була відсутня колонізація *Candida* під час будь-якого візиту (75–88%), але під час візиту С1 колонізація відзначалась у 7 пацієток (44%), у 4 із них вона збереглась під час подальших візитів.

Починаючи з другого тижня лікування, більшість дослідників та пацієток оцінювали ефективність як хорошу чи дуже хорошу (>90 і >75% відповідно), результат оцінювання ефективності пацієнтками значно підвищився під час підтримувальної терапії до 94% в кінці періоду дослідження ($p=0,022$, табл. 3). Загальну переносимість лікування дослідники та пацієнтки оцінювали як хорошу чи дуже хорошу (81–100%).

Серйозні НЯ були відсутні. Всі 40 НЯ мали слабкий чи помірний ступінь тяжкості, 15 із них (62,5%) оцінювали як потенційно пов'язані з досліджуванним препаратом. Найчастіше НЯ проявлявся вагінальними виділеннями.

Нині неможливо визначити безпеку вагінального застосування естрогену з урахуванням даних клінічних



Мал. 5. Порівняння найвищого сироваткового рівня E3 після введення таблетки і Від, R² – коефіцієнт визначення

досліджень, що оцінюють його вплив на рецидив раку молочної залози. Тому оцінювання системного всмоктування естрогену та ефективності інтравагінального препарату, що містить дуже низьку дозу E3, 0,03 мг і лактобактерії, при вагінальній атрофії була проведена в рамках унікального дослідження за участю жінок у постменопаузі, що застосовують ІА.

Системний рівень естрогену в пацієнок, які використовують НІА, значно нижчий, ніж у здорових жінок, що перебувають у постменопаузі [34]. Застосування високочутливої газової хроматографії – мас-спектрометрії та визначення мінімальних змін рівня різних естрогенів в крові є важливими аспектами для підтвердження безпеки в пацієнок, хворих на рак молочної залози [35]. Щоб роз'яснити цей аспект лікарям, які надають медичну допомогу пацієнткам з раком молочної залози, ми відзначали, що рутинні аналізи рівня естрогену, які використовують у більшості клінічних закладів та лікарень, є недостатньо чутливими, щоб гарантувати відсутність шкоди у зв'язку з низьким рівнем циркулюючих естрогенів.

У дослідженні, яке порівнювало всмоктування із вагінального кільця чи таблеток з E2 у постменопаузальних пацієнок з раком молочної залози (які не застосовували ІА), сироватковий рівень E2 і E1 був тимчасово підвищеним, а вираженість вагінальної атрофії була ефективно зменшена [36]. В іншому дослідженні із застосуванням вагінального низькодозованого естрогену (0,25 мг E3 чи 12,50 мкг E2 два рази на тиждень протягом 12 тиж) було відсутнє підвищення рівня E2 чи E3, хоча фармакокінетичні показники були визначені [15]. Вагінальне застосування традиційної дози 0,50 мг E3 спричинювало підвищення сироваткових рівнів E3, але не E2 і E1 [8–39]. Лікарі побоюються, що навіть незначне, постійне підвищення системного сироваткового естрогену, зокрема E1 та E2, може підвищити ризик рецидиву раку молочної залози [12, 19]. О'Меага та співавтори провели дослідження випадок-контроль та повідомили, що ризик рецидиву раку молочної залози в пацієнок, які застосовували вагінальні естрогени, не був підвищеним, незалежно від загальної дози та типу використовуваного естрогену [40]. У рамках дослідження за участю 69 пацієнок з раком молочної залози, в яких відзначали симптоми вагінальної атрофії, використовували вагінальний E3 (n=36) або вагінальний E2 (n=33), подальше спостереження продовжувалось протягом декількох років, значний вплив на виникнення рецидиву був відсутнім [41]. Ретроспективне когортне дослідження, проведене в Фінляндії, продемонструвало, що застосування вагінальних препаратів, які містять E2 та E3, або пероральних препаратів, які містять E3, не асоціювалось з ри-

зиком виникнення раку молочної залози у пацієнок в постменопаузі [42]. Тому сьогодні все ще складно обґрунтувати настійні рекомендації, які підтримують чи забороняють застосування різних вагінальних естрогенів в деяких постменопаузальних пацієнок з раком молочної залози, які застосовують ІА.

Не всі фізіологічно доступні естрогени мають однакові властивості. E2 і E1 можна обернено метаболізувати один в одного, E3 є продуктом метаболізму естрогену, його неможливо знову перетворити на E1 чи E2 [43, 44]. Афіність E3 до ядерного рецептора естрогенів в 10 раз нижча за афіність E2 [44], ядерний час утримування рецепторного комплексу E3 значно коротший (<6 год), ніж час рецепторного комплексу E2 (>12 год) [45]. У комбінації з низькою афіністю до білків плазми і швидким метаболічним кліренсом це перетворює E3 на естроген короткочасної дії [19]. Слід зазначити, що часто згадується той факт, що вагінальне всмоктування E3 знижується, оскільки вагінальний епітелій дозріває протягом від декількох днів до декількох тижнів після початку вагінального лікування [30, 46, 47]. Також відзначається, що для надання стимулювального ефекту на ендометріальні тканини та тканини молочної залози потрібно тривале застосування E3 в високих дозах [43].

Поточне дослідження продемонструвало наявність системного всмоктування E3 після введення препарату Гінофлор®, але воно було мінімальним та тимчасовим. Через 28 днів використання вагінальних таблеток концентрація E3 була нижчою за нижню межу кількісного визначення. Вплив AUC_{0–24} і C_{max} був значно нижчим в кінці базисної терапії, ніж під час зарахування у дослідження. Мінімальна сироваткова концентрація E3, E2 і E1 залишалась нижчою за нижню межу кількісного визначення у всіх пацієнок, крім двох, в яких виявлені незначно вищі рівні E3. Спостерігались лише невеликі зміни рівня ЛГ, ФСГ і ГЗСГ. Тому, щоб зробити висновок, що застосування препарату Гінофлор® у пацієнок в постменопаузі з раком молочної залози є онкологічно безпечним, слід встановити, чи впливає це короткочасне підвищення рівня E3 на клітини раку молочної залози. Хоча 15 із 16 пацієнок продемонстрували подібне підвищення після вихідного застосування препарату Гінофлор, всмоктування під час терапії зменшилось (C_{max} зменшилась і t_{max} збільшилось), оскільки вагінальний епітелій стає все більш зрілим, що було продемонстровано у попередніх дослідженнях [30, 46, 47]. Через 4 тиж щоденне вагінальне застосування E3 не призвело до підвищення, що виявлялось у 50% пацієнок. Максимальний рівень E3 був нижчим за 45 пг/мл, у 25% пацієнок найвищий рівень був нижчим за 20 пг/мл. Клінічна значущість подібного тимчасового підвищення сироваткового рівня E3 невідома, але ймовірно вона є незначною. У цей самий період ми не спостерігали підвищення рівня E2 і E1. Дослідження *in vitro* продемонстрували, що E2 і E3 можуть стимулювати клітини раку молочної залози, але ефект більшою мірою залежить від їхньої концентрації і тривалості дії [48]. Тому невелике і короткочасне підвищення сироваткової концентрації E3 без підвищення рівня E2 чи E1, найімовірніше, можна вважати онкологічно безпечним у пацієнок з раком молочної залози, що застосовують ІА. Однак незважаючи на цікаві спостереження в рамках даного невеликого дослідження (фаза I), явну безпеку лікування пацієнок з естроген-рецепторпозитивним раком молочної залози, які застосовують ІА і невеликі дози E3, необхідно довести у великих дослідженнях, проведених належним чином.

Не дивлячись на низьку загальну всмоктуваність E3, лікування комбінованим препаратом, що містить дуже низькі дози E3 і лактобактерії, продемонструвало відмінну ефективність: Від, ЛБС, вагінальний рівень pH нормалізу-

валися, клінічні симптоми атрофії швидко та значно покращувались під час вихідної терапії та під час подальшої підтримувальної терапії. Загальна ефективність оцінювалась як хороша чи дуже хороша вже через 2 тиж лікування, покращуючись ще більше до кінця дослідження. Крім того, пацієнтки повідомляли про покращення рівня якості життя, що є важливим для пацієнок з раком молочної залози, які часто повідомляють про втрату сексуального інтересу і насолоди після початку протиракової терапії [49]. Пацієнтки добре переносили препарат Гінофлор®. Серйозні та важкі НЯ були відсутні під час дослідження.

Сильними сторонами дослідження є точний дизайн, оцінка відповідних параметрів (ФК, безпека та ефективність) в популяції пацієнок, яких включали в дослідження, та застосування методу високочутливої газової хроматографії – мас-спектрометрії для виявлення мінімальних змін системної концентрації естрогену. Слабкими сторонами дослідження були малі цифри при оцінюванні деяких параметрів (зокрема, диспареунії).

Вагинальные таблетки (Гинофлор®), содержащие очень низкую дозу эстриола и Lactobacillus acidophilus, при вагинальной атрофии у пациенток в постменопаузе, которые страдают раком молочной железы и применяют ингибиторы ароматазы: клиническое исследование фармакокинетики, безопасности и эффективности (фаза I) Gilbert Donders, Patrick Neven, Maximilian Moegele, Anneleen Lintermans, Gert Bellen, Valdas Prasauskas, Philipp Grob, Olaf Ortmann, Stefan Buchholz

Было проведено фармакокинетическое (ФК) исследование (фаза I) для оценки уровня циркулирующих эстрогенов у пациенток с раком молочной железы, которые применяют нестероидный ингибитор ароматазы (НИА) при вагинальной атрофии и используют комбинированные вагинальные таблетки, содержащие очень низкую дозу эстриола (ЕЗ) – 0,03 мг и Lactobacillus (Гинофлор®). Шестнадцать пациенток, применявших НИА и у которых диагностирована тяжелая вагинальная атрофия, ежедневно применяли по 1 вагинальной таблетке препарата Гинофлор® течение 28 дней, после чего наступал этап поддерживающей терапии с использованием 3 таблеток в неделю в течение 8 нед. Основные показатели включали сывороточную концентрацию и фармакокинетику эстриола (ЕЗ), эстрадиола (Е2) и эстрона (Е1), определенную методом чувствительной газовой хроматографии – масс-спектрометрии. Дополнительные показатели включали клинические оценки эффективности и побочные эффекты; микроскопические изменения вагинального эпителия и микрофлоры, а также изменения сывороточного уровня ФСГ, ЛГ и глобулин-связывающего полового гормона.

Сывороточный уровень Е1 и Е2 по сравнению с исходным уровнем не повысился ни у одной из пациенток после применения вагинального средства. Сывороточный уровень ЕЗ временно повышался после первого применения у 15 из 16 пациенток, максимальный уровень составлял 168 пг/мл через 2–3 ч после введения препарата. Через 4 нед сывороточный уровень ЕЗ был незначительно повышен у 8 пациенток, максимальное значение составляло 44 пг/мл. Вагинальная атрофия была ликвидирована или ее симптомы улучшились у всех пациенток. Пациентки хорошо переносили препарат, никто не прекратил терапию. Применение вагинальных таблеток, содержащих низкую дозу ЕЗ, 0,03 мг и Lactobacillus acidophilus, у пациенток в постменопаузе с раком грудной железы при применении ингибитора ароматазы, страдающих вагинальной атрофией, привело к незначительному и времен-

ВИСНОВКИ

На закінчення, комбіновані вагінальні таблетки, що містять 0,03 мг ЕЗ та *L.acidophilus* – препарат Гінофлор® – можна вважати безпечним та ефективним засобом для лікування атрофічного вагініту у пацієнок, які страждають на рак молочної залози і які застосовують інгібітори ароматази. Щоденне застосування вагінальної таблетки протягом 4 тижнів з подальшим введенням 1 таблетки щотижнево кожен другий день якості підтримуючої терапії призводить до незначного та короткотривалого підвищення сироваткової концентрації ЕЗ, але не Е1 або Е2, і тому є безпечним у пацієнок з раком молочної залози.

Відкритий доступ

Дана стаття розповсюджується на умовах некомерційної ліцензії Creative Commons «Із зазначенням авторства», відповідно до якої дозволяється некомерційне застосування, розповсюдження та відтворення в будь-якому середовищі, із зазначенням авторів та джерела.

ному підвищенню уровня ЕЗ, но не уровня Е1 или Е2, поэтому этот препарат можно считать безопасным и эффективным средством для лечения атрофического вагинита у пациенток с раком молочной железы, которые применяют НИА.

Ключевые слова: рак грудной железы, ингибиторы ароматазы, вагинальная атрофия, вагинальный эстриол, лактобактерии.

Ultra-low-dose estriol and Lactobacillus acidophilus vaginal tablets (Gynoflor) for vaginal atrophy in postmenopausal breast cancer patients on aromatase inhibitors: pharmacokinetic, safety, and efficacy phase I clinical study Gilbert Donders, Patrick Neven, Maximilian Moegele, Anneleen Lintermans, Gert Bellen, Valdas Prasauskas, Philipp Grob, Olaf Ortmann, Stefan Buchholz

Abstract Phase I pharmacokinetic (PK) study assessed circulating estrogens in breast cancer (BC) patients on a non-steroidal aromatase inhibitor (NSAI) with vaginal atrophy using vaginal ultra-low-dose 0.03 mg estriol (E3) and Lactobacillus combination vaginal tablets (Gynoflor). 16 women on NSAI with severe vaginal atrophy applied a daily vaginal tablet of Gynoflor for 28 days followed by a maintenance therapy of 3 tablets weekly for 8 weeks. Primary outcomes were serum concentrations and PK of E3, estradiol (E2), and estrone (E1) using highly sensitive gas chromatography–mass spectrometry. Secondary outcomes were clinical measures for efficacy and side effects; microscopic changes in vaginal epithelium and microflora; and changes in serum FSH, LH, and sex hormone-binding globulin. Compared with baseline, serum E1 and E2 did not increase in any of the women at any time following vaginal application. Serum E3 transiently increased after the first application in 15 of 16 women, with a maximum of 168 pg/ml 2–3 h post-insertion. After 4 weeks, serum E3 was slightly increased in 8 women with a maximum of 44 pg/ml. The vaginal atrophy resolved or improved in all women. The product was well tolerated, and discontinuation of therapy was not observed. The low-dose 0.03 mg E3 and Lactobacillus acidophilus vaginal tablets application in postmenopausal BC patients during AI treatment suffering from vaginal atrophy lead to small and transient increases in serum E3, but not E1 or E2, and therefore can be considered as safe and efficacious for treatment of atrophic vaginitis in BC patients taking NSAIs.

Key words: Breast cancer, Aromatase inhibitors, Vaginal atrophy, Vaginal estriol, Lactobacilli.

Гінофлор®

за 6 днів долікування вагінітів і БВ
ЗБІЛЬШУЄ КІЛЬКІСТЬ ВАШИХ ПАЦІЄНТОК,
ЩО ВИДУЖАЛИ, **В 1,5 РАЗИ.**

ДОВЕДЕНО*!

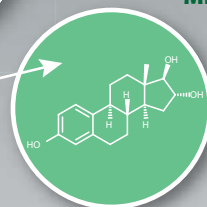


ЛАКТОБАКТЕРІЇ
H₂O₂ - продукуючі



+

ЕСТРИОЛ
мікродоза 0,03 мг



Тому що,

Лактобактерії + Естріол

більше, ніж

тільки лактобактерії

- ✓ **ЛАКТОБАКТЕРІЇ** виконують свою роль тільки прикріпившись до вагінального епітелію
- ✓ **ЛАКТОБАКТЕРІЇ** прикріплюються тільки до зрілого вагінального епітелію
- ✓ **ЕСТРИОЛ** забезпечує дозрівання злушеного під час запального процесу епітелію піхви, щоб лактобактерії прикріпилися

* В.Е. РАДЗИНСКИЙ, И.М. ОРДИЯНЦ, Э.С. ЧЕТВЕРТАКОВА, О.А. МИСЮНО «ДВУХЭТАПНАЯ ТЕРАПИЯ ВАГИНАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ» ГОУ ВПО Российский университет дружбы народов, Москва.
Результаты российского многоцентрового исследования «Сравнительная оценка различных схем лечения вагинальных бактериальных инфекций неспецифической этиологии (БИОС)» Медиабиоро StatusPraesens, 2012

medinova
Швейцарія

www.gynoflor.com.ua

Реклама лікарського засобу. Є протипоказання. Перед застосуванням ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.
Реєстраційне свідоцтво № UA 1851/01/01 від 17.10.14 № 730.

Самолікування може бути шкідливим для вашого здоров'я

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Smith IE, Dowsett M (2003) Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med* 348(24):2431-2442/
2. Crandall C, Petersen L, Ganz PA, Greendale GA (2004) Association of breast cancer and its therapy with menopause-related symptoms. *Menopause* 11(5):519-530.
3. Donders GG, Vereecken A, Bosmans E, Dekeersmaecker A, Salembier G, Spitz B (2002) Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis. *BJOG* 109(1):34-43.
4. Hickey M, Saunders C, Partridge A, Santoro N, Joffe H, Stearns V (2008) Practical clinical guidelines for assessing and managing menopausal symptoms after breast cancer. *Ann Oncol* 19(10):1669-1680.
5. Ponzone R, Biglia N, Jacomuzzi ME, Maggiorotto F, Mariani L, Sismondi P (2005) Vaginal oestrogen therapy after breast cancer: is it safe? *Eur J Cancer* 41(17):2673-2681.
6. Trinkaus M, Chin S, Wolfman W, Simmons C, Clemons M (2008) Should urogenital atrophy in breast cancer survivors be treated with topical estrogens? *Oncologist* 13(3):222-231.
7. Cardozo L, Benness C, Abbott D (1998) Low dose oestrogen prophylaxis for recurrent urinary tract infections in elderly women. *Br J Obstet Gynaecol* 105(4):403-407.
8. Suckling J, Lethaby A, Kennedy R (2006) Local oestrogen for vaginal atrophy in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 4:CD001500.
9. Bygdeman M, Swahn ML (1996) Replens versus dienestrol cream in the symptomatic treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women. *Maturitas* 23:259-263.
10. Loprinzi CL, Abu-Ghazaleh S, Sloan JA, vanHaelst-Pisani C, Hammer AM, Rowland KM Jr et al (1997) Phase III randomized double-blind study to evaluate the efficacy of a polycarbophilbased vaginal moisturizer in women with breast cancer. *J Clin Oncol* 15(3):969-973.
11. Nachtigall LE (1994) Comparative study: Replens versus local estrogen in menopausal women. *Fertil Steril* 61(1):178-180.
12. Kendall A, Dowsett M, Folkard E, Smith I (2006) Caution: vaginal estradiol appears to be contraindicated in postmenopausal women on adjuvant aromatase inhibitors. *Ann Oncol* 17(4):584-587.
13. Holmberg L, Iversen OE, Rudenstam CM, Hammar M, Kumpulainen E, Jaskiewicz J et al (2008) Increased risk of recurrence after hormone replacement therapy in breast cancer survivors. *J Natl Cancer Inst* 100(7):475-482.
14. Holmberg L, Anderson H (2004) HABITS (hormonal replacement therapy after breast cancer-is it safe?), a randomised comparison: trial stopped. *Lancet* 363(9407):453-455.
15. Biglia N, Peano E, Sgandurra P, Moggio G, Panuccio E, Migliardi M et al (2010) Low-dose vaginal estrogens or vaginal moisturizer in breast cancer survivors with urogenital atrophy: a preliminary study. *Gynecol Endocrinol* 26:404-412.
16. Labrie F, Cusan L, Gomez JL, Cote I, Berube R, Belanger P et al (2009) Effect of one-week treatment with vaginal estrogen preparations on serum estrogen levels in postmenopausal women. *Menopause* 16(1):30-36.
17. Notelovitz M, Funk S, Nanavati N, Mazzeo M (2002) Estradiol absorption from vaginal tablets in postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 99(4):556-562
18. Santen RJ, Pinkerton JV, Conaway M, Ropka M, Wisniewski L, Demers L et al (2002) Treatment of urogenital atrophy with lowdose estradiol: preliminary results. *Menopause* 9(3):179-187.
19. Al-Baghdadi O, Ewies AA (2009) Topical estrogen therapy in the management of postmenopausal vaginal atrophy: an up-to-date overview. *Climacteric* 12(2):91-105
20. Moegle M, Buchholz S, Seitz S, Ortmann O (2012) Vaginal estrogen therapy in postmenopausal breast cancer patients treated with aromatase inhibitors. *Arch Gynecol Obstet* 285:1397-1402.
21. Mariani L, Gadducci A, Vizza E, Tomao S, Vici P (2013) Vaginal atrophy in breast cancer survivors: role of vaginal estrogen therapy. *Gynecol Endocrinol* 29(1):25-29.
22. Del PL (2012) Management of vaginal dryness and dyspareunia in estrogen sensitive cancer patients. *Gynecol Endocrinol* 28(9):740-745.
23. Chollet JA (2009) Efficacy and safety of vaginal estriol and progesterone in postmenopausal women with atrophic vaginitis. *Menopause* 16:978-983.
24. Donders GG, Van BB, Van de WP, Kaiser RR, Pohlig G, Gonser S et al (2010) Effect of lyophilized lactobacilli and 0.03 mg estriol (Gynoflor(R)) on vaginitis and vaginosis with disrupted vaginal microflora: a multicenter, randomized, single-blind, active-controlled pilot study. *Gynecol Obstet Invest* 70(4):264-272.
25. Ozkinay E, Terek MC, Yayci M, Kaiser R, Grob P, Tuncay G (2005) The effectiveness of live lactobacilli in combination with low dose oestriol (Gynoflor) to restore the vaginal flora after treatment of vaginal infections. *BJOG* 112(2):234-240.
26. Kanne B, Patz B, Wackerle L (1986) Local treatment of vaginal infections with Doederlein bacteria and estriol in climacterium and senium. *Frauenarzt* 3:35-40.
27. Kanne B (1989) Local administration of weakly dosed estriol and active Lactobacillus acidophilus in the postmenopausal period. *Arch Gynecol Obstet* 246(Supplement):134.
28. Kanne B, Jenny J (1991) Local administration of low-dosed estriol and viable Lactobacillus acidophilus in the post-menopausal period. *Gyna?kol Rundsch* 31(1):7-13.
29. Jaisamram U, Triratanachat S, Chaikittisilpa S, Grob P, Prasauskas V, Taechakraichana N (2013) Ultra-low-dose estriol and lactobacilli in the local treatment of postmenopausal vaginal atrophy. *Climacteric* 16(3):347-355.
30. Kaiser RR, Michael-Hepp J, Weber W, Graf F, Lauritzen C (2000) Absorption of estriol from vaginal tablets after single and repeated application in healthy, postmenopausal women. *Therapiewoche* 3:2-8.
31. Donders GG, Caeyers T, Tydhof P, Riphagen I, Van den Bosch T, Bellen G (2007) Comparison of two types of dipsticks to measure vaginal pH in clinical practice. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 134(2):220-224.
32. Donders GG (1999) Microscopy of the bacterial flora on fresh vaginal smears. *Infect Dis Obstet Gynecol* 7(4):177-179.
33. Donders GG (2007) Definition and classification of abnormal vaginal flora. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 21(3):355-373.
34. Lonning PE, Geisler J (2008) Aromatase inhibitors: assessment of biochemical efficacy measured by total body aromatase inhibition and tissue estrogen suppression. *J Steroid Biochem Mol Biol* 108(3-5):196-202.
35. Blair IA (2010) Analysis of estrogens in serum and plasma from postmenopausal women: past present, and future. *Steroids* 75(4-5):297-306.
36. Wills S, Ravipati A, Venuturumilli P, Kresge C, Folkard E, Dowsett M et al (2012) Effects of vaginal estrogens on serum estradiol levels in postmenopausal breast cancer survivors and women at risk of breast cancer taking an aromatase inhibitor or a selective estrogen receptor modulator. *J Oncol Pract* 8(3):144-148.
37. Keller PJ, Riedmann R, Fischer M (1980) Oestrone, oestradiol and oestriol content following intravaginal application of oestriol in the postmenopause. *Gyna?kol Rundsch* 20:77-79.
38. Mattsson L-A, Cullberg G (1983) A clinical evaluation of treatment with estriol vaginal cream versus suppository in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 62:397-401.
39. van Haaften M, Donker GH, Haspels AA, Thijssen JHH (1989) Oestrogen concentrations in plasma, endometrium, myometrium and vagina of postmenopausal women, and effects of vaginal oestriol (E3) and oestradiol (E2) applications. *J Steroid Biochem* 33(4A):647-653.
40. O'Meara ES, Rossing MA, Daling JR, Elmore JG, Barlow WE, Weiss NS (2001) Hormone replacement therapy after a diagnosis of breast cancer in relation to recurrence and mortality. *J Natl Cancer Inst* 93(10):754-762.
41. Dew JE, Wren BG, Eden JA (2003) A cohort study of topical vaginal estrogen therapy in women previously treated for breast cancer. *Climacteric* 6(1):45-52.
42. Lytinen H, Pukkala E, Ylikorkala O (2006) Breast cancer risk in postmenopausal women using estrogen-only therapy. *Obstet Gynecol* 108(6):1354-1360.
43. Head KA (1998) Estriol: safety and efficacy. *Altern Med Rev* 3(2):101-113.
44. van der Vies J (1982) The pharmacology of oestriol. *Maturitas* 4:291-299.
45. Anderson JN, Peck EJJ, Clark JH (1975) Estrogen-induced uterine responses and growth: relationship to receptor estrogen binding by uterine nuclei. *Endocrinology* 96:160-167.
46. Heimer G, Englund D (1984) Estriol: absorption after long-term vaginal treatment and gastrointestinal absorption as influenced by a meal. *Acta Obstet Gynecol Scand* 63:563-567.
47. Buhling KJ, Eydeler U, Borregaard S, Schlegelmilch R, Suesskind M (2012) Systemic bioavailability of estriol following single and repeated vaginal administration of 0.03 mg estriol containing pessaries. *Arzneimittelforschung* 62(8):378-383.
48. Latrich C, Stegerer A, Haring J, Schuler S, Ortmann O, Treeck O (2013) Estrogen receptor beta agonists affect growth and gene expression of human breast cancer cell lines. *Steroids* 78(2):195-202.
49. Derzko C, Elliott S, Lam W (2007) Management of sexual dysfunction in postmenopausal breast cancer patients taking adjuvant aromatase inhibitor therapy. *Curr Oncol* 14(Suppl 1):S20-S40.

Инновационные подходы в акушерстве, гинекологии и репродуктологии

Обзор научно-практической конференции

Медицинские аспекты здоровья женщины, № 10 (86) 2014



Т.Ф. Татарчук, д-р мед. наук, профессор, член-корр. НАМН Украины, заведующая отделением эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», выступила с докладом «Современный подход к терапии неспецифических вагинитов».

Среди патологий, которые наиболее часто диагностирует гинеколог женской консультации, преобладают воспалительные заболевания влагалища и вульвы (62,76%), воспалительные болезни шейки матки (51,32%), сальпингит и оофорит (46,63%), инфекции, передающиеся преимущественно половым путем (36,36%), воспалительные болезни матки (30,21%), микозы (28,15%).

Вагинит (воспалительный тип мазка) предусматривает обязательное наличие трех компонентов:

- большое количество лейкоцитов, макрофагов, эпителиальных клеток, гонококков, трихомонад, мицелия, псевдогрибов, спор;
- выраженный фагоцитоз;
- воспалительная реакция слизистой оболочки.

Выделяют два вида патологии влагалища:

- инфекционной природы бактериальный вагиноз (40–50%), кандидозный вульвовагинит (20–25%), трихомоноз (15–20%), смешанные и другие инфекции (неспецифический вульвовагинит);
- неинфекционной природы – атрофический вагинит (в климактерический период), химическое или аллергическое воспаление (Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., 2010).

По результатам исследования Т.А. Лисяной (2010), у пациенток с кольпитом по сравнению со здоровыми женщинами показатели микробиоценоза влагалища существенно отличаются за счет уменьшения доли лактобацилл при увеличении числа условно-патогенной микрофлоры, в том числе пептострептококков, пептострептококков, бактероидов, *Gardnerella vaginalis*, *Candida spp.*, *Escherichia coli*, энтерококков, стафилококков, клебсиеллы и др.

Экосистема влагалища – единая система, в которой вагинальная среда контролирует микрофлору, а микрофлора, в свою очередь, оказывает воздействие на вагинальную среду.

Вагинальная экосистема включает:

- вагинальный многослойный эпителий, состоящий из базальных, парабазальных, промежуточных и поверхностных клеток; процессы их пролиферации, созревания (дифференциации) и десквамации зависят от уровня половых гормонов;
- вагинальную микрофлору, доминирующий вид которой – лактобациллы (*Lactobacillus acidophilus*) + бактериальный комплекс (*Gardnerella*, *Mobiluncus*, *Mycoplasma*, *Candida* и др.); степень колонизации: – в 1 г вагинальных выделений 10^7 – 10^8 КОЕ; pH 3,8–4,2.

Показатели нормального биоценоза влагалища:

- pH < 4,5;
- общая колонизация: 10^5 – 10^8 КОЕ/мл;
- общая численность условно-патогенных микроорганизмов – не более 10^3 – 10^4 КОЕ/мл;

- достаточное количество основных «защитных» бактерий: *Lactobacillus spp.* (95–98%), *Bifidobacterium spp.*

Бактериальный вагиноз – инфекционный невоспалительный синдром, в основе которого лежит нарушение микробиоценоза влагалища, усиленный рост анаэробной микрофлоры, замещающей лактобациллярную. По данным С.М. Boomsma (2009), распространенность данной патологии у женщин в постменопаузе достигает 60%, у беременных – до 37%, у женщин вне беременности с жалобами на патологический характер белей – 62,4%, у здоровых лиц – 24%.

Для дисбиоза влагалища (бактериального вагиноза) характерны: незначительное содержание или полное отсутствие лактобактерий; массивное количество микрофлоры с преобладанием облигатных анаэробов (полимикробная картина мазка): выявление *G. vaginalis* в 100% случаев, *Mobiluncus* – в 50–70%, *Mycoplasma hominis* – в 60–75%; отсутствие лейкоцитарной реакции.

Диагноз бактериального вагиноза может быть установлен при наличии не менее чем трех указанных признаков (критерии Амсея):

- белые или сероватые гомогенные выделения, покрывающие всю слизистую оболочку влагалища;
- pH > 4,5;
- положительный аминотест – рыбный запах при смешивании влагалищного отделяемого с 10% раствором КОН;
- обнаружение ключевых клеток в мазках из влагалища, окрашенных по Граму, или в нативном препарате.

Бактериальный вагиноз может быть одной из причин воспалительных заболеваний органов малого таза. Многократные исследования свидетельствуют о его ассоциации с цервицитами, хламидийной инфекцией и воспалительной патологией органов малого таза, прежде всего с сальпингитом и эндометритом (Schmitz G., 2011; Ferri F.F., 2014). Изменение резистентности организма (цитокины) может привести к инфицированию и возникновению воспаления мочевого тракта (Goepfert A.R., 2005; Am J. Med Sei., 2012). С бактериальным вагинозом также могут быть связаны послеоперационные воспалительные осложнения (Bacterial Vaginosis: New Insights for the Healthcare Professional, 2013).

На фоне воспалительного процесса анаэробной этиологии (*Bacteriodes spp.*, *Prevotella spp.* и др.) усиливается продукция фосфолипазы, участвующей в синтезе арахидоновой кислоты, из которой образуются простагландины. Простагландин E2 является мощным индуктором ароматазы, при участии которой надпочечниковые андрогены трансформируются в эстрогены (гиперэстрогения, гиперпролиферация, опухольный рост). Вместе с тем простагландины обладают иммуносупрессивной активностью (Jaiyeoba O., Soper D.E., 2011).

К последствиям бактериального вагиноза, кроме воспалительных заболеваний органов малого таза, относят бесплодие, невынашивание беременности, внутриутробное инфицирование плода, послеродовой (постабортный) эндометрит, хориоамнионит. В последние годы сообщается о **наличии эпидемиологической связи бактериального вагиноза с неопластическими процессами шейки матки**. Установлено, что нитрозамины, являющиеся продуктами метаболизма облигатных анаэробов, служат коферментами канцерогенеза и

могут быть одной из причин развития диспластических процессов и даже рака шейки матки.

Бактериальный вагиноз приводит к возникновению дистрофических процессов на шейке матки, вследствие чего создаются предпосылки для развития в ней патологических состояний. Кроме того, он ассоциируется с повышением частоты передачи ВИЧ-инфекции.

Далее докладчик остановилась на еще одной актуальной проблеме в гинекологии – **вульвовагинальном кандидозе (ВВК)**. Возбудитель инфекции – грибы рода *Candida*, который насчитывает около 200 видов. В качестве сапрофитов они обитают на кожных покровах и слизистых оболочках здоровых людей. Патогенными для организма человека являются *Candida albicans* (в 80–90%), *Candida glabrata*, *Candida tropicalis*, *Candida pseudotropicalis*, *Candida krusei* и др. Грибы вида *C. albicans* обладают тропизмом к тканям, богатым гликогеном; являются комменсалом многих поверхностей тела; оптимальный для их роста уровень pH 6–6,5.

Известно, что у 75% женщин репродуктивного возраста наблюдается, по крайней мере, один эпизод ВВК в течение жизни. У 40% лиц регистрируются повторные эпизоды заболевания, у 5% – хронический рецидивирующий ВВК. У онкологических больных этот диагноз устанавливают в 30% случаев, у пациенток с различными эндокринными нарушениями – в 64%. Частота ВВК у беременных составляет 40–46%, при этом степень колонизации *Candida* повышается со сроком гестации.

ВВК развивается вследствие:

- трансформации сапрофитных форм дрожжеподобных грибов в вирулентную;
- аутоинфицирования из экстрагенитальных очагов кандидоза (кишечник);
- заражения половым путем.

Следует помнить о том, что **развитие кандидоза является следствием снижения резистентности организма**. Кандиды вырабатывают глиотоксин, подавляющий местный иммунитет и создающий условия для их дальнейшего роста, следовательно, формируется порочный круг.

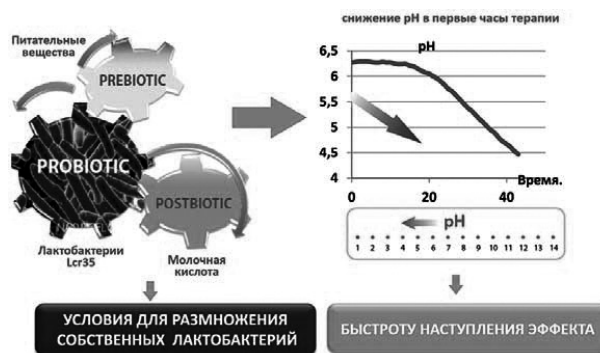
Для острой формы ВВК характерна яркая воспалительная картина: гиперемия, отек, везикулы; выделения с кислым, неприятным запахом; на слизистой оболочке влагалища и шейке матки налет серовато-белого цвета, в острой стадии налет снимается с трудом. Длительность заболевания не превышает 2 мес.

При хронической форме ВВК на коже и слизистых оболочках преобладают вторичные элементы в виде инфильтрации, лихенизации, атрофии. Налет на шейке матки и влагалище снимается легко, на их месте остается сильно гиперемированная слизистая оболочка, склонная к кровоточивости. Длительность заболевания – более 2 мес.

При хроническом рецидивирующем ВВК длительность клинической манифестации превышает 2 мес, в течение года наблюдаются 4 и более рецидива без острых клинических проявлений. У пациенток появляются вторичные элементы на коже и слизистых оболочках в виде лихенизации, инфильтрации, атрофичности тканей. Диагностика ВВК включает:

- микроскопическое исследование мазков вагинального отделяемого (нативные и окрашенные по Граму препараты); чувствительность метода – около 70%;
- культуральный метод: если при микроскопии возбудитель не обнаружен или в случае хронического рецидивирующего кандидоза половых органов (обязательна видовая идентификация *Candida* и определение чувствительности к антифунгальным препаратам). Бакпосев для контроля излечения при острой форме заболевания осуществляется через 7 дней после прекращения терапии, при хронической – в течение трех менструальных циклов в первый день по окончании менструации;

Молочная кислота как компонент трибиотика Лактожиналь обеспечивает:



- дополнительные исследования: общий анализ крови и мочи, гликемический профиль крови с нагрузкой, исследование кишечной флоры.

К особенностям течения ВВК на современном этапе можно отнести:

- склонность к хроническому рецидивирующему течению (повторный эпизод в 20–50% случаев в течение первого года после окончания лечения);
- рост атипичных форм данного заболевания;
- возможность реинфекции и кандидоносительства;
- торпидность к проводимой терапии;
- несмотря на сохранение ведущей роли *C. albicans* в этиологии ВВК, неуклонный рост других видов грибов *Candida spp.*;
- частое развитие у грибов рода *Candida* резистентности ко многим лекарственным средствам.

Хронический рецидивирующий кандидоз не является результатом повторного инфицирования половых путей кандидами, а обусловлен ослаблением иммунного статуса макроорганизма, повышением вирулентности микроорганизмов и приобретенной резистентностью к полиеновым или имидазольным препаратам.

Нарушения иммунного статуса являются основой, на которой развивается хронический кандидоз, который в свою очередь вызывает дальнейшие расстройства иммунной системы и нейроэндокринной регуляции и рассматривается как синдром кандидозной полиэндокринопатии.

Лечение кандидоза должно включать рациональную антифунгальную терапию, иммунокоррекцию, купирование фоновых заболеваний. Терапия показана пациенткам с наличием симптомов ВВК, у которых при прямой микроскопии или культуральном исследовании обнаружены дрожжеподобные грибки. Женщинам с отсутствием симптомов лечения не требуется.

Среди показаний к назначению лечения бактериального вагиноза профессор Т.Ф. Татарчук отметила следующие:

- наличие жалоб и клинических проявлений заболевания;
- бактериальный вагиноз у беременных (с/без клинических проявлений) при отягощенном акушерском анамнезе (выкидыш во II триместре беременности, преждевременные роды);
- перед выполнением оперативных вмешательств.

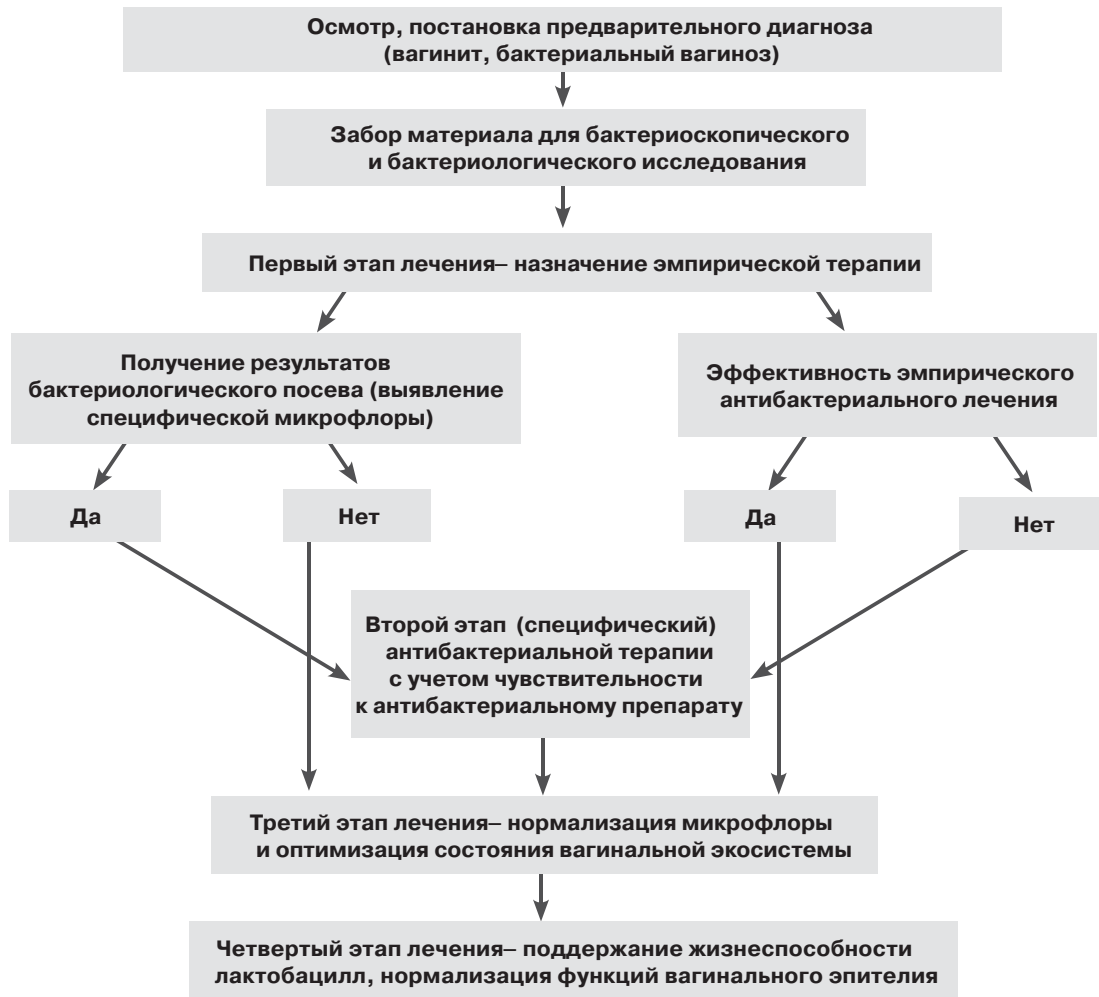
При отсутствии жалоб, но наличии признаков бактериального вагиноза по результатам микроскопии лечение не проводится.

Тактика гинеколога при ведении пациентки с вагинальной инфекцией представлена на схеме.

Лекарственными средствами первого выбора для местного лечения вагинитов/вагинозов различной этиологии у пациенток всех возрастных групп, в том числе беременных и кормящих грудью, являются препараты, действие которых направлено на деконтаминацию слизистой оболочки влага-

О Б З О Р Ы

Схема. Алгоритм действий врача-гинеколога при лечении вагинальной инфекции



лица. В последнее время широкое распространение получили комбинированные препараты, содержащие антибактериальный и противогрибковый компоненты.

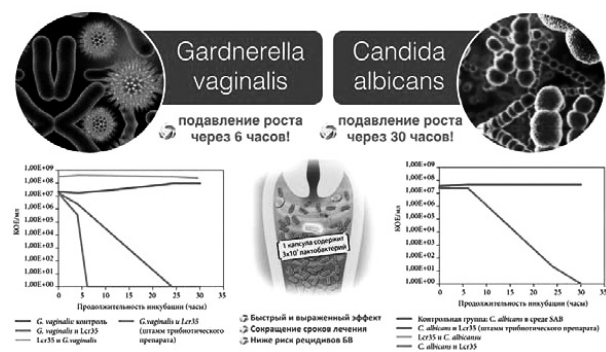
После деконтаминации слизистой оболочки влагалища следующим неотъемлемым этапом лечения бактериального вагиноза является нормализация вагинальной микроэкологии. В этом году впервые нашим пациенткам стал доступен трибиотик ведущего французского производителя пробиотиков – Лактожиналь. На фоне его применения при бактериальном вагинозе можно достичь быстрого и стойкого восстановления микрофлоры влагалища за счет трех составляющих:

- питательных веществ, усиливающих активный рост пробиотических штаммов (prebiotic);
- лиофилизированных лактобактерий *Lactobacillus casei rhamnosus* (probiotic);
- метаболических компонентов жизнедеятельности микроорганизмов (postbiotic).

Уникальный штамм бактерий LCr 35 в составе Лактожиналя (в 1 капсуле содержится 3×10^8 лактобактерий) полностью подавляет рост *G. vaginalis* (через 6 ч) и *C. albicans* (через 30 ч). Более высокая адгезивность штамма LCr 35 позволяет разрушать биопленки патогенных микроорганизмов. Штамм LCr 35, формируя защитную биопленку, препятствует адгезии патогенных бактерий, снижая риск рецидивов (возможное решение проблемы рецидивирующих ба-

квалинозов). Трибиотик Лактожиналь применяют по 1 капсуле 2 раза в сутки в течение 7 дней или по 1 капсуле 1 раз в сутки на протяжении 14 дней. Т.Ф. Татарчук отметила, что одним из важных преимуществ терапии Лактожиналем является способность снижения риска рецидивов данного заболевания за счет эффективного подавления условно-патогенных бактерий, в частности *G. vaginalis* как основного возбудителя инфекции.

Уникальный штамм лактобактерий LCr 35 в составе Лактожиналь полностью подавляет рост:



Экстракт ягод клюквы в профилактике и лечении инфекций мочевыводящих путей у беременных

(обзор и собственное исследование)

В.И. Медведь, Е.В. Исламова, М.Е. Кирильчук

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) у беременных остаются серьезной проблемой современного акушерства. Особенно важным вопросом является лечение. Все более значительное место в лечении ИМП занимают растительные препараты. В статье проведен обзор литературы по применению плодов (ягод) клюквы для профилактики и лечения этой патологии. Представлены собственные исследования по использованию препарата Лекран® 500, содержащего суточную дозу экстракта ягод клюквы. Показана высокая эффективность препарата в профилактике и лечении острого цистита, гестационного пиелонефрита и обострений хронической ИМП.

Ключевые слова: инфекции мочевыводящих путей, беременность, профилактика, лечение, Лекран® 500.

Инфекции мочевыводящих путей у беременных

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) у беременных одна из серьезных проблем практического акушерства [1, 2]. Несмотря на постоянное внимание ученых и практических врачей к данному вопросу, распространенность ИМП растет из года в год и на сегодняшний день занимает одно из ведущих мест среди осложнений беременности [2–6]. Беременных с ИМП выделяют в группу высокого риска по внутриутробному инфицированию, преждевременным родам и перинатальной патологии [7].

Высокая частота ИМП у беременных (10–15%) в значительной степени обусловлена рядом физиологических изменений, которые происходят в организме женщины во время беременности. К наиболее значимым факторам, вызывающим инфицирование мочевого тракта, относятся следующие:

- гипотония и гипокинезия почечных лоханок и мочеточников, дилатация мочеточников вследствие действия повышенного уровня прогестерона на гладкомышечные ткани;
- гипотония и увеличение объема мочевого пузыря, увеличение объема остаточной мочи, появление пузырно-мочеточникового рефлюкса;
- повышение pH мочи, частая глюкозурия;
- механическое сдавливание мочеточников увеличенной маткой и расширенными яичниковыми венами (преимущественно справа) во второй половине гестации;
- ослабление сфинктера мочеиспускательного канала (особенно в конце беременности);
- гемодинамические нарушения в чашечно-лоханочной системе и в мочеточниках (в поздние сроки гестации);
- супрессия иммунологической реактивности, значительное повышение концентрации глюкокортикоидных гормонов;
- постоянное присутствие в наружной трети мочеиспускательного канала микроорганизмов из влагалища и прямой кишки [8–11].

ИМП – обобщающий термин, охватывающий широкий круг заболеваний, при которых имеется микробная колониза-

ция в моче – свыше 10^4 колониеобразующих единиц (КОЕ) микроорганизмов в 1 мл мочи и/или микробная инвазия с развитием инфекционного процесса в каком-либо отделе мочевого тракта (начиная с мочеиспускательного канала и заканчивая почками). В зависимости от преимущественной локализации инфекционного процесса выделяют уретрит, цистит, пиелонефрит [3, 4, 12, 13].

ИМП по характеру течения подразделяются на острые и хронические, осложненные и неосложненные. К неосложненным относят острый уретрит, цистит, пиелонефрит у женщин при отсутствии каких-либо нарушений оттока мочи из почек или из мочевого пузыря и структурных изменений в почках и мочевыводящих путях, а также у пациенток без серьезных сопутствующих заболеваний. Осложненные ИМП возникают на фоне анатомических нарушений и обструкции мочевыводящих путей (камни, стриктуры, опухоли, кисты), функциональных нарушений, таких, как гиперактивный мочевой пузырь, пузырно-мочеточниковый рефлюкс. Наличие в моче значительного числа микроорганизмов при отсутствии клинических симптомов называется бессимптомной бактериурией (ББ). Под ББ понимают наличие микроорганизмов в количестве $\geq 10^5$ КОЕ/мл в двух последовательных анализах средней порции утренней мочи, взятых с интервалом ≥ 24 ч [14].

Возбудителями ИМП наиболее часто является грамотрицательная флора (преимущественно кишечная палочка, протей, клебсиелла, энтерококк), реже грамположительная (стафилококки, выявленные при хронических латентных процессах) [15].

Кишечная палочка (*Escherichia coli*) является причиной развития более 80% всех ИМП и вызывает как бессимптомную, так и манифестную бактериурию [14, 15].

На первом этапе развития ИМП наблюдается периуретральная колонизация и восходящее распространение микроорганизмов по мочеиспускательному каналу, на втором – адгезия бактерий к уроэпителию слизистых оболочек с помощью специфических образований – фимбрий, затем запускается воспалительная иммунная реакция и формирование активного пула медиаторов воспаления. Бактериальная адгезия является основным компонентом в колонизации тканевых поверхностей организма. Адгезия бактерий позволяет им не только противостоять удалению потоком мочи и осуществить колонизацию, но также способствует глубокой инвазии микроорганизмов [16].

Согласно статистическим данным, около 25–35% женщин в возрасте от 20 до 40 лет переносят ИМП в той или иной форме. У беременных бессимптомная бактериурия встречается в 8–10% случаев, острый цистит – от 1% до 7%, пиелонефрит – от 1% до 2,5% [4].

ББ при беременности приобретает особое значение, так как своевременно не диагностированная и не леченная может привести к развитию острого цистита и гестационного пиелонефрита. В связи с этим приказами МЗ Украины рег-

Основные биологически активные компоненты клюквенного сока

Органические кислоты	Флавоноиды	Иридоидные гликозиды	Антоцианидины
Бензойная О-гидроксibenзойная М-гидроксibenзойная Р-гидроксibenзойная 2,3-дигидроксibenзойная Транскоричная Гидроксикоричная Фталевая Ванильная Феруловая Кофейная Горчичная Хинная Яблочная Шикимовая Лимонная	Эпикатехин Катехин Кверцетин Метоксикверцетин Мирицетин Метоксимирицетин Диметоксимирицетин Прунин Флоридин	Монотропеин 6,7-дигидро- монотропеин Кумароил	Пеонидин Цианидин Пеларгонидин Петунидин Проантоцианидины: тример А-типа; димер А-типа; димер В-типа

ламентировано обязательное проведение скрининга беременных на БВ и в случае ее выявления – проведение лечения в любом сроке гестации [17].

Лечение ИМП у беременных требует особого подхода [18]. Основной целью лечения является предотвращение рецидивов инфекции и перехода острых форм заболевания в рецидивирующие и хронические. Традиционный подход в большинстве рекомендаций по профилактике рецидивов заключается в посткоитальном приеме низкодозированных антибактериальных средств, таких, как нитрофурантоин. Длительный их прием, эффективный при первичных курсах, в дальнейшем может приводить к формированию микробной устойчивости. В связи с этим приходится периодически менять лекарственную терапию, комбинировать синтетические противомикробные средства с фитотерапевтическими.

Следует помнить, что некоторые лекарственные средства могут оказывать неблагоприятное воздействие на развивающийся плод и новорожденного [19]. Так, имеются убедительные доказательства, приведенные в Cochrane Database Syst. Rev (2010), повышения частоты некротического энтероколита у новорожденных при приеме клавулановой кислоты женщиной во время беременности. В связи с этим важное место в терапии и профилактике ИМП начинают занимать растительные уроантисептики. Известно подавляющее действие фитотерапевтических препаратов на персистенцию уропатогенов [20, 21]. Эти препараты не оказывают отрицательного воздействия на плод, обладая выраженным антибактериальным действием, что позволяет уменьшить нагрузку химическими антибактериальными средствами и повысить эффективность антибиотикотерапии ИМП.

Лечебно-профилактическое действие экстракта ягод клюквы

Перспективным дополнительным средством профилактики и лечения ИМП является использование высококачественных растительных препаратов, которые хорошо переносятся беременными, редко вызывают побочные явления, могут длительно применяться без ущерба для матери и плода [21].

В течение последних лет возобновились дискуссии в отношении эффективности использования растительных препаратов на основе ягод клюквы [22].

Плоды ягод клюквы на 88% состоят из воды со сложной смесью органических кислот, витамина С, флавоноидов, проантоцианидинов, катехинов и тритерпеноидов в форме иридоидных гликозидов. В табл. 1 представлены основные биологически активные вещества клюквенного сока [20, 21]. Натуральный клюквенный сок обладает плохими органолептическими

свойствами: он очень кислый (рН<2,5) и горький, даже в сочетании с традиционными подслащающими средствами. Содержание органических кислот в соке составляет 2,7–3,6%, витамина С – 200 мг/кг свежих ягод. Специфический кислотовязующий вкус сока и ягод обусловлен, однако, не кислотами и витамином С, а иридоидными гликозидами.

Основной компонент, который делает экстракт ягод клюквы эффективным при профилактике ИМП, – проантоцианидины.

Структурной единицей проантоцианидинов клюквы является флавоноид эпикатехин, который образует как односвязанные димерные проантоцианидины типа В, так и уникальные для вересковых бисвязанные проантоцианидины типа А в виде димеров и тримеров [23].

Входящие в состав экстракта ягод клюквы биологически активные вещества обладают несколькими видами фармакологической активности, позволяющими защитить слизистые оболочки мочеполовой системы от колонизации патогенной микрофлорой:

1. Прямая противомикробная активность. Компоненты экстракта ягод клюквы проявляют бактериостатическое действие в отношении различных видов микроорганизмов: *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecium*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis*. Эффект наблюдается только при условии потребления сухого экстракта ягод клюквы [24, 25]. Бактериостатическое действие сока клюквы в 2–4 раза ниже [26].

2. Ингибирование адгезии микроорганизмов к поверхности эпителии слизистых оболочек мочевого тракта. Экстракт ягод клюквы содержит два типа ингибиторов адгезии бактерий: ингибиторы I- и Р-фимбрий микробной клетки. Наиболее чувствительны к ингибирующему эффекту грамотрицательные бактерии *Escherichia coli*, *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* [27, 28]. Под влиянием фиксированных на фимбриях проантоцианидинов фимбрии утрачивают способность к росту [29, 30].

Эксперты Кокрановской базы данных в 2004 г. провели мета-анализ на основании 7 рандомизированных клинических исследований и выявили, что прием сока клюквы снижает частоту ИМП в течение 12 мес на 39% (ОР – 0,61; 95% ДИ – 0,40–0,91; p<0,05) [31].

В последние годы на фармацевтическом рынке Украины появился новый препарат Лекран® 500 (эксклюзивный представитель ООО «УА «ПРО-ФАРМА»). Действующий компонент Лекрана® 500 – стандартизированный экстракт ягод клюквы, одна капсула которого содержит суточную дозу 500 мг, что соответствует 36 мг проантоцианидинов. Препарат Лекран® 500 не содержит ингредиентов, токсичных для плода, не вызывает побочных реакций.

Собственное клиническое исследование

В отделении внутренней патологии беременных Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины проведено изучение эффективности комплексной терапии ИМП, включающей, помимо антибактериального препарата, растительный уроантисептик Лекран® 500. Антибактериальную терапию назначали в соответствии с результатами бактериологического исследования мочи или эмпирически (в случае острых состояний). Лекран® 500 назначали в дозе 1 капсула в сутки перед сном после последнего мочеиспускания. В исследовании приняли участие 76 беременных. Из них – 54 были первобеременными, 22 – повторнобеременными. 28 (36,8%) пациенток страдали гестационным пиелонефритом, у 33 (43,5%) беременных отмечалось обострение хронического пиелонефрита и 15 (19,7%) женщин наблюдались с острым циститом. Из 76 женщин с ИМП у подавляющего большинства пациенток (63 – 82,8%) гестационный пиелонефрит, острый цистит и обострение хронического пиелонефрита произошло во II триместре беременности. Только у 5 из 15 беременных с острым циститом развитие заболевания наблюдалось в I триместре гестации и у 8 пациенток с гестационным пиелонефритом и обострением хронического пиелонефрита манифестация болезни произошла в III триместре беременности. Все беременные были поделены на 2 группы. 1-ю группу составили 40 беременных, получавших комплексную терапию (антибиотик + Лекран® 500). Во 2-ю группу вошли 36 женщин с ИМП, которые получили стандартную антибактериальную терапию. Из 40 беременных с диагностированной ИМП у 15 женщин показанием к назначению комплексного лечения явился гестационный пиелонефрит, у 16 – обострение хронического пиелонефрита и у 9 беременных – острый цистит.

Из 36 беременных, получавших антибактериальную монотерапию, у 13 отмечался гестационный пиелонефрит, у 17 – обострение хронического пиелонефрита и у 6 женщин – острый цистит. Беременные 1-й группы после получения комплексной терапии в течение 10–14 дней продолжали еще 15 дней прием растительного уроантисептика Лекран® 500. Затем, с целью профилактики ИМП прием препарата Лекран® 500 повторялся в III триместре в течение 30 дней.

В процессе лечения учитывали клинико-лабораторные показатели – болевой синдром, дизурические явления, повышение температуры тела, лейкоцитурию, бактериурию, наличие солей в моче. Анализы мочи контролировали 1 раз в неделю.

Для оценки эффективности комплексного лечения сопоставили клинико-лабораторные показатели у беременных, получавших только стандартную антибактериальную терапию (табл. 2–4).

При сравнении клинико-лабораторных показателей течения **гестационного пиелонефрита** у женщин 1-й и 2-й групп после курса проведенного лечения отмечалось улучшение состояния в обеих группах. Однако, в 1-й группе наблюдалась остаточная лейкоцитурия у 1 (6,7%) беременной и наличие солей в осадке мочи у 1 (11%). Во 2-й группе лейкоцитурия сохранялась у 5 (33,3%) женщин, бактериурия – у 1 (7,6%) и соли в осадке мочи наблюдались у 4 (30,0%) беременных. Следует отметить, что у пациенток, получавших комплексную терапию (антибиотик + Лекран® 500), уже к концу вторых суток лечения наблюдалось улучшение состояния, а у беременных 2-й группы – только на 4-е сутки.

Анализируя клинико-лабораторные показатели у беременных с **обострением хронического пиелонефрита** после курса лечения, выявлено улучшение состояния как в 1-й

Таблица 2

Изменение клинико-лабораторных показателей течения гестационного пиелонефрита у беременных под действием лечения

Клинико-лабораторный показатель	Группа беременных							
	1-я (n=15)				2-я (n=13)			
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Болевой синдром	15	100	0	0	13	100	0	0
Повышение температуры тела	15	100	0	0	13	100	0	0
Лейкоцитурия	15	100	1	6,6*	13	100	5	33,3**
Бактериурия	15	100	0	0	13	100	1	7,6**
Наличие солей в осадке	9	60	1	11*	10	76,9	4	30**

Примечания: * – разница между показателями одной группы до и после лечения достоверна; ** – разница между показателями 1-й и 2-й групп достоверна.

Таблица 3

Изменение клинико-лабораторных показателей течения хронического пиелонефрита у беременных под действием лечения

Клинико-лабораторный показатель	Группа беременных							
	1-я (n=13)				2-я (n=17)			
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Болевой синдром	13	100	2	15,3*	17	100	10	58,8**
Повышение температуры тела	8	61,5	1	12,5*	11	64,7	3	27,3**
Лейкоцитурия	13	100	7	53,8*	17	100	14	82,3**
Бактериурия	13	100	4	30,7*	17	100	9	52,9**
Наличие солей в осадке	10	76,9	3	30,0*	13	76,5	10	77**

Примечания: * – разница между показателями одной группы до и после лечения достоверна; ** – разница между показателями 1-й и 2-й групп достоверна.

Изменение клинико-лабораторных показателей течения острого цистита у беременных под действием лечения

Клинико-лабораторный показатель	Группа беременных							
	1-я (n=9)				2-я (n=6)			
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Дизурическое течение	9	100	0	0	6	100	0	0
Повышение температуры тела	4	44,4	0	0	2	33,3	0	0
Лейкоцитурия	9	100	0	0	6	100	1	16,6**
Бактериурия	9	100	0	0	6	100	0	0
Болевой синдром	6	66,6	0	0	6	100	0	0
Наличие солей в осадке	5	55,5	0	0	5	83,3	4	80**

Примечания: * – разница между показателями одной группы до и после лечения достоверна; # – разница между показателями 1-й и 2-й групп достоверна.

группе, так и в группе женщин, получавших только стандартную терапию. При сопоставлении показателей в группах отмечено, что у беременных 1-й группы у 6 (46,2%) исчезла лейкоцитурия, у 9 (69,3%) – бактериурия, у 11 (84,7%) женщин полностью купирован болевой синдром, у 7 (87,5%) нормализовалась температура тела, у 7 (70%) беременных исчезли соли в осадке мочи. Во 2-й группе лейкоцитурия сохранилась у 14 (82,3%) женщин, бактериурия исчезла только у 8 (47,1%), отсутствие болевого синдрома наблюдалось у 7 беременных (41,2%), а наличие солей в осадке мочи отмечалось у 77% пациенток.

При сравнении клинико-лабораторных показателей течения острого цистита у беременных выявлено улучшение состояния в обеих группах. Однако значительное улучшение состояния у женщин 1-й группы наступило на 2-е сутки лечения, тогда, как у беременных 2-й группы только к началу третьих. Причем, у пациенток 1-й группы нормализовались все клинико-лабораторные показатели, у 16,6% беременных 2-й группы отмечалась небольшая лейкоцитурия, у 80% – наличие солей в осадке мочи.

Таким образом, сравнительный анализ показал, что применение растительного уроантисептика Лекран® 500 в комплексной терапии ИМП у беременных значительно повышает

эффективность лечения. Использование растительного уроантисептика Лекран® 500 положительно влияет на клиническое течение воспалительных процессов при гестационном и хроническом пиелонефрите и остром цистите, существенно усиливает противомикробное действие антибиотиков.

Выводы

1. Применение растительного уроантисептика Лекран® 500 в комплексном лечении инфекций мочевыводящих путей (ИМП) у беременных повышает эффективность проводимой терапии.

2. Однократность применения препарата Лекран® 500 в сутки повышает комплаенс лечения.

3. Растительный уроантисептик Лекран® 500 можно эффективно использовать в лечении ИМП самостоятельно при непереносимости антибиотиков или в случае резистентности бактерий к имеющимся лекарственным препаратам.

4. Растительный уроантисептик Лекран® 500 эффективен в профилактике ИМП у беременных, перенесших в период гестации ИМП или имеющих факторы риска развития ИМП – аномалии развития мочевыводящих путей, мочекаловые диатезы, хронические заболевания мочевой системы.

Екстракт ягід журавлини у профілактиці та лікуванні інфекцій сечовивідних шляхів у вагітних (огляд і власне дослідження) V.I. Медведь, O.V. Исламова, M.E. Кирильчук

Інфекції сечовивідних шляхів (ІСШ) у вагітних залишаються серйозною проблемою сучасного акушерства. Особливо важливим питанням є лікування. Все більш значне місце в лікуванні ІСШ посідають рослинні препарати. У статті проведено огляд літератури щодо застосування плодів (ягід) журавлини для профілактики і лікування цієї патології. Представлені власні дослідження з використання препарату Лекран® 500, що містить добову дозу екстракту ягід журавлини. Показано високу ефективність препарату у профілактиці та лікуванні гострого циститу, гестаційного піелонефриту і загострень хронічної ІСШ.
Ключові слова: інфекції сечовивідних шляхів, вагітність, профілактика, лікування, Лекран® 500.

Cranberry extract in the prevention of and treatment of urinary tract infections in pregnant women V.I. Medved, E.V. Islamova, M.E. Kirilchuk

Infections of urinary tract in pregnant is a serious problem of modern obstetrics. Especially important question is the therapy. Nowadays phytotherapy is widely spread. In this paper literature review about usage of cranberry for treatment this pathology is proposed. Our own investigations about usage of Le Cran® 500 what contains dayes dose of cranberry extract are proposed. High efficacy of Le Cran® 500 is shown in prophylaxis and treatment of gestational pyelonephritis and chronic infections of urinary tract.

Key words: urinary tract infection, pregnancy, prophylaxis, treatment, Le Cran® 500.

Сведения об авторах

Медведь Владимир Исаакович – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-61-67

Исламова Елена Васильевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-22-63

Кирильчук Мила Евгеньевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-22-63

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Практическое акушерство с неотложными состояниями /Лихачев В.К. //Руководство для врачей. – Москва, 2010. – С. 539–545.
2. Введение в клинику экстрагенитальной патологии беременных /В.И. Медведь. – К.: Авицена. – 2004. – С. 107–129.
3. Болезни органов мочевыводящей системы у беременных /В.Ф. Нагорная //Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 2 (10). – С. 30–42.
4. Внутрішня патологія в акушерстві та гінекології /С.М. Геряк, Н.В. Петренко //Огляд III Всеукраїнської науково-практичної конференції //Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2013. – № 7 (71). – С. 10–26.
5. Вартанова А.О. Особенности течения беременности, родов и перинатальные исходы у пациенток с острым гестационным пиелонефритом /А.О. Вартанова, А.П. Кириушенков, А.А. Довлатян. – 2006. – № 2. – С. 8–11.
6. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. – М.: Триада. – 2011.
7. Апресян С.В. Беременность и роды при экстрагенитальных заболеваниях: под ред. проф. В.Е. Радзинского. – М.: «ГЭОТАР»-Медиа. – 2009. – С. 32–37.
8. Медведь В.И. Основные вопросы экстрагенитальной патологии /В.И. Медведь // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2011. – № 6 (46). – С. 5–11.
9. Ребров Б.А. Заболевание мочевой системы при беременности (диагностика и лечение). – Методические рекомендации. – Луч ГМУ. – 2010. – 32 с.
10. Урологія /Вазіанов С.О. [та інш.]// Львів: Світ, 2003. – 304 с.
11. Сабиров Д.М. Лечение беременных с заболеваниями мочевыводящих путей /Д.М. Сабиров, Г.Ш. Артикходжась, Ф.А. Гафурова //Здоровье женщины. – 2013. – № 3 (79). – С. 84–86.
12. Татарчук Т.Ф. К вопросу лечения острого цистита у женщин с хроническими заболеваниями малого таза /Татарчук Т.Ф., Исламова А.О.//Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 5 (13). – С. 64–69.
13. Никитенко И.Н. Роль анаэробной условнопатогенной микрофлоры в развитии воспалительных заболеваний мочеполового тракта /И.Н. Никитенко //Дерматология та венерология. – 2002. – № 3 (17). – С. 19–23.
14. Перепалова Т.С. Трудности лечения рецидивирующей инфекции мочевых путей. Возможности фитопрепаратов /Т.С. Перепалова //Medical Nature. Природная медицина. – 2010. – № 4. – С. 11–16.
15. Іванов Д.Д. Інфекції сечових шляхів у жінок та сучасна антибактеріальна терапія /Д.Д. Іванов //Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2012. – № 10 (63). – С. 33–42.
16. Рождественский Д.А. Клиническая фармакология проантоцианизинов клюквы: современный взгляд на терапию инфекции мочевых путей /Д.А. Рождественский, В.А. Бохий //Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2013. – № 12. – С. 22–27.
17. Приказ МЗ Украины № 234 от 10.05.2007. Приказ МЗ Украины № 906 от 27.12.2006 г.
18. Медведь В.И. Особенности фармакотерапии в период беременности /В.И. Медведь //Therapia. – 2006. – № 9. – С. 33–39.
19. Астахова А.В. Беременность и лекарства /А.В. Астахова, В.К. Лепяхин // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2011. – № 6 (46). – С. 12–28.
20. Cranberry and prevention of urinary tract infections in children / V. Fanos, A. Atzei, M. Zaffanello et al. // J. Chemother. – 2006. – Vol. 18, N 3. – P. 21–24.
21. Howell A.K. Bioactive compounds in cranberries and their role in prevention of urinary tract infections // Mol. Nutr. Food Res. – 2007. – Vol. 57. – P. 732–737.
22. Jepson R.G., Craig J.C. Cranberries for preventing urinary tract infections // Cochrane Database Syst. Rev. – 2008. – No.1. Article ID CD0013211.
23. Ferrara P., Romaniello L., Vitelli O., et al. Cranberry juice for the prevention of recurrent urinary tract infections: a randomized controlled trial in children // Scand. J. Urol. a. Nephrol. – 2009. – Vol. 43, no. 5. – P. 369–372.
24. Biosafety, antioxidant status, and metabolites in urine after consumption of dried cranberry juice in healthy women: a pilot double-blind placebo-controlled trial /K. Valentova, D. Stejskal, P. Bednar et al. // J. Agric. Food Chem. – 2007. – Vol. 55. – P. 3217–3224.
25. Cranberry products inhibit adherence of p-fimbriated Escherichia coli to primary cultured bladder and vaginal epithelial cells / K. Gupta, M.Y. Chou, A. Howell et al. // J.Urol. – 2007. – Vol. 177. – P. 2357–2360.
26. Cavanagh H.M.A., Hipwell M., Wilkinson J.M. // J. Med. Food. – 2003. – Vol. 6. – P. 57–61.
27. Howell A.K., Botto H., Combescure C., et al. Dosage effect on uropathogenic Escherichia coli antiadhesion activity in urine following consumption of cranberry powder standardized for proanthocyanidin content: a multicentric randomized double blind study // BMC Infections Diseases. – 2010. – № 10. – P. 94–100.
28. Salo J., Uhari M., Helminen M., et al. Cranberry juice for the prevention of recurrences of urinary tract infections in children: a randomized placebocontrolled trial // Clin. Infect. Dis. – 2012. – Vol. 54, no. 3. – P. 340–346.
29. Inhibition of uropathogenic Escherichia coli by cranberry juice: a new antiadherence assay / A. Turner, S.-N. Chen, M.K. Joike et al. // J. Agric. Food Chem. – 2005. – Vol. 53. – P. 8940–8947.
30. Cranberry changes the physicochemical surface properties of E. coli and adhesion with uroepithelial cells / Y. Liu, A.M. Gallardo-Moreno, P.A. Pinzon-Arango et al. // Coll. Surf. B: Biointerfaces. – 2008. – Vol. 65. – P. 35–42.
31. Jepson R.G., Mihaljevic L., Craig J. // Cochrane Database Syst. Rev. – 2004. – N 2. – CD001321.
32. McHarg T., Rodgers A., Charlton K. // B. J. U. Int. – 2003. – Vol. 92. – P. 765–768.

Статья поступила в редакцию 16.02.2015

Пренатальний стрес та його наслідки (огляд літератури)

С.І. Жук, О.Д. Щуревська, В.П. Вітер

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

У статті розглянуто проблему стресу під час вагітності, загальні механізми його дії і «критичні терміни» гестації. Описано віддалені наслідки перенесеного пренатального стресу на емоційне, психічне і фізичне здоров'я людини.

Ключові слова: пренатальний стрес, вагітність, плід.

Стан матері та матково-плацентарного комплексу під час вагітності відіграють значну роль у всіх аспектах розвитку плода і низки ключових моментів розвитку мозку майбутньої дитини, які надалі проявляються після народження протягом усього подальшого життя індивідуума. 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 зазначають, що віддалені наслідки впливу тих чи інших факторів під час вагітності можуть проявитися через десятиріччя після народження, і їхній ефект буде настільки сильним, що його неможливо уявити і спрогнозувати [19, 25].

На сьогоднішній день висловлюються різні точки зору стосовно пренатального досвіду людини, проте аналіз ранніх і сучасних досліджень свідчить, що психіка і фізичне здоров'я дитини починають формуватися ще у допологовий період, при цьому більшість учених визнають несприятливий вплив емоційного стресу матері на результат вагітності і пологів, а також на стан внутрішньоутробного плода і новонародженого [1, 5, 6].

Натепер визнано, що стрес має потенціал модулювати імунну систему. Дослідження впливу материнського стресу під час вагітності на імунні функції у потомства почали досліджувати відносно недавно, при цьому було встановлено підвищені рівні в пуповинній крові IgE, що, в свою чергу, вважається фактором ризику атопії в дитинстві. Крім того, було встановлено, що вагітні жінки з психосоціальними стресами мають збільшені сироваткові рівні прозапальних цитокінів, які пов'язують з алергією у подальшому житті їхнього потомства [23].

Дослідження 88 829 пацієнтів в ізраїльському психіатричному реєстрі Єрусалиму, 1964–1976 років народження, виявило, що вони народилися від жінок, які в розпал арабо-ізраїльської війни в червні 1967 року («Шестиденної війни») були на 2-му місяці вагітності і мали значно вищу захворюваність на шизофренію протягом наступних 21–33 років [21].

Шизофренія була описана майже 100 років тому як розлад відношення людини до дійсності, як поліморфний психічний розлад чи група розладів, для яких характерні відхилення в сприйнятті реальності або її відображенні. До сьогодні залишається не з'ясованим питання щодо причин захворювання, проте увагу багатьох учених так само привертають перинатальні фактори. Так, Г.І. Брехман у 2010 р. зазначив: «Беручи до уваги значення генетичних, нейробиологічних, соціально-психологічних, інфекційних факторів, ми хотіли б підтримати ідею важливої ролі в виникненні шизофренії і біполярного афективного розладу пренатальних психотравматичних травм, пов'язаних з глибокими переживаннями матері під час вагітності і пологів» [3].

Іншим прикладом є аутизм – особливо важкий розлад нервової системи людини. Більшість пацієнтів з аутичними розладами (АР) мають серйозні довічні порушення в соціальному та мовному функціонуванні, що спричинює необхідність значних економічних витрат держави на їхню соціальну адаптацію і пожиттєву підтримку. Етіологія аутизму є зрозумілою лише в невеликому відсотку випадків, однак на сьогодні дуже мало відомо про те, як або коли внутрішньоутробно діють ті чи інші етіологічні фактори, що до реалізації цієї патології у дітей.

Результати двох вагомих ретроспективних досліджень свідчать, що пренатальний вплив стресових подій пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку АР, особливо, якщо вони мали місце або протягом декількох тижнів в середині терміну вагітності, або за кілька тижнів безпосередньо перед пологами [15, 17].

D.J. Barker (1990) наголошує, що захворюваність на кардіоваскулярну патологію у дорослому віці може бути запрограмована протягом фетального періоду [13].

Т. Верні (1994) зазначає, що наслідком материнського стресу є мала маса плода при народженні, схильність до респіраторних інфекцій, розвиток астми, ослаблення когнітивного розвитку, зростання випадків смертності немовлят [1].

Зв'язок між материнським стресом, передчасними пологами і малою масою при народженні також добре відомий у літературі. Передчасні пологи і мала маса при народженні є двома провідними причинами малюкової смертності [22]. Так, перинатальні стреси підвищують ризик мертвонародження на 80% у жінок з високим рівнем стресу [19].

Згідно із заключенням Dorthе Hansen (2000) емоційний стрес під час органогенезу може теоретично спричинити вроджені вади розвитку, особливо вади нервового гребеня [15].

На основі досліджень деяких авторів виявлено значення й терміни пренатального впливу стресу відповідно до принципів загального тератогенезу. Вони встановили, що тератоген може спричинити серйозні вроджені аномалії, якщо дія відбувається під час «чутливих періодів» вагітності, але практично не має ефекту, якщо він діє в інші періоди [20].

Таким чином, вплив того самого тератогену, яким є материнський стрес, може мати різний ефект на різні поведінкові сфери, такі, як моторні або мовні процеси, і залежить від того, коли відбувається вплив.

Періоди пренатальної чутливості залежать також від стану плацентарної системи, яка моделює експозицію ембріона і плода до біологічно активних речовин. Існують так звані вікна вразливості, коли він стає менш активним і екстремальні рівні тератогенів більш імовірно будуть вражати нервову систему плода, – це ранні терміни вагітності – 19–26-й тиждень вагітності (збігається з кінцем нейрогенезу) і заключні етапи вагітності [15].

Отже, в екстремальних умовах потомство, народжене від матерів, що перенесли стрес під час вагітності, в короткостроковій чи довгостроковій перспективі мають фізіологічні та поведінкові відхилення: малу масу при народженні, підвищену захворюваність немовлят, розумову

відсталість, проблеми з мовою, увагою, навчанням, підвищення тривожності, розвиток тривожних або афективних розладів у зрілому віці [14, 18, 19].

Мала маса дитини при народженні пов'язана з істотно вищим ризиком багатьох фізичних і психічних розладів, включаючи низький коефіцієнт інтелекту (IQ) і вищий ризик психічних порушень.

Під час вагітності в умовах соціальних стресів, чим характеризується наш час, жінки частіше замислюються про доцільність виношування даної вагітності, але не думають про те, що навіть відношення матері до плода під час вагітності залишає стійкі наслідки в його психіці. Доведено, що хлопчики, матері яких не хотіли мати дітей, частіше схильні до кримінальних дій. Діти, емоційно травмовані в утробі матері, залишаються гіперчутливими до стресів, хворобливими, злими, замкнутими, і травма плода живе в емоційних ураженнях дорослого життя (табл. 1). Позитивні емоції матері потрібні дитині ще до народження і є важливим фактором, який забезпечує формування його позитивного досвіду, гармонійного розвитку і високої якості життя [2, 8].

Якщо мати знаходиться в стресовому стані, має місце постійне джерело емоційного напруження, вона з жахом думає про народження дитини, допускаючи в думках навіть варіанти його смерті, її дитина внутрішньоутробно відчуває хаос і агресію оточуючого світу [7].

Материнський стрес може бути причиною досить несподіваних для нас ускладнень вагітності. Як зазначають Т.А. Малишева, Г.І. Брехман (2007), при співставленні трьох абсолютно незалежних досліджень, виявлені певні аналогії, на основі яких можна припустити, що положення тіла внутрішньоутробного плода тісно пов'язане з психологічним станом матері і емоційною реакцією на цей стан самої дитини. Тривалий стрес для плода може бути причиною стійкого патологічного передлежання, яке зберігається до самих пологів. При зникненні причин стресу аномальне передлежання плода може змінитись і діти частіше народжуються своєчасно в потиличному передлежанні. І, навпаки, в тих випадках, коли причина є непереборною, в пологах залишається лицева вставлення чи тазове передлежання [9].

У літературі описані також диференційовані наслідки антенатального стресу на перебіг вагітності і пологів залежно від статі плода (табл. 2).

Які ж механізми реалізації материнського стресу під час вагітності є вже дослідженими?

Так, завдяки пренатальній пластичності фізіологічних систем, екологічні чинники, діючи на матір та / або плід, змінюють орган або систему тканин, які диференціюються для оптимального позаутробного існування.

У материнському організмі під дією стресора виділяється основний стресовий гормон – кортизол, який в основному інактивується плацентою задля захисту плода (внутрішньоутробний плід захищений від нього підвищеним рівнем транс-кортину – кортикостероїд-зв'язувального глобуліну і плацентарними ферментами, які частково інактивують ці гормони). Проте материнський кортизол може стимулювати плацентарний кортикотропін-релізінг гормон (КРГ), який діє безпосередньо на плід. Це спонукає плід синтезувати власний кортизол, який стимулює плаценту ще більше синтезувати КРГ, створюючи хибне коло самопошкодження власними плодовими стресорними гормонами [10, 12].

Доведено, що саме глюкокортикоїди можуть лежати в основі зв'язку між малою масою при народженні та патологією серцево-судинної системи, метаболічними та нейроендокринними розладами, такими, як: гіпертонія, діабет 2-го типу, ішемічна хвороба серця й афективні розлади [13, 14].

Материнський стрес є тригером секреції не лише кортизолу, а й іншого стресового гормону – адреналіну. Адреналін

Таблиця 1

Вплив небажаної вагітності на дитину (А.І. Захаров, 2000)

Психологічні проблеми небажаних дітей
Знижена життєрадісність
Підвищена збудливість і образливість
Занижена самооцінка, невпевненість у собі, своїх силах і здібностях
Погане навчання
Неправдивість і відсутність працелюбства
Замкнутість чи надмірна потреба в спілкуванні
Надзвичайна потреба в визнанні, часто використання кримінальних шляхів для її реалізації, наявність асоціальних тенденцій
Відсутність взаєморозуміння з бажаними дітьми
Заздрість, ворожість до успіхів і щастя інших
Емоційна глухота
У батьківстві – байдужість до своїх дітей
Недостатня стійкість до стресу, замаскована депресія, неврози
Психотичні синдроми

і адреналіноподібні гормони спричинюють скорочення матки, що впливає безпосередньо на плід і спазмує його судини, порушуючи кровопостачання і постачання кисню до плода. Дефіцит кисню для плодового мозку під час вагітності добре відомий і є фактором ризику розвитку шизофренії [21].

Для оцінювання впливу стресу на перебіг вагітності і стан внутрішньоутробного плода ми провели обстеження 57 жінок в III триместрі вагітності, які перенесли гострий стрес (матеріальні проблеми, втрата близької людини, роботи і т.д.).

Для уточнення діагнозу проводили загальноклінічне обстеження (збір анамнезу, загальний і акушерський огляд, лабораторне обстеження), анкетування (розроблена нами анкета) і психометричне обстеження (тести рівня тривожності Дж. Тейлора, Ч.Д. Спілберга і Ю.Л. Ханіна, тест рівня депресії В. Жмурова і ін.). Детальні результати реакцій вагітних на стрес, ускладнення гестаційного процесу і пологів будуть наведені в інших публікаціях, а в цій ми наводимо дані стосовно впливу стресу матері на стан внутрішньоутробного плода, який ми оцінювали при кардіомоніторинговому спостереженні і вивченні біофізичного профілю плода (нестресовий тест, рухова активність плода, дихальні рухи, м'язовий тонус, об'єм навколоплідних вод) за А.М. Vintzileos.

Біофізичний профіль плода (БФПП) є досить простим у виконанні, неінвазивним методом, що дозволяє оцінити функціональний стан плода і відображає активність його ЦНС. У гостру фазу стресу (протягом 2 тиж) оцінка БФПП 7–10 балів була задовільною лише у 36,8% жінок, а в більшій частині (34 вагітних) 59,6% – сумнівна оцінка 5–6 балів, що вимагало подальшого спостереження і контролю стану плода кожні 2–3 доби, в 3,5 % жінок – патологічна оцінка (4 і менше балів), що стало причиною їх розродження.

Таблиця 2

Вплив стресу матері під час вагітності на перебіг пологів залежно від статі плода

Пологи плодом	
Жіночої статі	Чоловічої статі
Стрімкі пологи	Передчасне відходження навколоплідних вод Передчасні пологи Обвиття пупковим канатиком навколо ший плода
Передчасні пологи	
Відсутність крику при народженні (за відсутності асфіксії)	
Переношена вагітність	
Затяжні пологи	

Зниження оцінки біопрофіля плода в основному відбувалося за рахунок 2 основних параметрів: нестресовий тест і дихальні рухи плода як маркерів гострої реакції на стрес.

Серед жінок з сумнівною оцінкою БФПП подальше спостереження виявило покращання параметрів у 73,5% випадків. Проте привертає увагу той факт, що у жінок, які мали нормальну і сумнівну оцінку БФПП через 3–4 тиж в 70% випадків розвивається маловоддя того чи іншого ступеня (помірне чи виражене) як віддалений маркер перенесеного стресу і ознака порушень в системі мати–плацента–плід.

Генетично запрограмовані статеві і індивідуальні особливості мікроструктури головного мозку, поведінки, центральної регуляції гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи (ГГАС) і репродуктивної системи індивідуума також модифікуються під впливом стресу материнського організму [10].

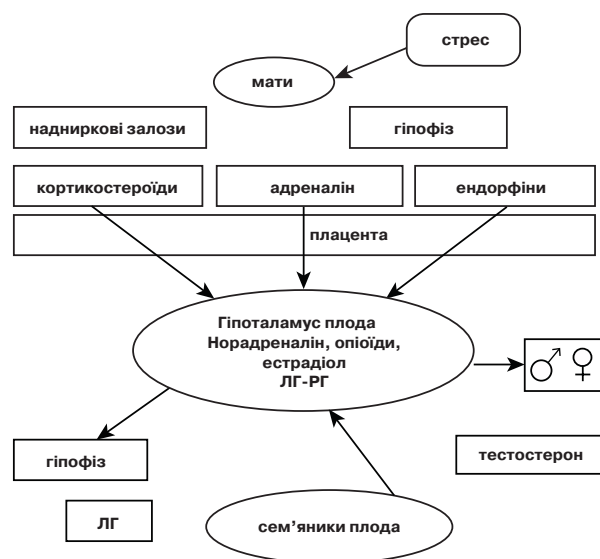
У дослідженнях А.Г. Резнікова (2008) уже з II триместру вагітності ГГАС плода реагує на стрес материнського організму специфічним чином з розвитком так званого *синдрому пренатального стресу*, який у дорослих нащадків стресованих матерів проявляється розладами не тільки стрес-реактивності ГГАС, репродуктивних функцій, обміну речовин, а й поведінки. Зокрема, у чоловіків знижується статева активність і може формуватись гомосексуальна поведінка (малюнок).

Пренатальний стрес також по-різному впливає на розвиток мозку, наприклад, може спричинювати затримку мієлінізації, підвищену чутливість мигдалеподібного тіла до глюкокортикоїдів і аномалії розвитку дофамінергічної системи.

Негативний вплив пренатального і перинатального стресу на ЦНС, яка формується, може проявлятися у вигляді патологічного розширення нормального процесу розвитку епігенетичного програмування. У нормальному гестаційному середовищі мати передає глюкокортикоїди для плода, що розвивається пропорційно до негараздів в її середовищі. Коли навколишнє середовище є більш складним, ніж зазвичай, потік материнських гормонів стресу для плода зростає, в результаті чого потомство, таким чином, краще підготовлене для виживання в більш складних умовах. Проте, материнський вплив при більш тривалому або важкому стресі може привести до розвитку патологічної, довічної гіперактивності гіпофізарно-наднирниково-зазозної системи, а також підвищення рівня гормонів стресу [20].

Експерименти на тваринах свідчать, що пренатальний вплив дексаметазону, синтетичного глюкокортикоїду має ефекти, аналогічні пренатальному впливу природних материнських гормонів стресу. У дослідженнях за участю людей відстежували довгострокові ефекти пренатального впливу дексаметазону, який клінічно вводять майбутнім мамам задля профілактики ускладнень вагітності. У порівнянні з контрольною групою дітей, які не мали пренатального впливу дексаметазону, в дошкільному віці їхнє потомство мало проблеми поведінки, значно більшу замкнутість, сором'язливість і емоційність [24].

Пренатальний стрес призводить і до післяпологової активації гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниково-залозної системи за рахунок нейрозапалення мікроглії. Активована



Гормональні медіатори фемінізуючого впливу перинатального стресу (А.Г. Резніков, 2004)

мікроглія пошкоджує нейрони при нейродегенеративних захворюваннях за допомогою підвищеного вивільнення прозапальних або цитотоксичних факторів [16].

Таким чином, загальними механізмами впливу пренатального стресу на плід, що розвивається, є:

- зниження матково-плацентарно-плодового кровотоку, що спричинює гіпоксію плода;
- стимуляція вивільнення материнських гормонів стресу, які можуть проникати через плаценту і змінювати розвиток ГГНС, призводити до ускладнень вагітності та пологів;
- епігенетичний вплив на експресію генів, що беруть участь в реакції на стрес;
- порушення нормальних режимів внутрішньоутробного впливу статевих гормонів, які програмують типові статеві відмінності в структурі мозку і поведінці надалі.

Таким чином, мати і плід є єдиним нейрогуморальним організмом, який однаково відчуває на собі будь-які (сприятливі і несприятливі) фактори, що діють під час вагітності. Тривожність майбутньої матері під час стресу призводить до розладів у роботі її органів і систем, а також порушує біохімічний баланс плода, викликаючи надактивізацію симпатoadреналової системи, впливаючи на його подальший фізичний і психологічний розвиток. Ефекти перенесеного пренатального стресу можуть проявлятися як у вигляді ускладненого перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду, так і відстроченими непрогнозованими на сьогоднішній день наслідками у дорослому житті індивідуума. Тому, попередження стресорних ситуацій, особливо у «вразливі періоди», створення соціально-психологічного комфорту навколо вагітної повинно стати шляхом їх подолання задля отримання здорових наступних поколінь.

Пренатальний стресс и его последствия (обзор литературы)

С.И. Жук, О.Д. Щуревская, В.П. Витер

В статье рассматривается проблема стресса во время беременности. Рассмотрены общие механизмы его действия и «критические сроки» гестации. Описаны отдаленные последствия перенесенного пренатального стресса на эмоциональное, психическое и физическое здоровье человека.

Ключевые слова: пренатальный стресс, беременность, плод.

Prenatal stress and its consequences (обзор литературы)

S.I. Zhuk, O.D. Schurevska, V.P. Viter

The article raises the problem of stress during pregnancy. The general mechanism of action and 'critical periods' of gestation are considered. We described the long-term effects of prenatal stress on suffering emotional, mental and physical health.

Key words: prenatal stress, pregnancy, fetus.

Сведения об авторах

Жук Светлана Ивановна – кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода НМАПО имени П.Л. Шупика, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11; тел.: (044) 460-54-50

Щуревская Оксана Дмитриевна – кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода НМАПО имени П.Л. Шупика, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11; тел.: (044) 460-54-45

Витер Виктория Петровна – кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода НМАПО имени П.Л. Шупика, 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11; тел.: (044) 460-54-45

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамченко В.В., Коваленко Н.П. Перинатальная психология: теория, методология, опыт. – Петрозаводск, Интелтек, 2004. – 350 с.
2. Батуев А.С., Соколова Л.В. Биологическое и социальное в природе человека / Под ред. А.С. Батуева // Биосоциальная природа материнства и раннего детства. – СПб.: СПбГУ, 2007. – С. 8–10.
3. Брехман Г.И., Яхав Р., Гонопольский М.Х., Цибулевская М.Ю. Пренатальный стресс как фактор риска шизофрении и биполярного аффективного расстройства // Вестник Ивановской медицинской академии, 2010. – Т. 15, № 1. – С. 23–29.
4. Верни Т. Тайная жизнь ребенка до рождения. – М.: ЦРК «Аква», 1994.
5. Володин Н.Н. Перинатальная психология и психиатрия. – М.: Академия, 2009. – Т. 1. – 304 с.
6. Добряков В.И. Перинатальная психология. – СПб.: Питер, 2010. – 272 с.
7. Захаров А.И. Происхождение детских неврозов и психотерапии. – М.: ЭКСМО-Пресс, 2000. – 448 с.
8. Мальгина Г.Б. Стресс и беременность: перинатальные аспекты. – Екатеринбург: Чароид, 2002. – 107 с.
9. Малышева Т.А., Брехман Г.И. Стресс беременных женщин и неблагоприятные предлежания плода. – В: Пренатальный ребенок и Общество/ Материалы 17-го Всемирного Конгресса Международного Общества Пренатальной и Перинатальной Психологии и Медицины (ISPPM). Москва, 2007. – Т. 2. – С. 32.
10. Резников А.Г. Патогенетический базис профилактики пренатального стресса // Актуальные проблемы транспортной медицины, 2008. – № 1. – С. 16–21.
11. Резников А.Г., Пишак В.П., Носенко Н.Д., Ткачук С.С., Мыслицкий В.Ф. //Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология. – Черновцы: Изд-во «Медакадемия», 2004. – 320 с.
12. Baptiste-Roberts K., Salafia C.M., Nicholson W.K., Duggan A., Nae-Yuh Wang, Brancati F.L.. Maternal risk factors for abnormal placental growth: The national collaborative perinatal project // BMC Pregnancy and Childbirth, 2008. – N 8 (44). – P. 1–7.
13. Barker D.J.P., Bull A.R., Osmond C., Simmonds S.J. Fetal And Placental Size And Risk Of Hypertension In Adult Life //BMJ, 1990. – Vol. 301, № 6746. – P. 259–262.
14. Brunton P.J. Effects of maternal exposure to social stress during pregnancy: consequences for mother and offspring // Reproduction., 2013. – Vol. 146 (5). – P. 175–189.
15. Dorthe Hansen, Hans C. Lou, Journ Olsen. Serious life events and congenital malformations: a national study with complete follow-up// The Lancet, 2000. – Vol. 356, Issue 9233. – P. 875–880.
16. Gonzblez-Scarano F, Baltuch G. Microglia as mediators of inflammatory and degenerative diseases // Annu Rev Neurosci, 1999. – № 22. – P. 219–40.
17. Kinney D.K., Kerim M. Munir, David J. Crowley, and Andrea M. Miller. PRENATAL STRESS AND RISK FOR AUTISM// Neurosci Biobehav Rev., 2008. – Vol. 32 (8). – P. 1519–1532.
18. Loafman M.T., Feng Zhang, Christine E. Cherella. Addressing Psychosocial Determinants of Poor Birth Outcomes: Enhanced Screening in Family Medicine Obstetrics// American Journal of Clinical Medicine, 2009. – Vol. 6, N 2. – P. 58–64.
19. Loomans E.M.; Van Dijk, Aimie E.; Vrijkotte, Tanja G.M.; Van Eijsden, Manon; Stronks, Karien; Gemke, Reinoud J.B.J.; Van Den Bergh, Bea R.H. Psychosocial stress during pregnancy is related to adverse birth outcomes: results from a large multi-ethnic community-based birth cohort // European Journal of Public Health, 2013. – Vol. 23, Issue 3. – P. 485.
20. Maccari S., Darnaudery M., Morley-Fletcher S., Zuena A.R., Cinque C., Van Reeth O. Prenatal stress and long-term consequences: implications of glucocorticoid hormones//Neuroscience and Biobehavioral Reviews, 2003. – № 27. – P. 119–127.
21. Nauer R. Stress During Pregnancy May Predispose Schizophrenia. Psych Central, 2014.
22. Nonacs R., Wisborg K., Barklin A., Hedegaard M., Henriksen T.B. Psychological stress during pregnancy and stillbirth: prospective study// BJOG, 2008. – Vol. 115 (7). – P. 882–885.
23. Sausenthaler S., Rzehak P., Chen C.M., Arck P., Bockelbrink A. Stress-Related Maternal Factors During Pregnancy in Relation to Childhood Eczema: Results From the LISA Study // J Investig Allergol Clin Immunol, 2009. – Vol. 19 (6). – P. 481–487.
24. Trautman PD, Meyer-Bahlburg HF, Postelnek J, New MI. Effects of early prenatal dexamethasone on the cognitive and behavioral development of young children: results of a pilot study//Psychoneuroendocrinology, 1995. – Vol. 20 (4). – P. 439–49.
25. 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 04.12.2014

Клинический случай применения Ксилата в комплексной терапии тяжелого раннего токсикоза беременных

Ю.В. Давыдова, А.Ю. Лиманская, В.Н. Тудай, А.Н. Мокрик

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

В последнее время оценка роли раннего токсикоза в реализации беременности претерпела значительные изменения. Ранний токсикоз тяжелой степени не только существенно ухудшает качество жизни, но и может привести к тяжелому состоянию женщины и потере беременности. Комплексный инфузионный раствор Ксилат (производитель – отечественная фирма «Юрия-Фарм») является эффективным средством коррекции дисметаболических нарушений (ацидоза) у беременных с тяжелой степенью раннего токсикоза. Включение Ксилата в комплексное лечение беременных с неукротимой рвотой как проявлением раннего токсикоза улучшает адаптацию пищеварительного канала к предстоящей энтеральной пищевой нагрузке.

Ключевые слова: беременность, ранний токсикоз, рвота, ацидоз, лечение, Ксилат.

За последнее время существенно изменилась оценка роли раннего токсикоза в реализации беременности. Так, господствующая теория патогенеза раннего токсикоза включает в себя ряд взаимодействий между биологическими, психологическими и даже социальными факторами. Согласно данным статистики последнего десятилетия до 60% беременных отмечают тошноту и головокружение по утрам. Необходимо подчеркнуть, что ранний токсикоз тяжелой степени, осложнениями которого являются дегидратация, нарушения питания и обмена, выявляют у 1,5–2% беременных, в связи с чем только в США по этой причине более 50 000 беременных ежегодно направляют для стационарного лечения [1, 4, 8, 12]. Необходимо отметить, что у 35% беременных клинические проявления данного осложнения беременности, хотя и не приводят к госпитализации, но значительно ухудшают качество жизни, работоспособность и семейные взаимоотношения [1, 4, 8, 12, 19] (прил. 1–3).

При рвоте беременных имеют место следующие нарушения гемодинамики, нейроэндокринной регуляции, метаболизма: изменение реологических свойств крови (снижение ОЦК, повышение уровня гематокрита, увеличение вязкости крови), изменяется экскреция глюкокортикоидов, эстрогенов, снижаются гликоген и белковосинтезирующая, антиоксидантная функции печени, нарушается водно-солевой обмен, имеет место сдвиг кислотно-основного состояния в сторону ацидоза, накапливаются недоокисленные продукты распада жиров, повышается агрегационная способность эритроцитов [5, 6, 8, 11, 18, 21, 24, 25, 29].

Если на данном этапе происходит недооценка состояния беременной, то по мере нарастания истощения, интоксикации, дегидратации могут наступить дистрофические изменения в печени, почках, головном мозге и других органах, угрожающие развитием коматозного состояния [1, 4, 9, 14, 16].

Следует особо отметить, что даже прерывание беременности в такой ситуации может не привести к улучшению состояния, так как по отдельным диагностическим крите-

риям уже невозможно проанализировать степень нарушения системы гомеостаза структур жизненно важных органов [1, 2, 4, 29].

Рвота беременных – сложный клинический синдром, для которого характерны пищеварительные расстройства, имеющие значительные последствия: дегидратация, нарушения жирового, белкового, углеводного обменов и электролитного баланса.

Различают следующие степени тяжести рвоты беременных: легкую, среднюю и тяжелую (чрезмерная рвота).

При легкой степени тяжести рвота возникает до 5 раз в сутки, чаще натощак или бывает связана с приемом пищи и неприятными запахами, общее состояние беременной при этом не нарушается.

При средней степени тяжести рвота учащается до 10 раз в сутки, появляются симптомы интоксикации.

При тяжелой степени отмечается многократная рвота – до 20 раз в сутки и более, что приводит к быстрой потере массы тела, метаболическим сдвигам и нарушению функции жизненно важных органов. При этом отмечаются резкая слабость, возбуждение или апатия, субфебрилитет, тахикардия, артериальная гипотензия, в моче появляются ацетон, нередко белок и цилиндры [1, 2, 7, 11, 13, 17, 19, 22].

Для терапии рвоты, не поддающейся лечению, с наличием ацетонурии мы использовали комплексный инфузионный препарат Ксилат (производитель – отечественная фирма «Юрия-Фарм»). Ксилат содержит в своем составе ксилитол – пятиатомный спирт, относится к группе многоатомных спиртов и обладает рядом уникальных свойств. В отличие от глюкозы обмен ксилитола не зависит от инсулина. Ксилитол быстро и пассивно проникает в клетки, вследствие чего область распространения его в организме достигает 40% массы тела, что в два раза превышает экстрацеллюлярное пространство. Около 85% экзогенно поступающего ксилитола метаболизируется в печени и только 15% – в других тканях. Более 90% ксилитола распределяется в тканях организма, т. е. введенный парентерально, он почти полностью включается в метаболизм. Исследователи также полагают, что проникновение ксилитола в клетки не связано со специальными гормональными и ферментными транспортными механизмами. Степень его усвоения не зависит от возраста пациента.

При выборе данного препарата для включения в схему лечения мы руководствовались механизмами антикетогенного действия Ксилата, что особенно важно при лечении неукротимой рвоты беременных с ацетонурией: ксилитол путем метаболизма через пентозофосфатный цикл может быть источником глицерофосфата, тем самым уменьшая количество свободных жирных кислот, способных окисляться в ацетил-коэнзим А; повышая интенсивность гликолиза, ксилитол усиливает образование пировиноградной кислоты, которая является необходимым источником щавелево-уксусной кислоты, способствующей окислению

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

ацетил-коэнзима А в цикле Кребса; промежуточный метаболит ксилитола в пентозофосфатном цикле способствует трансформации ацетил-коэнзима А в жирные кислоты; ксилитол усиливает гликогенообразование в печени, что уменьшает мобилизацию жира на периферии; ксилитол стимулирует секрецию инсулина. Целесообразность назначения Ксилата беременным с тяжелой степенью раннего токсикоза объяснялась также наличием сбалансированного состава электролитов данного препарата.

Приводим клинический случай лечения раннего токсикоза тяжелой степени тяжести. Больная О. (беременность 14–15 нед) поступила в отделение с жалобами на рвоту до 25 раз в сутки, выраженную слабость, привкус ацетона во рту. Ранний токсикоз возник после 6 нед беременности, состояние постепенно ухудшалось и в течение последних 6 нед больная не получала пищу энтерально, рвота беспокоила до 20 раз в сутки, ацетонурия. Потеря массы тела за 14 нед составила 6 кг, самостоятельного стула не было, с помощью клизмы 1 раз в 5 дней. При поступлении – состояние больной средней степени тяжести, кожный покров бледный, беременная астеничного телосложения. Отмечается выраженный запах ацетона изо рта, артериальное давление 80/40 мм рт.ст. Со стороны сердечно-сосудистой системы патологии не выявлено. В связи с тяжелым течением раннего токсикоза, невозможностью беременной принимать пищу энтерально больная была переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии для коррекции состояния. При обследовании в момент поступления – гемоглобин 93 г/л, эритроциты $3,12 \times 10^{10}$ /л, СОЭ – 12 мм/ч, формула – в норме, в биохимических анализах отмечалась гипопропротеинемия – до 46 г/л, гипокальциемия – 3,1 ммоль/л, в показателях коагулограммы – фибриноген В обнаружен (++)). Отмечается выраженная ацетонурия (++++), следы белка. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) плода состояние последнего не нарушалось, размеры плода соответствовали срокам беременности. Беременная получала массивную инфузионную внутривенную терапию (глюкозо-инсулинокальциевую смесь, реосорбилакт, физиологический раствор 10%, аминазин). В связи с тяжелым состоянием больной для блокирования патологических импульсов со стороны кишечника (антиперистальтика) проводили введение маркаи-на в эпидуральный катетер. Учитывая упомянутые свойства Ксилата – антикетогенный эффект, инсулиннезависимый и глюкозо-6-фосфат-ДГ-независимый характер метаболизма, способность поставлять необходимую для синтеза нуклеиновых кислот и протеинов пентозу, – мы ввели Ксилат с первых суток лечения в дозе 10–15 мл/кг со скоростью 60–80 кап./мин. Инфузия Ксилата предшествовала введению глюкозы с целью ее оптимального усвоения.

Необходимо отметить, что стойкое снижение частоты рвоты до 7–9 раз в сутки произошло через 26 ч от начала терапии Ксилатом, значительное улучшение самочувствия отмечено через двое суток. Полное отсутствие ацетона в моче обнаружено через 12 ч после применения Ксилата.

При оценке эффективности использования Ксилата у больных с неукротимой рвотой мы принимали во внимание уровни ацидоза, гликемии, а также сроки начала энтерального питания, т. е. рассматривали Ксилат с точки зрения адекватности его использования для адаптации пищевого канала к предстоящей нутриционной нагрузке. Восстановление энтерального питания является целью нашего лечения у беременных с тяжелыми формами раннего токсикоза. У данной больной дробное питание малыми порциями стало возможным на 4-е сутки от момента введения Ксилата. Через 14 дней больная была переведена из отделения реанимации и интенсивной терапии в акушерское отделение в удовлетворительном состоянии. Отмечалась нормализация биохимических показателей: общий белок – 58 г/л, калий – 4,4 ммоль/л; показатель гемоглобина составил 105 г/л, ацетонурия, протеинурия и фибриноген В не обнаруживались. Стул самостоятельный.

Через 3 нед от момента поступления в стационар больная была выписана домой в удовлетворительном состоянии с прогрессирующей беременностью.

Следует подчеркнуть, что, по нашим данным, интолерантность к энтеральному введению нутриентов удавалось преодолеть на 2–3 сут раньше на фоне инфузий Ксилата по сравнению с беременными, которые получали стандартную терапию тяжелого раннего токсикоза без применения Ксилата ($p < 0,005$).

ВЫВОДЫ

1. Комплексный инфузионный раствор Ксилат (производитель – отечественная фирма «Юрия-Фарм») является эффективным средством коррекции дисметаболических нарушений (ацидоза) у беременных с тяжелой степенью раннего токсикоза.
2. Использование Ксилата в комплексном лечении беременных с тяжелой степенью раннего токсикоза уменьшает выраженность гиперкатаболизма.
3. Включение Ксилата в комплексное лечение беременных с неукротимой рвотой как проявлением раннего токсикоза улучшает адаптацию пищевого канала в условиях эндогенной интоксикации и мальдигестии к предстоящей энтеральной пищевой нагрузке и значительно снижает период интолерантности к энтеральному введению нутриентов.

Приложение 1 Основные симптомы раннего токсикоза беременных

- Нарушение сна
- Извращение вкуса
- Снижение вкусовой пронизательности
- Депрессия
- Тревога
- Раздражительность
- Изменения настроения
- Снижение концентрации.

Приложение 2 Диагностика

- оценка жизненно важных функций, в том числе артериального давления и пульса стоя и лежа;
- оценка объема циркулирующей крови (слизистых оболочек, тургора кожи);
- оценка массы тела, характера питания;
- оценка функции щитовидной железы (ТТГ, Т4 свободный);
- оценка состояния органов брюшной полости;
- оценка функции сердечно-сосудистой системы (ЭКГ, электролиты);
- оценка неврологического статуса.

Приложение 2

Приложение 3. Лабораторные тесты

- анализ мочи (кетоны и удельный вес);
- развернутый анализ крови;
- в сыворотке крови электролиты и кетоны;
- уровень печеночных ферментов и билирубина;
- амилаза / уровень липазы;
- ТТГ, Т4 свободный;
- посев мочи;
- уровень кальция;
- уровень гематокрита;
- панель гепатита.

КСИЛАТ®

Эффективное и безопасное
лечение гестоза I половины
беременности!

Мощное антикетогенное действие¹

- Прекращение рвоты через 2 часа после начала инфузии
- Раннее возвращение к энтеральному питанию
- Быстрое устранение явлений дегидратации
- Нормализация биохимических показателей крови через 12 часов после начала инфузии



 ЮРІЯ·ФАРМ

Інформація про лікарський препарат КСИЛАТ®. Склад. Діючі речовини: 100 мл розчину містить ксилітолу 5000 мг, натрію ацетату 260 мг, натрію хлориду 600 мг, калцію хлориду 10 мг, калцію хлориду 20 мг, магнію хлориду 10 мг. Лікарська форма. Розчин для инфузій. Фармакотерапевтична група. Кровообігнічні та перфузійні розчини. Електроліти в комбінації з іншими препаратами. Код АТХ B02A31. Показання. Для лікування інтоксикації, порушення мікроциркуляції, для часткового покриття потреби в вуглеводах, що виникає при цукровому діабеті та інших порушеннях утилізації глюкози, при травматичному, операційному, гемодіалітичному та опіковому шоці (з урахуванням осмолярності крові та сечі), при передопераційній підготовці та у післяопераційний період, при гострій кровоператі, а також при олігарній хворобі, при затримці рідинних процесів, при різьні інфекційні захворювання та хронічних токсичних гепатитах, Протипоказання. Гіперосмолярна кома, анурія. Ксилат® не треба вводити у випадках, коли протипоказано вливання рідини (набряки, крововиливи у мозок, тромбоемболія, серцево-судинна декомпенсація, артеріальна гіпертензія III ст.), набряки речки. Алергічні реакції (свербіж, кропив'янка), рідко — тахікардія, підвищення температури тіла, підвищення периферичної периферії шкіри у місці введення. Не рекомендується застосування препарату при загальному зневодненні та порушенні водно-електролітного обміну. Може викликати гіпертонічну реакцію, у цьому випадку вводити гіпотензивні засоби під контролем артеріального тиску. Категорія відпуску. За рецептом. Виробник: ТОВ «ЮРІЯ·ФАРМ». Адреса: 03680, м. Київ, вул. М. Антонова, 70, тел./факс: 044-275-01-90, 275-02-42. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Після застосування слід обов'язково звернутися з логотипом інструкції для медичного застосування та загальними застереженнями. РП МОЗ України РЧД/1070/01/01 от 04.06.2009. Розробка макету: ТОВ «Бі-Брай Медіа». Фото: Shutterstock.com.

GMP
ISO 9001:2001

1. Ким Ен.Дин. Рациональная инфузионная терапия при лечении тяжелых форм раннего токсикоза беременных.

Клінічний випадок застосування Ксилату в комплексній терапії важкого раннього токсикозу вагітних

Ю.В. Давидова, А.Ю. Лиманська, В.М. Тудай, О.М. Мокрик

Clinical application of Ksilat in complex therapy of severe early toxicosis pregnant

J.V. Davydova, A.U. Limanskaja, C.N. Today, A.N. Mokrik

За останній час оцінка ролі раннього токсикозу в реалізації вагітності зазнала значних змін. Ранній токсикоз важкого ступеня тяжкості не тільки істотно погіршує якість життя, але й може призвести до тяжкого стану жінки і втрати вагітності. Комплексний ізотонічний розчин Ксилат (виробник – вітчизняна фірма «Юрія-Фарм») є ефективним засобом корекції дисметаболических порушень (ацидозу) у вагітних з важким ступенем раннього токсикозу. Включення Ксилату в комплексне лікування вагітних з частим блюванням як проявом раннього токсикозу покращує адаптацію травного каналу до майбутнього ентерального харчового навантаження.

Ключові слова: вагітність, ранній токсикоз, блювання, ацидоз, лікування, Ксилат.

Recently, the evaluation of the role of early toxicosis in the implementation pregnancy has undergone significant changes. Early morning sickness is severe stage not only significantly impairs quality of life, but can lead to serious status of women and the loss of the pregnancy. Isotonic solution Ksilat (producer – firm «Yuria-Pharm») is an effective means of correction dysmetabolic disorders (acidosis) in pregnant women with severe early toxicity. The inclusion of Ksilat in the complex treatment of pregnant women with uncontrollable vomiting as a manifestation of early toxicosis improves the adaptation of the food channel for the upcoming enteral nutritional load.

Key words: pregnancy, early toxicosis, sickness, acidosis, treatment, Ksilat.

Сведения об авторах

Давыдова Юлия Владимировна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8. E-mail: juliadavyd@mail.ru

Лиманская Алиса Юрьевна – отделение акушерских проблем экстрагенитальной патологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

Тудай Виталий Николаевич – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

Мокрик Александра Николаевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. American College of Obstetrics and Gynecology, authors. ACOG (American College of Obstetrics and Gynecology) Practice Bulletin: nausea and vomiting of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2004;103:803–814.
2. Eliakim R., Abulafia O., Sherer D.M. Hyperemesis gravidarum: a current review // *Am J Perinatol.* 2000;17:207–218.
3. El Mallakh, R.S. Hyperemesis gravidarum as conversion disorder/ R.S. El Mallakh, N.R. Liebowitz, M.S. Hale // *J. Nerv. Ment. Dis.* – 2009. – № 178. – P. 655–659.
4. El. Younis, C.M. Rapid marked' response of severe hyperemesis gravidarum to oral erythromycin / El. C.M. Younis, O. Abulafia, D.M. Sh'erer // *Am. J. Perinatol.* – 2008. – № 15. – P. 533–534.
5. Erdem A. Detection of Helicobacter pylori seropositivity in < hyperemesis gravidarum and correlation with symptoms / A. Erdem, M. Arslan, M. Erdem // *Am. J. Perinatol.* – 2002. – № 19. – P. 87–92.
6. FDA Approved obstetrics drugs: their effects on mother and baby/ Doris Haire. – FDA, 2001.
7. FitzGerald C.M. Nausea and vomiting in pregnancy / C.M. FitzGerald // *Br. J. Med. Psychol.* – 2004. – № 57. – P. 159–165.
8. Flaxman S.M. Morning sickness: a mechanism for protecting mother and embryo / S.M. Flaxman, P.W. Sherman // *Rev. Biol.* – 2000. – № 75. – P. 113–148.
9. Frankel E.N. Chemistry of free radical and singlet oxidation of lipids / E.N. Frankel // *Prog. Lipid. Res.* – 2005. – Vol. 23. – P. 197.
10. Frigo P. Hyperemesis gravidarum associated with Helicobacter pylori seropositivity / P. Frigo, C. Lang, K. Reisenberger // *Obstet. Gynecol.* – 2008. – № 91. – P. 615–617.
11. Fukada Y. Rhabdomyolysis secondary to hyperemesis gravidarum / Y. Fukada, S. Ohta, K. Mizuno // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2009. – № 78. – P. 71.
12. Furneaux E.C. Nausea and vomiting of pregnancy: endocrine basis and contribution to pregnancy outcome / E.C. Furneaux, A.J. Langley-Evans, S.C. Langley-Evans // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 2001. – № 56. – P. 775–782.
13. Gadsby R. A prospective study of nausea and vomiting during pregnancy / R. Gadsby, A.M. Barnie-Adshead, C. Jagger // *Br. J. Gen. Pract.* – 2003. – № 43. – P. 245–248.
14. Gerhard I. Endocrinology of normal and disordered early pregnancy / I. Gerhard // *Gynäkologe.* – 2008. – Vol. 21. – № 3. – P. 201–202.
15. Ghani R. The use of total parenteral nutrition in protracted hyperemesis gravidarum / R. Ghani // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2003. – № 23. – P. 199–201.
16. Jueckstock J.K., Kaestner R., Mylonas I. //Managing hyperemesis gravidarum: a multimodal challenge. *BMC Med.* 2010;8:46.
17. Knobloch V. The development of immune logical relationship between mother and fetus-under physiological and pathological conditions / V. Knobloch, I. Miler // *Allerg. Immunol.* – 2002. – Bd. 34. – № 4. – P. 219–231.
18. Koch K.L. Gastric dysrhythmias and nausea of pregnancy / K.L. Koch, R.M. Stern, M. Vascy // *Dig. Dis. Sci.* – 2010. – № 35. – P. 961–968.
19. Kocak I. Helicobacter pylori seropositivity in patients with hyperemesis gravidarum / I. Kocak, Y. Akcan, C. Ustun // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2009. – № 66. – P. 251–254.
20. Kuscu N.K., Koyuncu F. Hyperemesis gravidarum: current concepts and management. *Postgrad Med J.* // 2002;78:76–79.
21. Levine M.G., Esser D. Total parental nutrition for the treatment of severe hyperemesis gravidarum: maternal nutritional effects and fetal outcome // *Obstet Gynecol.* 1988;72:102–107.
22. Nelson-Piercy C. Treatment of nausea and vomiting in pregnancy: when should it be treated and what can be safely taken? *Drug Saf.* 1998;19:155–164.
23. Nelson-Piercy C., Fayers P., de Swiet M. Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids for the treatment of hyperemesis gravidarum // *BJOG.* 2001;108:9–15.
24. Sonkusare S. Hyperemesis gravidarum: a review // *Med Journal Malaysia.* 2008;63:272–276.
25. Tan P.C., Jacob R., Quek K.F., Omar S.Z. Pregnancy outcome in hyperemesis gravidarum and the effect of laboratory clinical indicators of hyperemesis severity. *J Obstet Gynaecol Res.* – 2007;33:457–464.
26. Tan P.C., Khine P.P., Vallikkannu N., Zawiah S.Z. Promethazine compared with metoclopramide for hyperemesis gravidarum: a randomized controlled trial // *Obstet Gynecol.* 2010;115:975–981.
27. Taylor R. Successful management of hyperemesis gravidarum using steroid therapy // *QJM.* 1996;89:103–107.
28. Tsang I.S., Katz V.L., Wells S.D. Maternal and fetal outcomes in hyperemesis gravidarum // *Int J Gynaecol Obstet.* 1996;55:231–235.
29. Veenendaal M.V., van Abeelen A.F., Painter R.C., et al. Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: a systematic review and meta-analysis. // *BJOG.* 2011;118:1302–1313.

Статья поступила в редакцию 04.12.2014

Профілактика невиношування вагітності та перинатальної патології у жінок з лейоміомою матки

О.В. Горбунова, Н.В. Рукомедта

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

Результати проведених досліджень свідчать, що пацієнтки з міомою матки складають групу високого ризику щодо розвитку невиношування вагітності і подальшої перинатальної патології. Використання вдосконаленого нами алгоритму дозволяє знизити частоту невиношування і перинатальної патології, що дає нам підставу рекомендувати його для широкого використання в практичній охороні здоров'я. **Ключові слова:** невиношування, перинатальна патологія, лейоміома матки.

Невиношування вагітності є однією з найважливіших проблем сучасної охорони здоров'я в усьому світі. При цьому частота передчасного переривання вагітності коливається в межах 10–25% [1, 2]. Незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених профілактиці і лікуванню невиношування, частота передчасних пологів складає 5–10% [3–5].

Невиношування вагітності – це універсальна, інтегрована відповідь жіночого організму на будь-яке виражене неблагополуччя в стані здоров'я вагітної, внутрішньоутробного плода, довкілля і багатьох інших чинників. В умовах адаптації до вагітності найяскравіше виявляється єдність нервової і гуморальної регуляції, контрольована симпатoadrenalовою системою, яка забезпечує організм жінки створенням достатніх енергетичних ресурсів в умовах внутрішнього і зовнішнього середовища, що змінилося [6–7].

Серед різних чинників ризику невиношування все більшого значення набувають початкові фонові гінекологічні захворювання, особливо ендокринного генезу. Успіхи сучасної ендокринної гінекології до теперішнього часу створили передумови до розуміння генезу порушень репродуктивної системи і забезпечили можливість глибшого розуміння механізмів невиношування вагітності і перинатальної патології на тлі різних варіантів лейоміоми матки [8–9].

Останніми роками в структурі генітальної патології особливе місце посідає лейоміома матки, при цьому пацієнтки значно помолодшали, а клінічна картина носить моносимптомний характер з вираженими порушеннями менструальної функції [1, 3]. У той самий час, вагітні з лейоміомою матки мають підвищений ризик розвитку різних акушерських і перинатальних ускладнень, особливо невиношування вагітності, а існуючі лікувально-профілактичні заходи не завжди ефективні.

У той самий час, патогенез невиношування на тлі лейоміоми матки вивчений недостатньо. Відсутні чіткі дані про особливості формування і функціонального стану фетоплацентарного комплексу і порушень стану плода і новонародженого залежно від початкових особливостей дисгормональних порушень. Крім того, відсутні дані про диференційований підхід до профілактики невиношування вагітності з урахуванням основних клінічних варіантів і локалізації лейоміоми матки.

Мета дослідження: знизення частоти невиношування та перинатальної патології у жінок з лейоміомою матки на підставі вивчення особливостей функціонального стану фетоплацентарного комплексу, системного імунітету та гомео-

стазу, а також удосконалення і впровадження алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

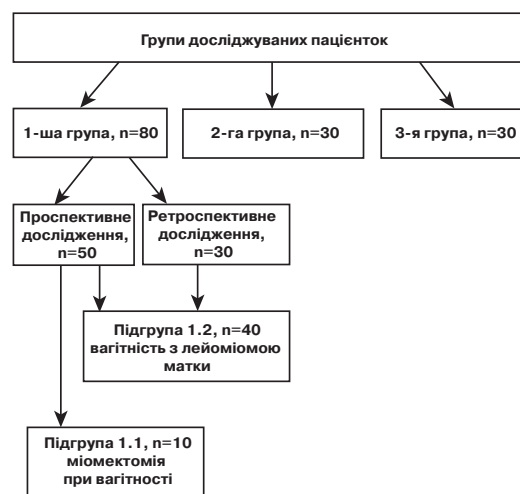
Відповідно до мети і завдань дослідження в роботу були включені 140 вагітних, які склали 3 групи спостережень (малюнок).

Першу (1-шу) групу склали 80 вагітних з лейоміомою матки, включаючи 30 пацієнток, перебіг вагітності і пологів яких було відстежено ретроспективно. У 1-й групі виділена підгрупа 1.1 з 10 пацієнток тих, які перенесли консервативну міомектомію при вагітності, і підгрупа 1.2 – 40 жінок, що продовжили виношування вагітності з лейоміомою матки, а також ретроспективну підгрупу з 30 пацієнток. Другу (2-гу) групу склали 30 вагітних, що перенесли міомектомію до настання цієї вагітності. Третю (3-ю) групу склали 30 вагітних, що не мають лейоміоми матки, з неускладненим перебігом вагітності.

Середній вік пацієнток в досліджуваних групах представлений в таблиці.

До настання цієї вагітності лейоміома матки діагностована в 51 (63,8%), під час вагітності у 29 (36,3%) жінок. Субсерозна локалізація вузлів мала місце в 26 (32,5%), інтерстиціальна – у 54 (67,5%) пацієнток. Множинні вузли (більше трьох) діагностовані у 43 (53,8%) жінок. У 2 (2,5%) пацієнток вузол деформував порожнину матки. У 37 (46,3%) жінок вузли розташовувалися по передній стінці, в 29 (36,2%) – по задній, в 12 (15,0%) – вузли розташовувалися в області дна матки. Атипове розташування вузлів (в області перешийка матки) відзначене в 10 (12,5%) випадках. Діаметр міоматозних вузлів до 50 мм виявлений у 18 (22,5%), від 50 до 100 мм – у 41 (51,3%), більше 100 мм – у 21 (26,2%) пацієнтки.

З метою знизення частоти невиношування і перинатальної патології у жінок з лейоміомою матки ми вдоскона-



Структура досліджуваних груп вагітних жінок

Середній вік досліджуваних пацієнок (M±m)

Показник	1-ша група, n=80	2-га група, n=30	3-тя група, n=30
Вік	33,28±0,75	33,16±0,83	32,6±0,86

лили алгоритм діагностичних і лікувально-профілактичних заходів:

– у I триместрі при первинному зверненні у пацієнтки обов'язково визначали динаміку зростання пухлини за період спостереження до і при даній вагітності; проводили ультразвукове дослідження – УЗД (уточнення локалізації, розмірів, стану міоматозних вузлів); ендокринологічне обстеження (вміст естріолу та прогестерону) і профілактичне використання гестагенів;

– у II триместрі обов'язкове проведення УЗД: у терміні 14–15 тиж для уточнення динаміки міоматозних вузлів і рішення питання про можливе оперативне лікування; у 22 тиж: оцінювання внутрішньоутробного стану плода, матково-плацентарного комплексу, виявлення ознак розвитку плацентарної дисфункції. При множинній лейоміомі матки, поєднанні локалізації плаценти і лейоміоми матки по одній стінці, ознак плацентарної дисфункції необхідна госпіталізація для проведення курсу терапії, спрямованої на її корекцію і профілактику переривання вагітності: використання гексопреналіну сульфатану, препаратів магнію сульфату, антиагрегантів та спазмолітиків;

– у III триместрі необхідно УЗД в терміні 28–29 тиж; курс корекції плацентарної дисфункції (28–30 тиж) в умовах стаціонару і допологова госпіталізація в терміні 36 тиж для підготовки до пологів і визначення способу розродження;

– при вирішенні питання про спосіб розродження у пацієнок з міомою матки слід враховувати вік жінки, акушерський анамнез, характер і розташування вузла міоми, а також перебіг даної вагітності і стан плода.

Оцінювання ефективності вдосконаленого нами алгоритму проведено на прикладі проспективного дослідження перебігу вагітності 50 вагітних з лейоміомою матки, включаючи підгрупу 1.1 – 10 жінок, які перенесли міомектомію при вагітності, 1.2 – 40 жінок з міомою матки і без оперативного лікування (проспективна група), при веденні яких застосували тактику викладену вище, і 30 вагітних з лейоміомою матки, перебіг вагітності яких відстежений ретроспективно (2-га група).

У комплекс проведених досліджень були включені клінічні, ехографічні, доплерометричні, ендокринологічні, імунологічні, біохімічні та статистичні методи дослідження.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТАЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що основними анатомо-функціональними особливостями міоматозних вузлів у вагітних є:

Профілактика невынашивания беременности и перинатальной патологии у женщин с лейомиомой матки

О.В. Горбунова, Н.В. Рукомедта

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что пациентки с лейомиомой матки составляют группу высокого риска по развитию невынашивания беременности и перинатальной патологии. Использование усовершенствованного нами алгоритма позволяет снизить частоту невынашивания и перинатальной патологии, что дает нам основание рекомендовать его для широкого использования в практическом здравоохранении.

Ключевые слова: невынашивание, перинатальная патология, лейомиома матки.

– переважання інтерстиціальних вузлів (67,5%) в порівнянні з субсерозними (32,5%);

– у кожному другому випадку (53,8%) мають місце множинні (більше 3) міоматозні вузли;

– найчастіше міоматозні вузли розташовуються в області передньої (46,3%) і задньої стінок (36,2%) в порівнянні з розташуванням в області дна (15,0%) і першийка матки (12,5%);

– діаметр міоматозних вузлів до 50 мм зустрічається в 22,5%; від 50 до 100 мм – в 51,3% і більше 100 мм – в 26,2% спостережень.

Клінічний перебіг вагітності у жінок з лейоміомою матки характеризується високою частотою (92,5%) загрози переривання вагітності в I триместрі, що призводить до мимовільного її переривання в 7,5% випадків. У II триместрі частота загрози переривання і передчасних пологів складає 36,5%, а в III триместрі – основним ускладненням є плацентарна дисфункція (39,2%) і затримка розвитку плода (23,6%).

Частота передчасних пологів у жінок з лейоміомою складає 6,8%, а основними причинами даного ускладнення є передчасний розрив плодових оболонок на тлі загрози переривання вагітності і плацентарної дисфункції.

Жінок з лейоміомою матки розроджують абдомінальним шляхом в 23,7% випадків, а основними свідченнями є дистрес плода на тлі плацентарної дисфункції і затримки розвитку, а також передчасний розрив плодових оболонок при неготових шляхах.

Перинатальні результати розродження жінок з лейоміомою матки характеризуються високою частотою респіраторного дистрес-синдрому (6,8%), асфіксії новонароджених середнього і важкого ступеня (10,2%) і постгіпоксичної енцефалопатії (15,8%).

Використання вдосконаленого нами алгоритму дозволяє попередити мимовільне переривання вагітності в I триместрі, знизити частоту плацентарної дисфункції в 2,0 разу, передчасних пологів – в 1,9 разу і перинатальної патології – в 2,8 разу.

ВИСНОВКИ

Таким чином, результати проведених досліджень свідчать, що пацієнтки з лейоміомою матки складають групу високого ризику щодо розвитку невынашивания вагітності і подальшої перинатальної патології. Використання вдосконаленого нами алгоритму дозволяє знизити частоту невынашивания і перинатальної патології, що дає нам підставу рекомендувати його для широкого використання в практичній охороні здоров'я.

Preventive maintenance incompetence pregnancy perinatal pathologies at women with leiomyoma of uterus

O. V. Gorbunova, N. V. Rukomeda

Results of the spent researches testify that patients with leiomyoma of uterus make group of high risk on development incompetence pregnancy and perinatal pathologies. Use of the algorithm improved by us allows to lower frequency incompetence and perinatal pathologies that gives to our the grounds recommend it for wide use in practical public health services.

Key words: incompetence, perinatal pathology, leiomyoma of uterus.

Сведения об авторах

Горбунова Ольга Владимировна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (050) 352-93-98. E-mail: olga.g@ukr.net

Рукомеда Наталия Владимировна – Медицинская клиника «Надия», 03037, г. Киев, ул. Максима Кривоноса, 19-а; тел.: (050) 699-20-19. E-mail: Rukomeda.nat@gmail.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Кирющенко А.П. Миома матки / А.П. Кирющенко // Врач. – 2012. – С. 2–5.
2. Брехман Г.И. Миома матки: психосоматические аспекты, консервативное лечение и профилактика / Г.И. Брехман, Б.Ф. Мазорчук. – М., 2009. – 220 с.
3. Parcker W. Patient selection for laparoscopic myomectomy / W. Parcker I. Rodi // J. Ass Gynecol. Laparosc. – 2010. – Vol. 2. – P. 23.
4. Морфологические критерии быстрого роста лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста / Н.И. Кондриков, Л.С. Ежова, Л.А. Беляева [и др.] // Акуш. и гинек. – 2012. – № 2. – С. 51–54.
5. Cobellis L. Comparison of intramural myomectomy scar after laparotomy or laparoscopy / Cobellis L., Pecori E., Cobellis G. // Int J Gynaecol Obstet. – 2014. – Vol. 84 (1). – P. 87–93
6. Ligon A H. Genetics of uterine leiomyomata. Genes Chromosomes / A.H. Ligon, C.C. Morton // Genetics of uterine leiomyomata. Genes Chromosomes Cancer. – 2014. – Vol. 28. – P. 235–245.
7. Miller C.E. Myomectomy. Comparison of open and laparoscopic techniques / C.E. Miller // Obstet Gynecol Clin North Am. – 2010. – Vol. 27 (2). – P. 407–420.
8. Кулова Ф.Т. Проллиферативная активность интерфазных ядер слизистой матки у больных с железистой гиперплазией эндометрия в сочетании с миомой матки и аденомиозом: сб. науч. трудов к 60 летию ГКБ № 13 «Актуальные вопросы практической медицины» / Ф.Т. Кулова, А.М. Торчинов, М.М. Умаханова. – М.: РГМУ, 2010. – С. 294–304.
9. Samsioe G. Medical and surgical strategies for treating urogynecological disorders / G. Samsioe // Int. J. Fertil. – 2013. – Vol. 41. – P. 135–141.

Статья поступила в редакцию 08.12.2014

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 210, 04210, Украина;

контактный телефон редакции +38 044 2302719; +38 044 4637019

сайт www.medexpert.com.ua

email: pediatr@medexpert.com.ua

контактное лицо: Шейко Ирина Александровна

Проблемные вопросы восстановления биоценоза влагалища

А.В. Сторчак, О.В. Грищенко

Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина
Харьковская медицинская академия последипломного образования

В статье представлены современные взгляды на биологию влагалищного биотопа, сделан акцент на особенностях физиологии влагалищной биопленки, даны характеристики нарушениям влагалищного биоценоза, определены показания к санации. Анализ роли структурных компонентов биопленки в обеспечении жизнедеятельности колоний микроорганизмов диктует новые подходы к эффективной санации, направленные на разрушение матрикса пленки. Приведены преимущества пенообразующего комплексного антисептика Цитеала, позволяющие рекомендовать его для стартовой санации влагалища.

Ключевые слова: биоценоз, восстановление, Цитеал.

Совокупность микроорганизмов в теле человека достигает 10^{14} – 10^{15} микробных клеток, что в 10–100 раз больше, чем клеток человеческого организма. Все микробное сообщество организма называется микробиотой, ее масса у человека составляет 3–5 кг и на обеспечение ее жизнедеятельности человек расходует до 10% поступающей энергии и 20% объема принимаемой пищи. Микробиота каждого конкретного человека индивидуально специфична, генетически детерминирована и наследуема. Наиболее заселенными биотопами организма человека являются: пищеварительный тракт (особенно толстая кишка) до 60% всей микрофлоры, верхние дыхательные пути – 15–16%, кожные покровы – до 20% и влагалище – до 10% микрофлоры. Возможна миграция колоний микроорганизмов между анатомически соседствующими биотопами [15, 16].

Антропологи полагают, что современный человек (*Homo sapiens*) как вид насчитывает всего 30 тысяч лет, тогда как большинство микроорганизмов существуют на планете более 3,4 миллиарда лет, пройдя (учитывая короткий жизненный цикл) несопоставимо больший путь естественного отбора. Человека вместе с его микробиотой можно рассматривать как «сверхорганизм», чей обмен веществ обеспечивается согласованной работой ферментов, закодированных не только в геноме человека, но и в геномах сотен видов симбиотических микроорганизмов, причем доля чисто человеческих генов в совокупном геноме этого «сверхорганизма» составляет не более 1%. Микроорганизмы существовали миллиарды лет до появления человека и при необходимости легко смогут освоить новые экологические ниши, в то время как у человека функционирование ряда органов и систем тесно связано с микробиотой. С биологической точки зрения микроорганизмы в результате своей эволюции обрели в виде *Homo sapiens* идеальную среду обитания, которая активно добывает разнообразную пищу, обеспечивает постоянный комфортный для микроорганизмов температурный режим. В процессе эволюции микроорганизмы сформировали физиологические формы симбиоза: мутуализм и комменсализм и патологический – паразитизм [12, 15, 16].

Основу нормальной микрофлоры человека составляют облигатные анаэробы. Микробиота принимает активное участие в пищеварении, синтезе витаминов, регуляции об-

мена веществ, детоксикации, определяют некоторые иммунные реакции. Микробиота является источником синтеза нескольких десятков гормоноподобных субстанций (масляная, пропионовая, уксусная, изовалериановая, изокапроновая кислоты, оксид азота, гистамин, серотонин), которые принимают участие в обеспечении гормонального и метаболического гомеостаза организма человека [19, 30, 31, 38].

Биопленки из сапрофитных бактерий препятствуют адгезии и колонизации слизистых оболочек патогенными бактериями. Современный этап развития человечества характеризуется развитием глубоких противоречий в эволюционно выработанной системе взаимоотношений между макроорганизмом и его симбиотной микрофлорой, обусловленных неблагоприятной экологией, нерациональным питанием, хроническим стрессом [12, 19].

В организме 95% микробиоты образуют биопленки, что меняет биологические характеристики микроорганизмов, описанные для чистых культур *in vitro*. Биопленки формируются как на поверхностях живого организма (стенки кишечника, влагалища, полости рта, зуба), так и на неживых объектах, находящихся в организме человека, где возможно их заселение микрофлорой (зубные протезы, катетеры, стенты, контактные линзы, эндотрахеальная трубка, шовный материал, пупочный катетер). Формирование биопленки для микроорганизмов является универсальным способом выживания в агрессивной среде вне организма человека (посуда, хирургический инструментарий, канализационные трубы, аквариумы). Формирование биопленок – основа патогенеза до 80% инфекционно-воспалительных заболеваний человека (инфекции мочевыводящих путей, кишечника, миндалин, среднего уха, парадонта и др.), они причина осложнений при трансплантации и заживлении ран. Болезнь легионеров, унесшая жизни 29 человек в Филадельфии в 1976 г., оказалась связанной с бактериями биопленки, образовавшейся в системе кондиционирования воздуха. Предположительно 65% нозокомальных инфекций связано с формированием биопленок, стоящих системам здравоохранения миллиарды долларов [1, 9, 35, 38, 44, 45, 52].

Несмотря на то что биопленки в околозубном налете впервые были описаны Антониом Ливенгуком еще в XVII

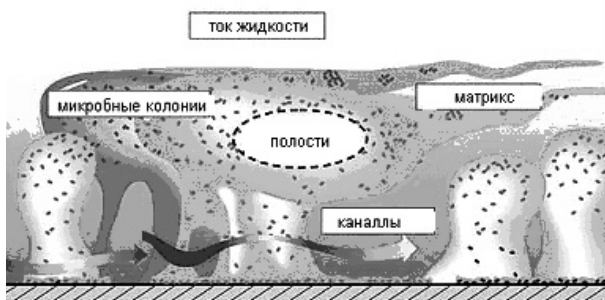


Рис. 1. Строение микробной биопленки

веке, а биопленки на небных миндалинах при тонзиллите видны невооруженным глазом, концепция образования биопленок начала развиваться только с 1978 г. [13, 53].

Развитие микроскопии и появление в 80-х годах XX ст. таких устройств, как однофокусный сканирующий лазер, позволило исследовать биопленки в их естественных состояниях [16]. Большой вклад в понимание строения микробной биопленки внесли: J.W. Costerton, описавший полисахаридный матрикс и его роль в адгезии, Z. Lewandowski, описавший пространственную гетерогенность биопленки [30, 32, 40].

Структура микробной биопленки включает в себя многослойные колонии микроорганизмов, пронизанные системой каналов, по которым циркулирует жидкость, и гелеподобный матрикс, покрывающий колонии и ими же образованный (рис. 1) [16, 34, 35].

Биополимерный матрикс (внеклеточное полимерное вещество) образуется путем слияния капсул и экстрацеллюлярной слизи микроорганизмов (гликокаликса), продуктов биосинтеза микроорганизмов (полисахаридов, гликопротеинов, может включать в себя фибриллярные элементы и сialовые кислоты). В биопленках на долю микробных колоний приходится только 5–35% массы, остальное – межклеточный матрикс. Основным компонентом матрикса являются полисахариды и связанная с ними вода (90–97% матрикса). Матрикс выполняет важные функции в жизнедеятельности биопленки. Это буферная внутренняя среда колонии, которая защищает колонии от агрессивного влияния внешней среды (предотвращает высыхание, перегревание, переохлаждение, защищает от воздействия ферментов и лекарственных препаратов). Матрикс выполняет функцию коммуникационной среды, по которой распространяются от колонии к колонии экзотоксины, продукты распада клеток, сигнальные вещества. Каналы, пронизывающие всю биопленку, обеспечивают распространение питательных веществ (преимущественно низкомолекулярных) по всей биопленке и обмен продуктов метаболизма колоний биопленки с окружающей средой. При этом следует отметить, что биопленки непроницаемы для достаточно крупных молекул, в том числе и молекул большинства антибиотиков [14, 29, 30, 31, 36].

Бактерии в биопленке вырабатывают вещества, которые они не продуцируют в чистой культуре *in vitro*, большинство этих веществ не покидают пределов биопленки. Сообщество бактерий биопленки организует единую генетическую систему в виде плазмид – кольцевых ДНК, несущих поведенческий код для членов биопленки, определяющих их пищевые, энергетические и другие связи между собой и внешним миром. В биопленке установлено наличие активной химической кооперации между отдельными колониями (так называемая кворумная сигнализация). Она позволяет биопленке, представляющей собой объединение одноклеточных организмов в многоклеточное сообщество, осуществлять реакции свойственные многоклеточному организму. Для поддержания кворумной сигнализации бактерии постоянно производят и выделяют специфические сигнальные молекулы. У грамположительных бактерий таковыми являются олигопептиды, у грамотрицательных бактерий – N-ацилгомосерин лактоны. Сигнальные молекулы, известные как аутоиндукторы – например, аутоиндуктор-2 (АИ-2), встречаются и у грамположительных, и у грамотрицательных бактерий. Бактерии биопленки имеют рецепторы к специфическим сигнальным молекулам. Когда сигнальная молекула связывается с рецептором, активируются определенные гены, в том числе вовлеченные в синтез этих сигнальных молекул. По мере роста численности бактерий в колонии

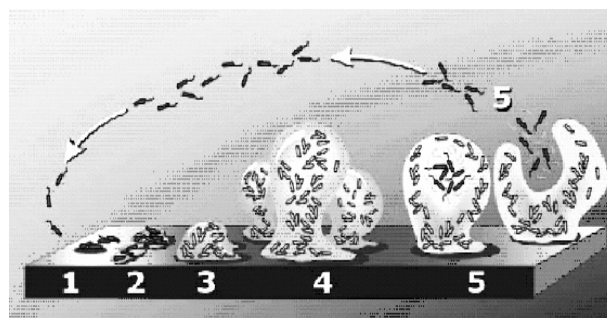


Рис. 2. Стадии построения бактериальной пленки

- 1 – первоначальное закрепление на поверхности ткани (адгезия)
- 2 – фиксация
- 3 – созревание
- 4 – образование биопленки в белково-полисахаридном каркасе
- 5 – выброс бактерий, которые могут стать основой образования новых колоний биопленок.

концентрация сигнальных молекул в окружающей среде возрастает лавинообразно. В результате бактериальные рецепторы для сигнальных молекул максимально активируются, что приводит к синхронизации транскрипции определенных генов во всех клетках колонии. Майкл Марлетта и сотрудники (2013) из исследовательского института Скриппса установили роль NO в образовании биопленок. Известно, что в высоких концентрациях он токсичен для бактерий. Молекула оксида азота является триггером запускающим развитие защитных реакций у бактериальной колонии – формирование матрикса. NO активирует гистидинкиназу, которая фосфорилирует белки, контролируемые образование биопленки [8, 10, 15, 18, 26, 42, 43].

Такая организация биопленок, образованных нормальной микрофлорой человека, дает преимущество в обеспечении стабильного гомеостаза органов, функциональность которых зависит от населяющего их микробного сообщества, а формирование биопленок из патогенов создает специалисту значительные трудности в преодолении механизмов коллективной резистентности.

Для микроорганизмов биопленки характерна морфологическая и физиологическая гетерогенность. Идентифицировать микроорганизмы в составе биопленок позволяют современные молекулярные методы – электрофорез в геле и высокоэффективная жидкостная хроматография с флуоресцентной гибридизацией *in situ*, эпифлуоресцентная микроскопия, сканирующая электронная микроскопия, конфокальная лазерная сканирующая микроскопия (CLSM), ПЦП с обратной транскриптазой и другие исследования. В популяции присутствуют как живые (активно делящиеся), покоящиеся и нежизнеспособные. Биопленки – микроскопические структуры, но при достаточных ресурсах для роста они растут до макроскопических размеров, некоторые из них можно увидеть и невооруженным глазом: зубной налет, пленки, образованные *P. aeruginosa*, благодаря продуцируемому ею пиоцианину зеленого цвета [13, 34, 53].

Физиологическое заселение биотопов человека происходит в первые сутки его жизни. Считается, что до момента рождения пищеварительный тракт плода стерильный, и только проходя по родовым путям матери, новорожденный колонизирует пищеварительный тракт через рот. Микробный спектр в переходном стуле новорожденного в первые 3 сут совпадает с микрофлорой влагалища его матери. Кожа новорожденного колонизируется в результате контакта с кожей матери после рождения. Различные

штаммы бифидобактерий и бактероидов начинают доминировать в кишечнике ребенка к 10-м суткам жизни при условии грудного вскармливания [16].

Изучение процесса формирования бактериальных пленок позволило установить, что вначале происходит адгезия микроорганизма на субстрате (эпителии, поверхности находящегося в организме катетера, стента), эта стадия обратима. В частности стрептококк синтезирует липотейховую кислоту, которая связывает фибронектин на поверхности эпителиальных клеток, обеспечивая прикрепление к ним бактериальной клетки. Окончательное прикрепление (фиксация) микроорганизма сопровождается выделением белково-полисахаридных компонентов матрикса, обменом генами с соседними микроорганизмами, что обеспечивает их выживаемость. Состав матрикса определяется микроорганизмами колонии, но чаще всего в него входят полисахариды, гликопротеиды, белки, энзимы, что способствует прочному прикреплению. Созревание колонии микроорганизмов состоит в том, что прикрепившиеся клетки делятся и облегчают прикрепление последующих, а выделяемый ими матрикс удерживает вместе всю колонию. Группой ученых Северо-Западного университета (США) во главе с Дж. Вонгом установлено, что полисахарид Ps1, выделяемый первыми из фиксировавшихся микроорганизмов, определяет направление для фиксации последующих микроорганизмов и рост биопленки. Прикрепившиеся на субстрате бактерии испускают сигнальные молекулы, привлекающие новые бактерии в растущую биопленку и стимулирующие деление уже закрепившихся бактерий. Рост зрелой биопленки заключается в увеличении ее площади и формы с прогрессивным увеличением доли матрикса в ее составе, выполняющего защитную функцию. Биопленка формируется, когда полисахарида становится достаточно для построения ее типичной структуры. От зрелой биопленки периодически отделяются отдельные клетки, способные к адгезии, фиксации и образованию новой колонии (рис. 2) [6, 8, 12, 34].

Для профилактики и борьбы с патогенными микроорганизмами крайне важно знать, как быстро формируются биопленки. Экспериментально (в модели участвовали стафилококки, стрептококки, *E. coli*) установлено, что адгезия микроорганизмов к поверхности занимает несколько минут, прочная фиксация достигается за 2–4 ч, формируют первичные колонии с выработкой компонентов матрикса (что повышает их устойчивость к антисептикам, антибиотикам) в течение 6–12 ч, зрелая биопленка формируется в среднем за 2–4 сут, восстановление механически поврежденной зрелой биопленки возможно в течение 24 ч. Таким образом, профилактика формирования биопленки из патогенов должна быть осуществлена в течение первых 2–4 ч от момента контаминации, а борьба со сформировавшейся биопленкой включать в себя ее механическое повреждение и уничтожение микроорганизмов в сроки, не превышающие суток [7].

Микробная биопленка представляет собой взаимодействующую общность различных микроорганизмов, образующих внутри биопленки микроколонии со свойственной им средой, окруженные и покрытые матриксом, что делает микроорганизмы более устойчивыми к воздействиям как со стороны макроорганизма хозяина, так и к воздействию антимикробных средств. Знания о строении и функционировании микробной биопленки позволяют понять, почему свойства отдельных видов микроорганизмов *in vitro* и в составе биопленки *in vivo* значительно отличаются, почему высокоэффективные при исследовании *in vitro* на чистых культурах микроорганизмов препараты, оказываются не столь эффективными в клинической

практике. Микроорганизмы в биопленке выживают при воздействии антибиотиков в концентрациях, в 50–100 раз превышающих эффективные для чистых культур этих же микроорганизмов *in vitro*. Есть мнение, что стандартная антибактериальная терапия эффективна в отношении планктонных микробных клеток, в то время как бактерии внутри биопленки продолжают размножаться, приводя к хронизации и рецидивированию воспалительных процессов. Механизмы увеличения устойчивости бактерий в биопленках связаны с ограниченным проникновением антибиотиков через матрикс биопленки, ряд антибиотиков лишены мишени для воздействия в зрелой биопленке, так как скорость деления в ней микроорганизмов снижена, высокие адаптивные реакции и генная изменчивость у персистирующих в биопленке микроорганизмов делает их менее уязвимыми для антибиотиков. Это представляет огромную проблему для современной медицинской практики, так как в образовании биопленок участвуют такие возбудители, как *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*. Микроорганизмы в биопленках вырабатывают особые эндотоксины, обладают устойчивостью к воздействию иммунной системы человека, в биопленке появляются популяции сверхантибиотикоустойчивых микроорганизмов (путем обмена плазмидами). Помимо устойчивости к антибиотикам биопленки резистентны и к ионам металлов, включая серебро. Дикие штаммы многих бактерий интенсивно колонизируют его поверхность. Бактерии биопленки взаимодействуют с иммунной системой человека, вызывая выработку антител, но сами при этом остаются неуязвимыми. Этот иммунный механизм лежит в основе повреждения органов и тканей при хронических инфекционно-воспалительных процессах сопровождающихся образованием биопленок [23–25, 33, 34, 44, 51].

В биопленке облигатных и факультативных анаэробов всегда на порядок больше, чем аэробов, и влагилице с соотношением анаэробов к аэробам как 10:1 является ярким тому примером. Наблюдается «этажность» в расселении различных видов микроорганизмов в биопленке. В области, непосредственно прилегающей к эпителию, где поддерживается отрицательный потенциал, а кислород и его метаболиты в норме отсутствуют, находятся строгие анаэробы, далее располагаются факультативные анаэробы и поверхностно – аэробы [30, 35].

При видовом многообразии влагилицного биоценоза, достигающего 10^7 – 10^9 КОЕ/мл, доминируют в нем лактобактерии (10^7 – 10^9 КОЕ/мл) и бифидобактерии (10^3 – 10^7 КОЕ/мл), составляя свыше 85%. Среди лактобацилл наиболее часто выделяют *L. fermentum*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. brevis*, *L. jensenii*, а среди бифидобактерий – *B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *B. breve*, *B. adolescentis*. Влагилицная микробиота гомеостатична и играет важную роль в защите от внешних патогенов. У здоровых женщин бифидобактерии содержатся в более низких концентрациях, чем лактобациллы (до 10^7 КОЕ/мл), однако во время беременности и особенно в сроке родов популяционный уровень их резко возрастает как мощный фактор защиты организма новорожденного от колонизации потенциальными патогенами. Во влагилицном биотопе преобладают анаэробы в соотношении к аэробам как 10:1. Лактобактерии в биопленке представлены как анаэробами, так и микроаэрофильными колониями. Обязательным условием размножения лактобациллярной и бифидобациллярной биопленки является достаточное количество гликогена поверхностных клеток эпителия влагилица, которое определяется уровнем эстрогенов в организме женщины. Гликоген метаболизируется

до молочной кислоты с образованием спиртов и перекиси, что определяет среднекислую pH во влагалище. Установлена зависимость влагалищного биоценоза от фазы менструального цикла. В первые дни цикла на фоне менструальных кровянистых выделений pH повышается до 5–6, снижается число лактобацилл, возрастает численность анаэробов. В первой фазе менструального цикла вплоть до овуляции прогрессивно снижается pH до 3,8–4,5, восстанавливается и достигает максимального уровня к середине секреторной фазы цикла популяция лактобацилл, снижается количество облигатных анаэробов и колиморфных бактерий [4, 5, 17, 20, 21].

Среднекислая (pH 4–5) среда влагалищного содержимого определяет выживаемость облигатной вагинальной микрофлоры и препятствует бурному размножению транзитной и патогенной микрофлоры. Для большинства влагалищных облигатных анаэробов (в том числе и *G. vaginalis*), оптимальное для размножения pH соответствует 7–8, так как они не имеют гена *ArsR* сигнальной системы, отвечающей за адаптацию к низкому pH. По мнению О.А. Громовой (2010), снижение pH ведет к снижению активности фермента *LuxS*, отвечающего за синтез сигнальных молекул биопленок, нарушает синтез сигнальной молекулы AI-2, что способствует разрыву биопленки *G. vaginalis*. Немаловажным фактором колонизационной резистентности является адгезивная конкурентность между микроорганизмами, которая приобретает особое значение при заселении пустых биотопов (после эффективной санации). При этом pH также имеет значение, так как наиболее сильная адгезия лактобактерий к вагинальным эпителиоцитам при pH 4,3–4,5, а у *G. vaginalis* при pH 5,4. Ген *LuxS*, отвечающий за адаптацию к низкому pH защищает лактобациллы от гибели при снижении pH ниже 4,3.

Известно, что лактобациллярная колония способна синтезировать естественные антибиотические вещества (бактериоцины и лизоцим) которые также обладают антагонистической активностью в отношении патогенной и условно-патогенной микрофлоры влагалища. Лактобактерии различаются по степени воздействия на биопленки, образуемые *G. vaginalis*. Сравнительные исследования показали, что *Lactobacillus reuteri* и в меньшей степени *L. iners* наиболее эффективно вытесняют патогенные бактерии рода *Gardnerella* из биопленок. При этом *L. crispatus* гораздо слабее вытесняет *Gardnerella* из биопленок, а лактобактерия *L. rhamnosus* вообще не оказывает на них воздействие [10, 17, 22, 27, 43, 46, 48].

Соотношение облигатной вагинальной микрофлоры с транзитной и патогенной, а также степень микроскопических проявлений местной воспалительной реакции определяют тип биоценоза влагалища, необходимость и тактику его восстановления.

Традиционная оценка степени чистоты влагалища проводится на основании результатов бактериоскопии влагалищного отделяемого по методике F.M. Heurlien (1910). Однако при III–IV степени чистоты влагалища наиболее предпочтительным является количественная оценка микробиоты методом ПЦР с проведением сравнительного анализа конкретных представителей нормобиоты и условно-патогенной микробиоты с общим количеством микроорганизмов с целью выявления степени дисбаланса и этиологической роли конкретных микроорганизмов в его развитии.

Методика количественной ПЦР позволяет идентифицировать у женщин следующие состояния микробиоты:

1. Нормоциноз (всего бактерий 10^6 – 10^8 , лактобактерии 10^6 – 10^8 составляют 70–100% микробиоты, аэробные и анаэробные условно-патогенные микроорганизмы $<10^4$

составляют 0,1–1% микробиоты, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealiticum* $<10^4$, грибы рода *Candida* $<10^3$).

2. Умеренный дисбиоз (всего бактерий 10^6 – 10^8 , лактобактерии 10^6 – 10^8 составляют 10–70% микробиоты, аэробные и анаэробные условно-патогенные микроорганизмы $>10^4$ составляют 1–10% микробиоты, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealiticum* может быть $>10^4$, грибы рода *Candida* – $>10^3$).

3. Выраженный дисбиоз (всего бактерий может быть и $<10^5$, и 10^6 – 10^8 , лактобактерии 0– 10^6 составляют 0–10% микробиоты, аэробные и анаэробные условно-патогенные микроорганизмы $>10^5$ составляют 10–100% микробиоты, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealiticum* – $>10^4$, грибы рода *Candida* – $>10^3$).

Дисбиоз по этиологии может быть анаэробный, аэробный и смешанный.

При наличии у пациентки выраженной воспалительной реакции, патогенных микроорганизмов на фоне отсутствия лактобактерий состояние классифицируется как вагинит (неспецифический или специфический).

При отсутствии абсолютных патогенов (гонококков, хламидий, трихомонад, бледной трепонемы), доминировании лактобактерий (85–100% от всей микробиоты) и отсутствии клинических проявлений воспаления пациентка в санации влагалища не нуждается.

Дисбиоз влагалища (бактериальный вагиноз) представляет собой состояние, при котором на фоне значительного снижения видов *Lactobacillus* (преимущественно перекись продуцирующих) наблюдается рост условно-патогенной анаэробной микрофлоры (включая *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Bacteroides* spp., *Prevotella* spp., *Fusobacterium* spp.), которая является облигатной для влагалища. МКБ-10 (2006) не выделяет бактериальный вагиноз в самостоятельное заболевание, поэтому статистически его относят к невоспалительным заболеваниям влагалища (код N89.0), ВОЗ (2005) рекомендует относить бактериальный вагиноз к эндогенным инфекциям репродуктивного тракта человека. Таким образом, бактериальный вагиноз не связан с инвазией патогенных микроорганизмов извне, а обусловлен эндогенными причинами, определяющими колонизационную резистентность влагалища. Ввиду того, что бактериальный вагиноз способствует инвазии патогенных микроорганизмов и вирусов, повышает риск преждевременного разрыва плодовых оболочек при беременности, что ведет к досрочному прерыванию беременности, повышает риск послеродовых инфекционно-воспалительных осложнений, он требует лечения [28, 46, 49, 50].

Диагностика бактериального вагиноза базируется на классических критериях R. Amsel (1983). На протяжении ряда лет этиологию бактериального вагиноза связывали с *Gardnerella vaginalis*, которая обладает выраженной способностью к образованию биопленки. Однако количественное определение видового спектра микроорганизмов во влагалищном отделяемом методом ПЦР, в последние годы значительно расширило представления о видовом составе биопленки при бактериальном вагинозе. В частности, методика ПЦР позволила Collins, Wallbanks (1992) описать род *Atopobium*, а Rodriguez (1999) описать *Atopobium vaginae* – грамположительную анаэробную палочку семейства *Corinobacteriaceae*, с которой в настоящее время в большей степени, чем с *Gardnerella vaginalis*, связывают бактериальный вагиноз. Знания о роли *Atopobium vaginae* в бактериальном вагинозе важны в связи с тем, что она устойчива к метронидазолу [20].

Растет арсенал антибактериальных препаратов (местных и системных), эффективно уничтожающих анаэробную

флору, однако достичь эффективного контроля бактериального вагиноза только методами санации не удастся. Бактериальный вагиноз отличает высокий процент рецидивирования, что свидетельствует о сохраняющихся эндогенных причинах дисбиотического состояния (дисгормональные состояния, нарушения в различных звеньях иммунитета, нерациональное применение средств интимной гигиены и санации влагалища, применение спермицидов, дисбиоз кишечника), нарушающих колонизационную резистентность влагалища, адгезию, размножение видов *Lactobacillus* и требующих ликвидации в первую очередь [27, 28, 49].

Бактериальный вагиноз может возникнуть как следствие нерациональной санации вагинита (кольпита), при котором наряду с патогенами в верхних слоях биопленки гибнут аэробы, а сохранившиеся в глубоких, непосредственно прилегающих к эпителию влагалища, слоях строгие анаэробы получают возможность для экспансивного роста. Бактериальный вагиноз может возникнуть после эффективной санации влагалища препаратами, практически оставляющими его стерильным, если не создавались условия для эффективной адгезии и размножения видов *Lactobacillus*, что ведет к заселению влагалища микроорганизмами из соседнего биотопа кишечника.

Современные представления о биологии микроорганизмов в биопленках при хронических инфекциях полового тракта диктуют необходимость новых подходов к их диагностике и лечению.

Присутствие в зоне формирования бактериальной биопленки инородного тела ведет к распространению по его поверхности биопленки, что следует учитывать при проведении санации. В половом тракте женщины подобными поверхностями для биопленок могут быть: внутриматочные контрацептивы, влагалищные пессарии, контрацептивные кольца, шеечные колпачки, влагалищная диафрагма, гигиенические влагалищные тампоны. В наибольшей степени адгезии микроорганизмов способствуют полиэтиленовые и поливиниловые поверхности, в наименьшей – силиконовые, тефлоновые и полиуретановые, однако до настоящего времени не существует материалов, применение которых одновременно было безвредно для макроорганизма и исключало бы биологическое обрастание. В целях повышения эффективности санации перечисленные изделия должны быть извлечены и их не следует использовать до нормализации микробиоценоза.

Анализируя роль структурных компонентов биопленки в обеспечении жизнедеятельности колоний микроорганизмов, становится понятно, что эффективная санация может быть достигнута только путем разрушения матрикса, систе-

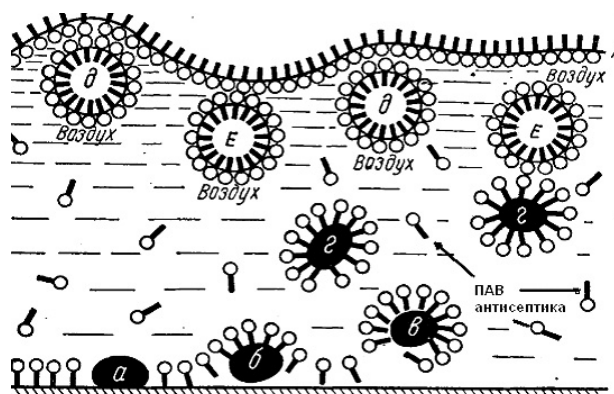


Рис. 3. Механизм действия пенообразующих антисептиков

- а – частицы биопленки;
- б – адсорбция частиц биопленки с помощью пены;
- в – отрыв частицы биопленки от поверхности;
- г – плавающая частица биопленки в растворе антисептика;
- д – пузырьки воздуха в растворе антисептика (пена);
- е – объединение пузырька пены с частицами биопленки

мы каналов и механического удаления всех компонентов биопленки. Обычно биопленки разрушают механическим путем (когда разрушаются каналы и матрикс пленки), однако биопленки способны к самовосстановлению, поэтому борьба с биопленкой должна быть комплексной, включающей в себя чередование частого механического разрушения структуры биопленки и удаления ее компонентов, уничтожение планктонных микроорганизмов с помощью антисептиков, антибиотиков, антимикотиков, так и предотвращение восстановления полисахаридного матрикса биопленки. Эта стратегия давно нашла свое применение в хирургии при лечении инфицированных ран [2, 9, 23, 39, 52].

Несмотря на множество современных диагностических технологий, идентификации в биотопе подлежит не более 20% микробного спектра. Таким образом, антибактериальная терапия нацелена на малую часть микробного спектра. Чувствительность микробной ассоциации в биопленке к антибиотикам гораздо ниже определенной *in vitro* для чистой культуры.

Для борьбы с биопленками на сегодняшний день очевидными преимуществами обладают антисептики. К их преимуществам относятся неспецифический механизм действия, исключающий формирование истинной устойчивости возбудителей и прогнозируемая фармакокинетика.



Рис. 4. Этапы воздействия Цитеала на бактериальную биопленку:

- 1-й этап – вспенивание, прикрепление к поверхности биопленки и ее адсорбция, которая механически разрушает ее полисахаридный матрикс;
- 2-й этап – собственно воздействие антисептических компонентов препарата на микроорганизмы, которые стали доступны после разрушения матрикса;
- 3-й этап – удаление разрушенного матрикса и бактерий, продуктов распада микроорганизмов

Заслуживает внимания в качестве антисептика для санации влагалища пенообразующий антисептический раствор для наружного применения – Цитеал. Цитеал представляет собой антисептик, который удачно объединяет три антисептика, потенцирующих действие друг друга, и пенообразование за счет введения в состав поверхностно активных веществ (ПАВ) – кокамидопропилбетаина и др. (рис. 3). Кокамидопропилбетаин в кислой среде приобретает положительный заряд и обеспечивает пенообразование.

Пенообразование способствует лучшему проникновению антисептика и обеспечивает более продолжительный контакт с поверхностями, покрытыми биопленками. Пенообразующие растворы адсорбируют с поверхности элементы полисахаридного матрикса и бактериальной пленки, эффективно удерживают их в растворе, препятствуя повторному осаждению на поверхность, и тем самым разрушают матрикс биопленки. Пенообразование антисептического раствора позволяет добиться санирующего эффекта меньшей концентрацией антисептика в растворе, что определяет хорошую переносимость. Смывание пены с поверхности слизистых оболочек позволяет эффективно механически удалить бели вместе с элементами бактериальной пленки и тем самым обеспечить наилучшие условия для последующего воздействия этиотропных средств санации. Вероятно, именно пенообразование обеспечивает Цитеалу высокую активность в присутствии гноя, крови, слизи в отличие от иных антисептиков (рис. 4).

У Цитеала в отличие от большинства широко используемых антисептиков, таких, как хлоргексидин, повидон-йод, наилучший профиль безопасности, (крайне низкий риск контактных дерматитов), благодаря этому он не имеет противопоказаний по применению у детей (может применяться даже у новорожденных), разрешен к применению у беременных и женщин, кормящих грудью. В отличие от большинства антисептиков Цитеал при широком спектре противомикробного действия обладает бактериостатическим действием при pH 5, что менее агрессивно сказывается на лактобациллярной микрофлоре. Немаловажным является то, что дополнительные компоненты Цитеала натурального происхождения. Они уменьшают раздражение (за счет кокамидопропилбетаина, получаемого из кокосового масла и свеклы), увлажняют – за счет диэтаноламида жирных кислот (из кокосового масла), смягчают – за счет этилендиаминтетрауксусной кислоты, увлажняют и поддерживает pH 5 – за счет молочной кислоты. Среди компонентов отсутствует лаурилсульфат натрия, который часто применяют как поверхностно активное вещество (ПАВ) для вспенивания, но, как известно, обезжиривает, сушит кожу и слизистые оболочки, вызывает раздражение и дерматиты.

Также столь высокий профиль безопасности при высокой эффективности обусловлен крайне низким содержанием трех антисептиков в рабочем растворе препарата (полученном после разведения), который путем пенообразования увеличивается в объеме и имеет контакт со слизистой оболочкой влагалища на большей площади, чем средства в жидкой и тем более твердой форме, а также короткой экспозицией препарата на поверхности слизистой оболочки – не более 2 мин. Один из компонентов препарата – хлоркрезол как представитель фенолов обладает способностью к образованию с полисахаридами микробной биопленки комплексных соединений, что ведет к ее разрушению и повышает эффективность воздействия гексамидина и хлоргексидина. Следует отметить, что Цитеал, в отличие от хлоргексидина, проявляет свою активность в отношении кислотоустойчивых бактерий.

Благодаря оптимальному для секрета влагалища pH 5 Цитеал способствует адгезии лактобацилл.

Применение Цитеала в комплексной программе профилактики вертикальной трансмиссии ВИЧ от матери к плоду в Университетском госпитале Камеруна продемонстрировало его высокую эффективность. Беременные получали на протяжении гестации стандартную антиретровирусную терапию, накануне родов и во время родов влагалище обрабатывали Цитеалом, им же проводили обработку кожных покровов новорожденного. Большинство беременных к сроку родов имели низкую вирусную нагрузку, что позволило провести их родоразрешение через естественные родовые пути. ВИЧ-позитивный статус в ранний неонатальный период установлен у 1,1% новорожденных, что с учетом родоразрешения через естественные родовые пути не является высоким показателем [37].

Собственный опыт применения Цитеала для санации влагалища как при выраженных дисбиозах, так при кольпитах, вызванных патогенной микрофлорой, свидетельствует о скорости его эффекта (уже с 3-го дня ликвидируется местная воспалительная симптоматика) и высокой эффективности (отсутствие рецидивов более чем у 95% пациенток) и универсальности. Широкий спектр бактериостатического действия пенообразующего раствора позволяет использовать его до получения результатов полного бактериологического, вирусологического обследования. При отсутствии необходимости применения этиотропного антибиотика системно (хламидиоз, гонорея, сифилис, трихомониаз), Цитеал может служить основным средством санации влагалища. Препарат хорошо переносится, быстро ликвидирует местное воспаление.

Залогом эффективной антибактериальной санации влагалища является использование антибиотиков, проникающих через матрикс в биопленку, количество которых крайне ограничено. Большинство антибиотиков позволяет добиться клинического улучшения, воздействуя на планктонные микроорганизмы, однако сохраняющаяся популяция патогенных микроорганизмов в биопленках приобретает устойчивость и является причиной рецидивов. Эффективность фторхинолонов и фосфомицина связывают с небольшими размерами их молекул, которые относительно легко диффундируют через матрикс биопленки. Однако они оказывают свое влияние только на активно делящиеся клетки, практически не воздействуя на клетки-персистенты. Чем дольше существует биопленка, тем выше в ней содержание клеток-персистентов. Оставшиеся в живых после антибактериальной терапии, клетки-персистенты станут родоначальниками новых биопленок, что клинически повлечет за собой клинический рецидив заболевания [1, 41].

Перспективным направлением в борьбе с биопленками, образованными патогенами, может стать использование бактериофагов. Если бактериофаг также обладает гидролитическими ферментами, разрушающими полимерные вещества матрикса биопленки, капсулу бактериальной клетки или клеточную стенку бактерии, то целостность биопленки может быть быстро разрушена [11].

Представляет интерес стратегия, направленная на разрушение экзополисахаридного матрикса биопленки для повышения эффективности антибактериальной терапии. С.Р. Johansen установил, что ферменты эффективны для подавления жизнедеятельности выращенных *in vitro* биопленок некоторых микроорганизмов. Состав внеклеточного полимерного матрикса биопленок может быть весьма переменным, однако предлагается идентифицировать полисахариды для определенных организмов в биопленке и воздействовать на биопленку ферментами, избиратель-

но разрушающими полисахаридами. Способностью разрушать внеклеточный матрикс обладает N-ацетилцистеин, что позволяет рассматривать его в качестве перспективного вещества для борьбы с биопленками [9, 39].

Попытки целенаправленного заселения влагалища лактобациллярной микрофлорой в виде влагалищных пробиотиков неэффективны ввиду того, что в них, зачастую, используют виды не типичные для влагалищного биотопа. Влагалищные и кишечные штаммы *Lactobacillus acidophilus* находятся в антагонистических отношениях. Антагонизм может проявляться в двух формах: «пробиотик против собственных лактобацилл» и «собственные лактобациллы против пробиотика» [3]. В начале девяностых годов прошлого века Б.А. Шендеровым предложена идея консервации индивидуальной микрофлоры в молодом здоровом периоде жизни конкретного человека с целью ее использования в качестве пробиотика при нарушениях биоценоза.

Для эффективной коррекции вагинальной микрофлоры рациональной является тактика поддержания оптимального pH во влагалище (4,0–4,5) для повышения адгезии *Lactobacillus* к эпителию влагалища. Коррекция вагинальной микрофлоры невозможна без устранения эстрогенного дефицита, для достаточной пролиферации поверхностных клеток, служащих единственным источником питания для *Lactobacillus*. Эффективное размножение *Lactobacillus* и быстрое развитие биопленки будет способствовать конкурентному вытеснению из биотопа иных ми-

кроорганизмов. Физиологичным подходом для снижения pH во влагалище было бы использование молочной кислоты, которая выполняет эту функцию в норме, однако она быстро абсорбируется и подвергается активному метаболизму, таким образом, практически не задерживаясь во влагалище. В настоящее время для коррекции влагалищного pH используют аскорбиновую кислоту, включение ее в стандартный курс лечения бактериального вагиноза на протяжении 6 дней, позволяет снизить число рецидивов в 3,6 раза. Константа кислотной диссоциации аскорбиновой кислоты составляет 4,1 (pH 4,1) [4, 5, 27, 43, 47].

Залогом эффективного восстановления влагалищного нормоциноза является достаточное количество бифидо- и лактобактерий в кишечнике (т.е. кишечный нормоциноз), который легко нарушается при системном применении антибиотиков.

Современные представления о нарушениях влагалищного биоценоза и биологии биопленок диктуют необходимость комплексного подхода к санации влагалища, который включает в себя механическую ликвидацию бактериальных биопленок, образованных преимущественно облигатными анаэробами с последующим созданием максимально благоприятных условий для заселения влагалищного биотопа биопленками *Lactobacillus* sp. Пенообразующий антисептик Цитеал позволяет эффективно осуществить химико-механическую санацию влагалища, сохраняя оптимальное pH (4,0–4,5) для последующей адгезии *Lactobacillus*, что позволяет считать Цитеал оптимальным препаратом для стартовой терапии влагалищных дисбиозов.

Проблемні питання відновлення біоценозу піхви А.В. Сторчак, О.В. Грищенко

У статті представлені сучасні погляди на біологію піхвового біотопу, зроблено акцент на особливостях фізіології піхвової біоплівки, дана характеристика порушень піхвового біоценозу, визначені показання до санації. Аналіз ролі структурних компонентів біоплівки в забезпеченні життєдіяльності колоній мікроорганізмів диктує нові підходи до ефективної санації, спрямовані на руйнування матриксу плівки. Наведені переваги піноутворювального комплексного антисептика Цитеалу, що дозволяють рекомендувати його для стартової санації піхви.

Ключові слова: біоценоз, відновлення, Цитеал.

Problematic issues of restoration of vaginal biocenosis A.V. Storchak, O.V. Grishchenko

The article presents modern views on biology vaginal biotope, focuses on the features of the physiology of the vaginal biofilm characteristics are violations of vaginal biocenosis, indications for rehabilitation. Analysis of the role of structural components in life support of biofilm colonies of microorganisms demands new approaches to effective rehabilitation aimed at the destruction of the matrix film. The advantages of integrated foaming antiseptic Cyteal to recommend it to the starting rehabilitation of the vagina.

Key words: biocenosis, recovery, Cyteal.

Сведения об авторах

Сторчак Анна Вадимовна – кафедра акушерства и гинекологии медицинского факультета Харьковского Национального университета имени В.Н. Каразина, кафедра перинатологии, акушерства и гинекологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58; тел.: (057) 711-95-42

Грищенко Ольга Валентиновна – кафедра акушерства и гинекологии медицинского факультета Харьковского Национального университета имени В.Н. Каразина, кафедра перинатологии, акушерства и гинекологии Харьковской медицинской академии последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58; тел.: (057) 711-95-42

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Артеменко К.Л. Антимикробная терапия больших абсцессами и флегмонами челюстно-лицевой локализации с использованием препаратов, проникающих в биопленки: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2007. – 20 с.
2. Афиногенова А.Г., Даровская Е.Н. Микробные биопленки ран: состояние вопроса //Травматология и ортопедия России. – 2011. – № 3 (61). – С. 119–125.
3. Блинов А.И., Глушанова Н.А., Бахавев В.В., Левченко В.Г. Принципы использования пробиотических лактобацилл в акушерстве и гинекологии // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 3 (55). – С. 16–18.
4. Буданов П.В. Современные принципы терапии бактериального вагиноза. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 58–62.
5. Буданов П.В. Стандарты и принципы патогенетической терапии бактериального вагиноза // Consilium medicum. – 2012. – Том 12, № 6. – С. 52–59.
6. Винник Ю.С., Перьянова, Онзул Е.В., Теплякова О.В. Микробные биопленки в хирургии: механизмы образования, лекарственная устойчивость, пути решения проблемы //Новости хирургии. – 2010. – № 6, том 18. – С. 115–125.
7. Гарифуллов Г.Г. Некоторые аспекты развития инфекционных осложнений при артропластике //Практическая медицина. – 2012. – № 8 (64), том 1.
8. Гинцбург А. Социальное поведение бактерий // Медицинская газета. – 2006. – № 62. – С. 18.
9. Голуб А.В. Бактериальные биопленки – новая цель терапии //Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2012. – Том 14, № 1. – С. 23–29.
10. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гараско Е.А. Молекулярные механизмы топического назначения витамина С в лечении инфекционных осложнений. //Акушерство и гинекология. – 2010. – № 11. – С. 37–42.
11. Дрюккер В.В., Горшкова А.С. Бактериофаги и их функционирование в биопленках //Известия Иркутского государственного университета, серия «Биология. Экология». – 2012. – Т. 5, № 3. – С. 8–16.

ЦИТЕАЛ

Хлоргексидин, гексамідин, хлоркрезол

Сила

антисептиків
під м'якою піною

EUROMEDIX

Представництво «Євромедікс Франс»,
Україна, м.Київ, вул.Грушевського, 28/2, НП 43, тел./факс 38-044-359-03-56,
відділ фармаконагляду: тел./факс 38-044-359-09-56,
pharmacovigilance_ub@euromedex.com

Pierre Fabre
DERMATOLOGIE

Реклама лікарського засобу. Відпускається без рецепта. РП № UA/6404/01/01 від 20.12.11 р.
Є протипоказання та побічні дії. Повний текст інструкції міститься на сайті www.drlez.kiev.ua

12. Ильина Т.С., Романова Ю.М. Гинцбург А.Л. Биопленки как способ существования бактерий в окружающей среде и организме хозяина: феномен, генетический контроль и системы регуляции их развития // Генетика. – 2004. – Т. 40, № 11. – С. 1445–1456.
13. Лямин А.В., Боткин Е.А., Жестков А.В. Методы выявления биопленок в медицине: возможности и перспективы // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2012. – Том 14, № 1. – С. 17–22.
14. Мальцев С.В., Мансурова Г.Ш. Что такое биопленка? // Природная медицина. – 2013. – № 1 (13). – С. 86–90.
15. Николаев Ю.А., Плакунов В.К. Биопленка – «город микробов» или аналог многоклеточного организма? // Микробиология. – 2007. – № 76 (2). – С. 149–163.
16. Осипов Г. Невидимый орган – микрофлора человека www.rusmedserv.com
17. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Вагинальная микозосистема влагалища в норме и при патологии. // Гинекология. – Т. 11, № 3. – С. 4–6.
18. Смирнова Т.А., Диденко Л.В., Азизбекян Р.Р., Романова Ю.М. Структурно-функциональная характеристика бактериальных биопленок // Микробиология. – 2010. – № 79 (4). – С. 435–446.
19. Тец В.В. Бактериальные сообщества. В кн.: Клеточные сообщества / Под ред. В. Теца. – Санкт-Петербург: Изд-во СПбГМУ, 1998. – С. 15–73.
20. Тихомиров А.Л. Бактериальный вагиноз. Всегда ли и только ли антибиотик? // Consilium medicum. – Т. 13, № 6. – С. 52–55.
21. Уварова Е.В., Султанова Ф.Ш. Влагалище как микроразносистема в норме и при воспалительных процессах гениталий различной этиологии. // Гинекология. – 2002. – Том 4, № 4.
22. Фованова И.Ю. Возможности регуляции микрофлоры влагалища. // Фарматека. – 2011. – № 11. – С. 69–72.
23. Хренов П.А., Честнов Е.В. Обзор методов борьбы с микробными биопленками при воспалительных заболеваниях // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – № 1. – С. 1–4.
24. Чеботарь И.В., Маянский А.Н., Кончакова Е.Д., Лазарева А.В., Чистякова В.П. Антибиотикорезистентность биопленочных бактерий // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2012. – Том 14, № 1. – С. 51–58.
25. Чернявский В.И. Бактериальные биопленки и инфекции // Annals of Mechnikov institute. – 2013. – № 1. – С. 86–90.
26. Честнова Т.В., Серегина Н.В. Современные представления о физико-химических особенностях существования бактерий в составе биопленок. // Общественное здоровье и здравоохранение: профилактическая и клиническая медицина // XXXV научно-практическая конференция профессорско-преподавательского состава ТулГУ / ТулГУ, 2009. – С. 138.
27. Boeke et al. Effect of lactic acid suppositories compared with oral metronidazole and placebo in bacterial vaginosis: a randomized clinical trial. // Genitourin Med. – 1993. – 69 (5). – С. 388–392.
28. Bradshaw S. et al. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence. // JID. – 2006. – № 193. – С. 1478–1486.
29. Christensen B.E. The role of extracellular polysaccharides in biofilms. // J. Biotechnol. – 1989. – № 10. – С. 181–202
30. Costerton J.W. In: H.M. Lappin-Scott, J.W. Costerton (ed.), Microbial biofilms. Cambridge, 1995. – С. 1–11.
31. Costerton J.W., Stewart P.S., Greenberg E.P. Bacterial biofilms: a common cause of persistent infections // Science. – 1999. – № 284. – С. 1318–1322.
32. Costerton W., Veeh R, Shirtliff M et al. The application of biofilm science to the study and control of chronic bacterial infections. Clin. Invest 2003; 112:1466–77.
33. Davies D. Understanding biofilm resistance to antibacterial agents. Nat Rev Drug Discov 2003; 2: 114–22.
34. Davis S.C., Ricotti C., Cazzaniga A. et al. Microscopic and physiologic evidence for biofilm-associated wound colonization in vivo // Wound Repair and Regeneration. – 2008. – № 16 (1). – С. 23–29.
35. Donlan R.M. Biofilms: Microbial Life on Surfaces // Emerg Infect Dis. – 2002. – № 8 (9).
36. Flemming H.C., Neu T.R., Wozniak D.J. The EPS matrix: the «house of biofilm cells» // J. Bacteriol. – 2007. – Vol. 189, № 22. – С. 7945–7947.
37. Fomulu J.N., Nana P.N., Nkwabong E., Meli Wamba F.T., Fomane P., Mbu R., Tebeu P.M. Efficacy of highly active triple antiretroviral therapy in preventing mother to child HIV transmission in the university teaching hospitals in Yaounde, Cameroon // Clin Mother Child Health 2009; Vol 6, № 2: 1075–1080
38. Hall-Stoodley L., Costerton J.W., Stoodley P. Bacterial biofilms: from the natural environment to infectious diseases // Nat Rev Microbiol. – 2004. – № 2 (2). – С. 95–108.
39. Johansen C., Falholt P., Gram L. Enzymatic removal and disinfection of bacterial biofilms // Appl. Environ. Microbiol. – 1997. – № 63. – С. 3724–3728.
40. Lewandowski Z. In: L.V. Evans (ed.), Biofilms: recent advances in their study and control. – Amsterdam, 2000. – С. 1–17.
41. Masato Sano et al. Inhibitor action of claritromycin on glycoalyx produced by MRSA // J. Infect. Chemother. – 1999. – № 5. – С. 10–15.
42. Miller MB, Bassler BL. Quorum sensing in bacteria // Annu Rev Microbiol. – 2001. – № 55. – С. 165–199.
43. Moslehi-Jenabian S., Gori K., Jespersen L. AI-2 signalling is induced by acidic shock in probiotic strains of Lactobacillus spp. // Int J Food Microbiol. – 2009. – № 135 (3). – С. 295–302.
44. Olson M. et al. Biofilm bacteria: formation and comparative susceptibility to antibiotics // Can J Vet Res. – 2002. – № 66 (2). – С. 86–92.
45. Parsek M.R., Singh P.K. Bacterial biofilms: an emerging link to disease pathogenesis // Annu Rev Microbiol. – 2003. – № 57. – С. 677–701.
46. Patterson J.L., Stull-Lane A., Girerd P.H., Jefferson K.K. Analysis of adherence, biofilm formation and cytotoxicity suggests a greater virulence potential of Gardnerella vaginalis relative to other bacterial-vaginosis-associated anaerobes. // Microbiology. – 2010. – № 156 (Pt 2). – С. 392–399.
47. Petersen E., Magnani P. Efficacy and safety of vitamin C vaginal tablets in the treatment of bacterial vaginosis: a randomized, double blind placebo controlled clinical study // Arzneimittelforschung. – 2011. – № 61 (4). – С. 260–265.
48. Saunders S., Bocking A., Challis J., Reid G. Effect of Lactobacillus challenge on Gardnerella vaginalis biofilms // Colloids Surf B Biointerfaces. – 2007. – № 55 (2). – С. 138–142.
49. Swidsinski A. et al. An adherent Gardnerella vaginalis biofilm persists on the vaginal epithelium after standart therapy with oral metronidazole // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2008. – № 198. – С. 97.
50. Swidsinski A., Mendling W., Loening-Baucke V. et al. Adherent biofilms in bacterial vaginosis // Obstet. Gynecol. – 2005. – № 106 (5). – С. 1013–1023.
51. Widmer A.F., Frei R., Rajacic Z., Zimmerli W. Correlation between in vivo and in vitro efficacy of antimicrobial agents against foreign body infections // J. Infect. Dis. – 1990. – № 162. – С. 96–102.
52. Wong G.C.L., O'Toole G.A. All together now: Integrating biofilm research across disciplines // MRS Bulletin. – 2011. – № 36. – С. 339–342.
53. Zijne V., van Leeuwen M.B.M., Degener J.E., Abbas F., Thurnheer T., Gmbr R., Harmsen H.J.M. Oral Biofilm Architecture on Natural Teeth // PLoS ONE. – 2010. – № 5 (2). – С. 9321.

Статья поступила в редакцию 02.02.2015

Неспецифічний вульвовагініт – тактика в разі неефективності місцевого лікування

О.М. Гопчук^{1,2}, О.В. Морозова¹

¹Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

²Жіноча консультація ЦРП Печерського району, м. Київ

Неспецифічний вульвовагініт є однією з найбільш частих причин звернення жінок за медичною допомогою. Самолікування, особливо місцевими лікарськими формами, що активно рекомендують в аптечних магазинах, є однією з проблем цивілізації, що знижує можливості раціональної та своєчасної терапії, у зв'язку зі зміною реакції організму на препарати, і призводить до дисбалансу мікробіоценозу піхви. Оптимальними препаратами в амбулаторній практиці при лікуванні неспецифічних інфекцій уrogenітального тракту є фторхінолони. Комбінація фторхінолону з тинідазолом доцільна при ускладнених вульвовагінітах. На підставі проведеного дослідження ми дійшли висновку про ефективність використання препарату Ципролет А в терапії неспецифічного вульвовагініту в разі неефективності місцевої терапії.

Ключові слова: ципрофлоксацин, тинідазол, Ципролет А, лікування, рецидивний вульвовагініт.

У наш час неспецифічний вульвовагініт посідає друге місце серед усіх вагінальних інфекцій і є однією з найбільш частих причин звернення жінок за медичною допомогою [2, 3]. Як відомо, існують досить потужні захисні механізми, що перешкоджають потраплянню мікроорганізмів в прилеглі тканини, обмежують і нерідко ліквідують запальний процес (нормальна структура шкіри та слизової оболонки, конкурентна взаємодія патогенних мікроорганізмів з бактеріями нормальної мікрофлори піхви, фагоцитоз, імунологічна реакція та ін., рН вагінального вмісту в межах 4–4,5, нейтрофільні гранулоцити, макрофаги, еозинофільні гранулоцити, лімфоцити, моноцити та ін). За несприятливих умов відбувається розбалансування захисних механізмів, що призводить до виникнення інфекційного процесу у відкритій вагінальній екосистемі.

На нашу думку, така поширеність вульвовагінітів пов'язана з низкою причин, що визначає особливості інфекційних процесів в сучасних умовах, а саме:

- зростання ролі умовно-патогенних збудників;
- розвиток резистентності до основних антибіотиків;
- зміна імунологічної реактивності і загальної алергізації організму;
- більш ранній початок статевого життя;
- стреси, незбалансоване харчування, зловживання алкоголем та іншими психоактивними речовинами;
- поширеність самолікування;
- наявність екстрагенітальної патології.

Авітаміноз, недостатнє і неправильне харчування, часті психічні стреси, вплив несприятливих факторів навколишнього середовища, застосування активних системних препаратів призводять до зміни імунологічної

реактивності організму, перешкоджаючи його мобілізації на боротьбу з інфекцією. Самолікування, особливо місцевими лікарськими формами, які активно рекомендують в аптечних магазинах, є однією з проблем цивілізації, що знижують можливості раціональної та своєчасної терапії (у зв'язку зі зміною реакції організму на фармакотерапію), призводять до дисбалансу мікробіоценозу піхви.

На сьогодні вульвовагініти рідко спричинює один збудник, як правило, це бактеріальні міксти або поєднання бактерій з вірусами та інфектами іншої природи (гриби, найпростіші, внутрішньоклітинні паразити). Особливість перебігу змішаних вагінальних інфекцій визначається взаємодією різних збудників, що приводить до пригнічення або стимуляції одного виду мікроорганізму іншим.

Захворювання, що мають змішану етіологію, мають рецидивний перебіг. Поширене застосування тільки місцевої терапії не призводить до санації піхви і спричинює рецидиви захворювання.

Діагностика вульвовагініту банальна і передбачає гінекологічний огляд, бактеріоскопічне і культуральне дослідження, аналіз сечі для виключення інфікування сечових шляхів, консультацію суміжних спеціалістів.

В останні роки, у зв'язку з надзвичайно широким і безконтрольним застосуванням антибіотиків в усіх сферах медицини розвинулася лікарська стійкість до багатьох з них, що створює значні складнощі у лікуванні пацієнток із запальними процесами. При лікуванні вульвовагінітів, особливо рецидивних, важливу роль відводять заходам для відновлення нормального мікробіоценозу слизових оболонок організму, в тому числі, статевих шляхів – усуненню закрепів, нормалізації анатомічної структурипологового каналу, лікуванню супутньої екстрагенітальної патології, відновленню обміну речовин і нормалізації харчування, регулярному профілактичному спостереженню. Однак усі наведені заходи ефективні тільки після якісної санації жінки, спільно з усіма статевими партнерами.

У наш час для лікування хворих з вульвовагінітами безумовно важливе значення має вибір методу антимікробної терапії, який визначається клінічним перебігом захворювання, результатами мікробіологічного дослідження (мікроскопія мазків та / або культуральне дослідження), особливостями дії лікарського засобу, показаннями і протипоказаннями, можливістю придбання препарату.

За неефективності місцевої терапії (внутрішньовагінальний шлях введення, ректальний у формі кремів, мазей тощо), у разі частих рецидивів захворювання, необхідності лікування статевого партнера виправданим і

необхідним є системний шлях введення антибактеріального препарату (per os, внутрішньом'язово або внутрішньовенно).

Найбільш оптимальними препаратами в амбулаторній практиці при лікуванні неспецифічних інфекцій урогенітального тракту є фторхінолони, захищені амінопеніциліни або пероральні цефалоспорини II покоління. Перевагою фторхінолонів є висока активність щодо основних збудників захворювання, високі концентрації в тканинах, зручність дозування і добра переносимість.

Найбільш досліджений фторхінолон – ципрофлоксацин, (1-циклопропіл-6-фтор-1,4-дигідро-4-оксо-7-(1-піперазиніл)-3-хінолін карбонової кислоти гідрохлорид моногідрат). Механізм дії ципрофлоксацину пов'язаний із впливом на ДНК-гіразу (топоізомеразу) бактерій, яка відіграє важливу роль в репродукції бактеріальної ДНК. Ципрофлоксацин чинить швидку бактерицидну дію на мікроорганізми, що знаходяться як у стадії спокою, так і розмноження. Спектр дії ципрофлоксацину включає наступні види грамнегативних і грампозитивних мікроорганізмів: *E.coli*, *Shigella*, *Salmonella*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*, *Hafnia*, *Edwardsiella*, *Proteus* (індолпозитивні та індолнегативні), *Providencia*, *Morganella*, *Yersinia*, *Vibrio*, *Aeromonas*, *Plesiomonas*, *Pasteurella*, *Haemophilus*, *Campylobacter*, *Pseudomonas*, *Legionella*, *Neisseria*, *Moraxella*, *Branhamella*, *Acinetobacter*, *Brucella*, *Staphylococcus*, *Streptococcus agalactiae*, *Listeria*, *Corynebacterium*, *Chlamydia*. Ципрофлоксацин ефективний відносно бактерій, які продукують бета-лактамази. Чутливість до ципрофлоксацину варіює у: *Gardnerella*, *Flavobacterium*, *Alcaligenes*, *Streptococcus faecalis*, *Streptococcus pyogenes*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus viridans*, *Mycoplasma hominis*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium fortuitum*. Найчастіше резистентні: *Streptococcus faecium*, *Ureaplasma urealyticum*, *Nocardia asteroides*. Анаероби за деяким винятком помірно чутливі (*Peptococcus*, *Peptostreptococcus*) або стійкі (*Bacteroides*).

Резистентність до ципрофлоксацину виробляється повільно і поступово, плазмідна резистентність відсутня. Ципрофлоксацин активний щодо збудників, резистентних, наприклад, до бета-лактамних антибіотиків, аміноглікозидів або тетрациклінів.

Ципрофлоксацин швидко і добре всмоктується після застосування препарату (біодоступність становить 70–80%). Максимальна концентрація в плазмі крові досягається через 60–90 хв. Об'єм розподілу – 2–3 л/кг. Зв'язування з білками плазми крові незначне (20–40%). Ципрофлоксацин добре проникає в органи і тканини, – приблизно через 2 год після вживання всередину він виявляється в тканинах і біологічних рідин організму у набагато вищих концентраціях, ніж у сироватці крові.

Ципрофлоксацин виводиться з організму в основному в незміненому вигляді, головним чином через нирки. Період напіввиведення з плазми як після вживання всередину, так і після внутрішньовенного введення, становить від 3 до 5 год. Протипоказаннями до застосування препарату є підвищена чутливість до ципрофлоксацину та інших фторхінолонів, вагітність, лактація, дитячий та підлітковий вік. У хворих похилого віку ципрофлоксацин слід застосовувати з обережністю. Хворим з епілепсією, судомами в анамнезі, судинними захворюваннями та органічними ураженнями мозку у зв'язку із загрозою розвитку побічних реакцій з боку ЦНС, ципрофлоксацин слід призначати тільки за життєвими показаннями. Під час лікування ципрофлоксацином необхідна адекватна гідратація для профілактики можливої кристалурії.

Рекомендоване дозування при неускладнених інфекціях урогенітального тракту – 250–500 мг ципрофлоксацину 2 рази на день. Тривалість лікування залежить від тяжкості захворювання, клінічного перебігу та результатів бактеріологічного дослідження. Препарати ципрофлоксацину добре переносяться хворими, ефективні і зручні у застосуванні, завдяки відмінній біодоступності пероральних форм.

Комбінації фторхінолонів з іншими антибактеріальними засобами дають можливість ефективно лікувати змішані (у тому числі ускладнені) аеробно-анаеробні інфекції, протозойні інфекції. Для лікування гінекологічних змішаних аеробно-анаеробних інфекцій розроблено комбінацію фторхінолону ципрофлоксацину з тинідазолом – похідним 5-нітроїмідазолу. Тинідазол має заміщений імідазольний компонент, завдяки чому препарат активно проникає у клітини анаеробних бактерій та найпростіших, ушкоджує їх ДНК та пригнічує синтез. Тинідазол є активним щодо *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica* і *Giardia lamblia*, *Gardnerella vaginalis* – тобто основних найпростіших, збудників вульвовагініту.

Комбінація ципрофлоксацину (500 мг) з тинідазолом (600 мг) представлена на ринку України у лікарській формі препарату Ципролет А (таблетки, вкриті оболонкою).

Ми дослідили ефективність лікування неспецифічних вульвовагінітів комбінованим препаратом Ципролет А. Під нашим спостереженням перебували 30 жінок репродуктивного віку з рецидивними неспецифічними вульвовагінітами, які одержували попередньо лікування місцевими антисептичними препаратами без терапевтичного ефекту.

Усім жінкам було призначено препарат Ципролет А у дозі 500 мг 2 рази на день перорально, протягом 5 діб на тлі симптоматичної терапії та лікування статевого партнера. Жінки були обстежені дворазово через 4 і 8 тиж після закінчення лікування.

При обстеженні через 4 тиж мікробіологічно вилікуваними виявилися 99% жінок. Побічні ефекти під час терапії були відзначені у 6% жінок (диспепсичні явища, головний біль). Клінічна ефективність препарату при вульвовагінітах склала 94,7%. Число рецидивів коливалося від 4% до 10%, що в основному було пов'язано з наявністю екстрагенітальної патології. Даний результат не був пов'язаний з чутливістю до антибіотиків. Після закінчення основного курсу терапії всім жінкам були призначені заходи для відновлення мікробіоценозу статевих шляхів, консультацію суміжних фахівців і нормалізацію режиму праці та відпочинку, контроль санації статевого партнера.

ВИСНОВКИ

На підставі проведеного дослідження ми дійшли висновку про ефективність використання препарату Ципролет А в терапії неспецифічного вульвовагініту.

При обстеженні через 4 тиж мікробіологічно вилікуваними виявилися 99% жінок. Клінічна ефективність препарату при вульвовагінітах склала 94,7%. Число рецидивів коливалося від 4% до 10%, що в основному було пов'язано з наявністю екстрагенітальної патології.

Співвідношення ціни та якості препарату, пероральна форма з відмінною біодоступністю, ефективність призначення коротким курсом робить його одним з препаратів вибору для лікування жінок з рецидивними вульвовагінітами в разі неефективності місцевої терапії.

Неспецифический вульвовагинит – тактика в случае неэффективности местного лечения
Е.Н. Гопчук, О.В. Морозова

Неспецифический вульвовагинит является одной из наиболее частых причин обращения женщин за медицинской помощью. Самолечение, особенно местными лекарственными формами, которые активно рекомендуют в аптечных магазинах, является одной из проблем цивилизации, снижает возможности рациональной и своевременной терапии в связи с изменением реакции организма на препараты, и приводит к дисбалансу микробиоценоза влагалища. Оптимальными препаратами в амбулаторной практике при лечении неспецифических инфекций урогенитального тракта являются фторхинолоны. Комбинация фторхинолона с тинидазолом целесообразна при осложненных вульвовагинитах. На основании проведенного исследования мы пришли к выводу об эффективности использования препарата Ципрофлоксацин А в терапии неспецифического вульвовагинита при неэффективности местной терапии.

Ключевые слова: *ципрофлоксацин, тинидазол, Ципролет А, лечение, рецидивирующий вульвовагинит.*

Tactic of nonspecific vulvovaginitis treatment after ineffectiveness of local treatment
E.N. Gopchuk, O.V. Morozova

Nonspecific vulvovaginitis is one of the most common reasons for women admission for medical treatment. Self-medication, especially formulations for local treatment, are easily recommended in pharmacy stores, but reduce the possibility of a rational and timely therapy, due to changes in response to drug therapy, and imbalance of vaginal microbiocenosis. Optimal antimicrobial therapy in outpatient treatment of nonspecific infections of urogenital tract are quinolones. Quinolones combination with tinidazole are helpful in complicated vulvovaginitis. Based on the own study we have concluded that Ciprolet A is an effective treatment of nonspecific vulvovaginitis after failure of local therapy on nonspecific vulvovaginitis.

Key words: *ciprofloxacin, Ciprolet A, treatment, vulvovaginitis.*

Сведения об авторах

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

Морозова Ольга Витальевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Байракова Г.Р., Прилепская В.Н. Современные принципы диагностики и лечения бактериальных вагинозов // *Вестн. Рос. Асс. акушеров-гинекологов.* – 2006. – № 4. – С. 102–104.
2. Бухарин О.В., Константинова О.Д., Кремлева Е.А., Черкасов С.В. Характеристика вагинальной микрофлоры при внутриматочной контрацепции // *Ж. микроб., эпидем. и иммун.* – 2010. – № 4. – С. 63–65.
3. Кира Е.Ф. Инфекции и репродуктивное здоровье // *Журнал акушерства и женских болезней.* – 1999. – Вып. 2, т. XVII. – С. 71–78.
4. Мазанкова Л.Н., Шевелева С.А., Лыкова Е.А. Пробиотики на современном этапе – клинические подходы и области применения. Пособие для врачей. – М., 2011. – 40 с.
5. Elmer GW, Surawicz CM, McFarland LV. Biotherapeutic agents. *JAMA* 2013; 275:870–6.
6. Mehta A, Talwalkar J, Shetty C.V. et al. Microbial flora of the vagina // *Microecology and therapy.* – 2013. – 23. – P. 1–7.

Статья поступила в редакцию 16.02.2015

Системная красная волчанка (lupus erythematoses) и беременность

П.Н. Веропотвелян¹, Н.П. Веропотвелян¹, А.А. Бондаренко¹, А.Н. Панасенко²

¹«Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

²Городская больница № 7, г. Кривой Рог

В данной публикации освещаются важные факторы, характеризующие аутоиммунный патогенез, диагностику, клиническое течение и методы лечения системной красной волчанки.

Многочисленные исследования свидетельствуют, что оптимальный контроль активности данной патологии, тщательное планирование беременности в сочетании с многопрофильным мониторингом и лечением существенно снижают риск для матери и ребенка.

Ключевые слова: системная красная волчанка, аутоантитела, иммунокомплексные нарушения, поликлональная активация β-клеток, осложнения беременности.

Системная красная волчанка (СКВ), болезнь Либмана–Сакса – это аутоиммунное системное заболевание соединительной ткани, характеризующееся системным иммунокомплексным поражением соединительной ткани и ее производных, с поражением сосудов микроциркуляторного русла.

Аутоиммунный патогенез заболевания заключается в иммунорегуляторном дисбалансе и гиперпродукции аутоантител различной специфичности. Патогенетический механизм – активность аутоантител реализуется через комплементзависимый цитолиз, циркулирующие и фиксированные иммунные комплексы, взаимодействие с клеточными рецепторами, что приводит к развитию системного воспаления.

СКВ рассматривалась как хроническая вирусная инфекция (РНК-содержащие вирусы, близкие к коревым или кореподобным) исследователями 60-х годов прошлого столетия считали, поскольку у пациенток, родственников и медицинского персонала, контактирующего с пациентами, обнаруживали косвенные признаки персистирующей вирусной инфекции. В настоящее время СКВ рассматривается как полиэтиологическое заболевание. В его развитии предполагается участие вирусной инфекции, а также генетических, эндокринных факторов и факторов окружающей среды. К триггерам, запускающим патологический аутоиммунный процесс, относятся инфекционные агенты, инсоляция, стресс, чрезмерная физическая нагрузка, прием некоторых лекарственных препаратов, комбинированных оральных контрацептивов и др.

Болезнь получила название из-за своего характерного признака – сыпи на переносице и щеках (пораженный участок по форме напоминает бабочку), которая, как считали в Средневековье, напоминает места волчьих укусов [1].

G. Hughes, S. Shelly и соавторы [2, 3] проиллюстрировали, что существенное повышение распространенности СКВ за последние десятилетия, отчасти объясняется улучшением диагностики заболевания, внедрением в практику более совершенных иммунологических методов исследования.

Авторы, основываясь на результатах эпидемиологических наблюдений и экспериментальных исследований, предполагают, что половые стероиды являются важными модуляторами генетического риска аутоиммунных заболеваний. Увеличение свободных стероидных гормонов глюкокорти-

коидов, прогестерона и эстрогенов вызывает изменения в функции иммунокомпетентных клеток.

Возможна также семейно-генетическая предрасположенность. Болеют преимущественно молодые женщины и девочки-подростки 13–30 лет в 90% случаев. Частота СКВ, как отмечают M. Clawse и соавторы [13], при гестации составляет 1 случай на 1500–3000 беременностей, причем в 20% наблюдений диагноз впервые устанавливают в гестационный период.

A. Dogia и соавторы [12] указывают, что во время беременности в организме происходят глубокие иммуно-эндокринные изменения, которые регулируются фетоплацентарным комплексом и зависят от взаимодействий между матерью и плодом.

Физиологическое повышение кортизола, прогестерона и эстрадиола во время беременности может приводить к изменению иммунных реакций, в частности к цитокиновой Th2-поляризации, как в зоне взаимодействия матери и плода, так и на системном уровне. Затем, по мнению A. Dogia и соавторов [14], это может быть важно для выживания плода, которое выше в случае опосредованного Th1-цитокинами подавления иммунного ответа.

T. Diniz-da-Costa [11] считает, что беременность у пациенток с СКВ ассоциируется с материнскими, акушерскими и плодовыми осложнениями.

В прошлом, основываясь на публикациях о неблагоприятном состоянии здоровья беременных и плохих исходах для плодов, сложилось мнение о необходимости не допускать беременность у пациенток с СКВ.

В настоящее время с улучшением контроля активности заболевания и совершенствованием лечения СКВ больше не является абсолютным противопоказанием для беременности.

Как отмечают E. Федорова, Л. Ванько, Н. Клименченко [9], наиболее ярким проявлением иммунологических нарушений является образование аутоантител к множеству аутоантигенов, среди которых доминируют аутоантитела к двухспиральной ДНК (обнаруживаются у 95% больных).

Один из трех главных механизмов реализации эффекта аутоантител состоит в их цитотоксическом действии.

Второй важнейший механизм реализации повреждающего эффекта антител обусловлен последствиями избыточного формирования свободных иммунных комплексов, которые, связываясь с Fe-рецепторами, откладываются в тканях, привлекают макрофаги и активируют их, что приводит к развитию локального воспаления.

Третий механизм действия антител обусловлен функциональными эффектами, возникающими при взаимодействии антитела с клеткой-мишенью, что может оказывать как блокирующее, так и стимулирующее действие (в зависимости от особенностей молекулы и связанных с ней сигнальных путей).

Авторы сообщают, что еще один патогенетический механизм СКВ связан с усилением апоптоза [9]. Фагоцитоз апоптотических клеток приводит к накоплению в фаголизосомах большого количества нуклеосом.

Выявление ДНК в фаголизосомах рецепторами TLR9, особенно в плазматикоидных дендритных клетках, вызывает включение сигнальных путей, приводящих к экспрессии интерферона (IFN)- α . В результате повышенной стимуляции продукции этого цитокина развивается иммунологический дисбаланс, в частности, усиленная дифференцировка Th2-клеток, дополнительно способствующая гиперактивации В-лимфоцитов.

S. Varghese и соавторы, 2011; C. Tower и соавторы, 2011 [4, 5], отмечают, что в настоящий период большое значение в развитии СКВ уделяют Т-регуляторным клеткам – уникальной популяции тимусного происхождения (CD4+CD25+). Авторы считают, что ключевым фактором транскрипции при развитии этих естественных Т-регуляторных клеток (e-Tрег) является продукт гена Foxp3, поэтому выявить их можно по фенотипу CD4+CD25+Foxp3. Они составляют 5–10% периферических CD4-клеток и подавляют активацию и эффекторные функции аутореактивных Т-клеток. Происходящая при СКВ активация В-клеток и потеря толерантности иммунной системы пациента к собственным антигенам многими исследователями объясняется подавлением популяции Трег-клеток. СКВ считается не только полиэтиологическим, но и полипатогенетическим заболеванием, но в тоже время все компоненты патогенеза в той или иной степени восходят к активации В-клеток и усиленной выработке аутоантител, прежде всего к двуспиральной ДНК, с последующим формированием иммунных комплексов и повреждением тканей. При этом особая роль отводится нарушению толерантности иммунной системы к собственным антигенам [9].

Клиническая картина СКВ. Начинается болезнь постепенно с рецидивирующего полиартрита, астении. Реже наблюдается острое начало с высокой лихорадки, дерматита, острого полиартрита. В дальнейшем отмечается рецидивирующее течение и характерная полисиндромность.

Полиартрит, полиартралгии – наиболее частый и ранний симптом заболевания. Большинство пациентов страдают от боли в суставах, чаще страдают мелкие суставы кистей рук и запястья, голеностопные, реже коленные суставы. Проявляется артралгиями, реже – полиартритом с симметричным вовлечением суставов. Деформация суставов, вызванная СКВ, принимают необратимый характер от 15–20% пациентов.

Для СКВ у мужчин типичным дебютом является сакроилеит. Выраженность и стойкость поражений различна. Однако характерен незрозивный тип полиартрита, даже при наличии деформации межфаланговых суставов, которая развивается у 10–15% пациенток с хроническим течением. Эритематозные высыпания на коже проявляются у 65% пациенток с СКВ, возникают одними из первых, однако только у 30–50% отмечается «классическая» макулопапулезная сыпь на коже лица в виде «бабочки» в верхней половине грудной клетки в виде декольте, на конечностях – также частый признак СКВ. Гнездная алопеция и ulcerация полости рта и носа, влагилица – также в числе возможных проявлений СКВ. В некоторых случаях редко появляются трофические язвы, а также ломкость ногтей и выпадение волос.

Полисерозит считается компонентом диагностической триады наряду с дерматитом и полиартритом. Наблюдается он практически у всех пациенток в виде перигепатита и/или периспленита, двустороннего плеврита и/или перикардита, весьма редко перитонита.

Характерно поражение сердечно-сосудистой системы. Обычно развивается перикардит, к которому присоединяется миокардит. Сравнительно часто наблюдается бородавчатый эндокардит Либмана–Сакса с поражением митральных, аортальных и трикуспидальных клапанов. J. Maу и соавторы отмечают, что у пациенток с СКВ чаще и быстрее развивается атеросклероз, чем у здоровых людей [10]. Признаки пораже-

ния сосудов входят в картину поражения отдельных органов. Однако следует отметить возможность развития синдрома Рейно (задолго до типичной картины СКВ), поражение как мелких, так и крупных сосудов, с соответствующей клинической симптоматикой. Поражение легких может быть связано с основным заболеванием (сосудисто-соединительнотканый синдром) или с вторичной инфекцией. Волчаночный пневмонит проявляется кашлем, одышкой, обнаружением незвонких влажных хрипов в нижних отделах легких.

Со стороны пищеварительного тракта отмечается афтозный стоматит, диспепсический синдром и анорексия. Болевой абдоминальный синдром (исключая акушерскую клинику) может быть связан как с вовлечением в патологический процесс брюшины, так и с собственно васкулитом – мезентериальным, селезеночным и др. Очень редко развиваются сегментарные илеиты. Поражение ретикулоэндотелиальной системы выражается в увеличении всех групп лимфатических узлов – весьма частом и раннем признаке системности болезни, а также в увеличении печени и селезенки. Эти изменения свидетельствуют о напряженном иммунном процессе в организме. Собственно волчаночный гепатит развивается крайне редко. Тем не менее, увеличение печени может быть обусловлено сердечной недостаточностью при панкардите или выраженным выпотом при перикардите, а также развитием ее жировой дистрофии.

Волчаночный диффузный гломерулонефрит (люпус-нефрит)

Поражение ткани почки при системной красной волчанке может быть в виде утолщения базальной мембраны клубочков, отложения фибрина, наличия гиалиновых телец тромбов и гематоксилиновых телец, феномена «проволочной петли». В практике зачастую единственный симптом – безболезненная гематурия или протеинурия. Благодаря ранней диагностике и своевременной терапии СКВ частота острой почечной недостаточности не превышает 5%. Может быть поражение почек в виде волчаночного нефрита как наиболее серьезное поражение. Частота возникновения волчаночного нефрита зависит от характера течения и активности болезни, наиболее часто почки поражаются при остром и подостром течении и реже – при хроническом.

Поражение нервно-психической сферы встречается у многих пациенток во всех фазах болезни. В начале болезни – астеновегетативный синдром, в дальнейшем развиваются признаки поражения всех отделов центральной и периферической нервной системы в виде энцефалита, миелита, полиневрита. Характерно системное поражение нервной системы в виде менингоэнцефаломиелополирадикулоневрита. Реже наблюдаются эпилептиформные приступы. Возможны галлюцинации (слуховые или зрительные), бредовые состояния и другие.

Американский колледж ревматологии описывает 19 нервно-психологических синдромов при СКВ [15]. Для хронического течения свойственно длительное превалирование одного или нескольких симптомов, множественные органические поражения проявляются к 5–10-му году жизни. В зависимости от активности заболевания выделяют: активную фазу с тремя степенями активности (III степень – высокая, II – умеренная и I – минимальная) и неактивную фазу (ремиссия). Диагноз СКВ устанавливают на основании клинических признаков и подтверждается он иммунологическими тестами. Для этого заболевания, как указывалось ранее, характерны многообразные клинические проявления: кожный синдром (85–95%), суставной синдром (80–90%), серозный (до 90%), сердечно-сосудистый синдром (80%). В случае стойкой ремиссии СКВ могут регистрироваться только гематологические и иммунологические нарушения.

Среди гематологических изменений при СКВ отмечают анемию, лейкопению со сдвигом лейкоцитарной формулы влево вплоть до промиелоцитов, тромбоцитопению, увеличение уровня С-реактивного белка, фибриногена, α_2 - и γ -глобулинов. СКВ характеризуется изменением общего иммунного статуса и появлением специфических антител. Изменения иммунного статуса проявляются: в уменьшении общего числа лимфоцитов, CD8+Т-лимфоцитов, NK-клеток, Т-регуляторных клеток, уровня С3, С4 компонентов комплемента и увеличении числа СБ4+Т-клеток, В-лимфоцитов, иммунорегуляторного индекса (CD4/CD8), уровня иммуноглобулинов и иммунных комплексов, гиперпродукции интерлейкинов (IL)-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, фактора некроза опухоли (TNF)- α , растворимого рецептора IL-2.

Для нормального развития беременности необходимо подавление реакции иммунной системы. Во время беременности возрастает число Т-регуляторных клеток, появляются «блокирующие антитела», подавляющие активность CD4+лимфоцитов и NK-клеток. Во время беременности у женщин с СКВ может происходить подавление иммунных реакций за счет физиологических процессов, свойственных беременности, благодаря чему в период гестации в ряде случаев отмечается ремиссия СКВ, а после родоразрешения – обострение основного заболевания [9].

При СКВ возникает LE-клеточный феномен, для которого характерно появление LE-клеток (клеток красной волчанки). Диагностическое значение имеет выявление 5 и более LE-клеток на 1000 лейкоцитов. В последние годы наибольшее значение придано определению специфических антител к ДНК и другим компонентам клеточного ядра, среди которых АНФ, А-нДНК, аSm, aRNP-70, анти-Ro/SS-A, анти-La/SS-A имеют диагностическое значение. При СКВ у ряда пациенток образуется широкий спектр аутоантител (к фосфолипидам, кардиолипину и другим липидным факторам), с которыми связывают развитие антифосфолипидного синдрома, характерного для СКВ.

В данный период активность СКВ определяется при помощи индексов, которые более удобны для отражения динамики симптомов в течение определенного промежутка времени и на фоне лекарственной терапии. В клинической практике используют индексы SLAM (System Lupus Activity Measurement), SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index), ECLAM (European Consensus Lupus Activity Measurement). Кроме того, для определения наличия потенциально необратимых поражений различных органов используют индекс повреждения (SLICC/ACR Damage Index).

Пациенткам с СКВ с учетом патогенеза заболевания необходимо проводить комплексное патогенетическое лечение, направленное на подавление иммунного воспаления и иммунокомплексных нарушений; предупреждение осложнений иммуносупрессивной терапии; лечение осложнений, возникающих в процессе получения иммуносупрессивной терапии; воздействие на отдельные, резко выраженные синдромы; удаление из организма циркулирующих иммунных комплексов и антител.

Базовым препаратом для лечения СКВ в настоящее время являются основные иммуносупрессоры: глюкокортикоиды (ГК) короткого действия, цитостатические препараты и аминокинолиновые производные. Целесообразно отметить, что истинно базовыми являются ГК. Гидрохлорохин и цитостатические препараты используют при поражении органов и систем. К примеру, циклофосфамид является препаратом выбора при волчаночном нефрите, метотрексат – при поражении кожи и суставов. Практически в большинстве случаев применяют комбинации препаратов, которые индивидуально подбирают в зависимости от варианта течения СКВ.

Во время беременности назначают ГК с целью профилактики и лечения обострений СКВ. Гидрохлорохин способствует уменьшению частоты и выраженности обострений СКВ и не оказывает неблагоприятного воздействия на плод. Циклофосфамид и метотрексат в связи с высоким риском тератогенного действия противопоказаны. Кроме того, противопоказаны нестероидные противовоспалительные средства после 32 нед гестации в связи с риском преждевременного закрытия аортального (боталлова) протока. В случаях выраженного волчаночного процесса с вовлечением внутренних органов во время беременности возможно назначать азатиоприн.

Беременность пациенткам с СКВ ранее была противопоказана. Проведенные многочисленные исследования подтверждают факт неблагоприятного влияния СКВ на течение беременности, ее материнские и перинатальные исходы. Но в то же время, начиная с последнего десятилетия прошлого столетия, появилось множество публикаций о совершенствовании диагностики СКВ, особенно ее маломанифестных форм, ранним и адекватным лечением, внедрением новых лекарственных препаратов значительно улучшился прогноз заболевания, увеличилась продолжительность жизни пациенток. Основываясь на достоверности приведенных выше параметров, которые стали причиной пересмотра проблемы материнства у женщин с СКВ.

Проведенный анализ публикаций свидетельствует, что в настоящее время беременность у женщин с СКВ не является редкостью. Показаниями к пролонгированию беременности являются: клиническая ремиссия СКВ не менее 6 мес до наступления беременности; минимальная иммунологическая активность заболевания, отсутствие симптомов функциональной недостаточности какого-либо органа или системы.

Противопоказаниями для беременности при СКВ являются: наличие высокой активности заболевания, симптомы волчаночного нефрита, нефротический синдром, почечная недостаточность, артериальная гипертензия, недостаточный сердечно-сосудистый резерв, функциональная недостаточность любого органа и поражение ЦНС. В случаях тяжелой почечной, сердечной или легочной недостаточности у пациенток с СКВ терапевтическим мероприятием является искусственный аборт [9, 16].

Несмотря на проведенные многочисленные исследования, посвященные вопросам взаимного влияния СКВ и беременности, проблема беременности у женщин с СКВ по-прежнему актуальна и далека от решения. Не решен вопрос о том, повышается ли риск обострения СКВ при беременности, поскольку повышенная частота обострения заболевания может быть следствием прекращения лечения при наступлении беременности [17].

М. Clowse и соавторы [13] отмечают, что обострения могут быть в любом триместре беременности и в послеродовой период. Как отмечает R. Cervera и соавторы [6], плохо контролируемая активность заболевания при зачатии является предиктором его обострения во время беременности, напротив, хороший контроль обуславливает пониженный риск обострений.

Н. Кошелева и соавторы отмечают, что наблюдается влияние СКВ на беременность [17]. Беременность при СКВ ассоциируется с повышением частоты материнских и плодных осложнений. Примерно у 7% беременных с СКВ возникают осложнения, непосредственно угрожающие жизни матери и плода, такие, как миокардит, почечная недостаточность, преэклампсия, плацентарная дисфункция.

Приведенные выше осложнения связаны с присущими СКВ иммунопатологическими механизмами, нарушениями эстрогенового метаболизма, коагулопатиями, тромбоцитопатиями, различными висцеритами. Беременность при СКВ

ассоциируется с повышенной частотой мертворождения и недоношенностью при сравнении с общей популяцией. Риск повышается среди пациенток, ранее имевших потери плода, активный волчаночный нефрит при зачатии, артериальную гипертензию и антифосфолипидные антитела.

P. Rahman и соавторы, J. Cortes-Hernandez и соавторы сообщают, что повышается риск внутриутробной задержки развития плода при беременности с активной СКВ, артериальной гипертензией и сопутствующим антифосфолипидным синдромом [7, 8].

Частота преждевременных родов может достигать 55%, при этом осложнений со стороны плода (задержка внутриутробного развития, недоношенность и потеря плода) у пациенток с волчаночным нефритом меньше среди пациенток с нормальной функцией почек, контролируемой артериальной гипертензией и незначительной протеинурией при зачатии.

D. Friedman и соавторы сообщают, что 35% пациенток СКВ при беременности обнаруживаются Ro/SSA- и La/SSB-антитела, IgG-фракции которых могут проникать через плаценту [18]. У этих пациенток повышается риск развития неонатальной волчанки у плода и новорожденного. Авторы отмечают, что половина случаев неонатальной волчанки встречается у пациенток без системных заболеваний соединительной ткани при беременности, которые в последующие 10 лет часто развиваются в СКВ или синдром Шегрена.

P. Rahman и соавторы сообщают, что при оценке активности СКВ у беременных следует учитывать, что отдельные симптомы нормально протекающей гестации и ее осложнений могут имитировать обострение заболевания и затруднять его диагностирование [19]. По данным ряда публикаций, установлено, что активация СКВ может наступить в различные сроки беременности, но «критическими» с точки зрения обострения заболевания являются I триместр и первая половина беременности, а также первые 2–3 мес после родоразрешения [20]. Развитие СКВ в ходе гестации или непосредственно после ее завершения обычно характеризуется бурным вовлечением в патологический процесс жизненно важных органов, клинически проявляющимся высокой активностью заболевания.

Вероятность активации СКВ и ее неблагоприятного течения в ходе беременности увеличивается при наличии до зачатия поражений органов и систем.

G. Ruiz-Irastorza, M. Khamashta рекомендуют диспансерное наблюдение у ревматолога, предусматривающее осмотр беременной с СКВ не реже одного раза в каждом триместре гестации и в первые 3 мес после родоразрешения [21]. При обострении СКВ по показаниям беременную следует госпитализировать для углубленного обследования и коррекции терапии. Вопрос о прерывании беременности и способе родоразрешения решается индивидуально.

Е. Федорова, Л. Ванько, Н. Клименченко [9] считают, что основой выбора рациональной акушерской тактики являются степень активности СКВ и гестационные материнские и плодовые осложнения, от которых зависит срок родов и проведение родоразрешения через естественные родовые пути или же досрочное родоразрешение. Плановая госпитализация в акушерский стационар проводится не позднее 36–37-й недели гестации.

Родоразрешение, как правило, осуществляется через естественные родовые пути. Показаниями для оперативных родов могут быть: неконтролируемая активность СКВ с поражением внутренних органов, сопутствующий антифосфолипидный синдром, гестационные и неонатальные осложнения. Показаниями для прерывания беременности с целью снижения материнской смертности среди пациенток с СКВ могут быть: неконтролируемая активность заболевания с поражением внутренних органов и/или развитием их недоста-

точности, требующая проведения терапии высокими дозами глюкокортикоидных препаратов и цитостатиками в течение 6 мес, предшествующих зачатию; активный волчаночный нефрит при зачатии или в предшествующие 6 мес и хроническая почечная недостаточность; выраженная легочная гипертензия; выраженная сердечная недостаточность; инсульт в предшествующие 6 мес; ранее перенесенная тяжелая преэклампсия или HELLP-синдром.

Для уменьшения активности заболевания и улучшения исходов беременности проводят лекарственную терапию, необходимую для подавления активности заболевания и обеспечения успешного прогрессирования беременности, родов и послеродового периода, но минимально воздействующая на эмбрион, плод и дальнейшее развитие ребенка.

S. Wagner и соавторы [22] проиллюстрировали, что особого внимания среди всех органических поражений при СКВ требует поражение почек (волчаночный нефрит – ВН), наличие которого играет решающую роль в прогнозе заболевания. У пациенток с активным нефритом чаще встречаются осложнения беременности – 57%, в отличие от пациенток с неактивным нефритом – 35% и чаще (35% против 9%) регистрируются плодовые потери.

Некоторые исследователи – A. Smyth и соавторы [16] указывают, что у части беременных с СКВ от 5% до 38% развивается преэклампсия. Симптомная клиническая картина преэклампсии и активного ВН сходны.

В таких случаях лечащий врач должен своевременно диагностировать эти симптомы, которые крайне необходимы для разработки различной, а, возможно, индивидуальной тактики ведения пациенток с активным ВН (усиление глюкокортикоидной и назначение иммуносупрессивной терапии) и преэклампсией (симптоматическая и патогенетическая терапия, прерывание беременности по показаниям).

Основными проявлениями обострения волчаночного нефрита, отличающимися его от преэклампсии, являются часто наблюдаемые: снижение уровня С3, С4, высокий уровень анти-дННК антител, нормальное содержание трансаминаз, нормальная урикемия, снижение эритроцитов крови, персистирующая после родов протеинурия.

Характер течения и исход гестации в значительной мере зависят от степени активности СКВ и ее клинических особенностей, выявляемых до зачатия. Самыми неблагоприятными ситуациями считаются ситуации, когда СКВ начинается во время гестации. M. Galli, T. Barbuì отмечают, что довольно высока вероятность возникновения различных акушерских и неонатальных осложнений, в развитии которых важная роль отводится присутствию СКВ иммунной дисфункции [23]. Следствием противооплацентарной агрессии материнских аутоантител и их перехода в плодовую циркуляцию может быть развитие различных осложнений беременности. Особенно характерно развитие патологии беременности для женщин, страдающих СКВ и имеющих высокие титры антифосфолипидных антител (аФЛ).

Возникновение осложнений беременности у пациенток СКВ с аФЛ связывают с угнетением продукции простаглицлина в организме матери и плода, а также с повреждением фосфолипидных структур эндотелиоцитов плаценты. Данные процессы приводят к нарушению развития плаценты, ингибируют ее трансмиссионную способность и индуцируют развитие в ней и в сосудистом русле плода тромботических и инфарктных изменений. А также в период беременности физиологические изменения в системе гемостаза, возникающие при гестации у пациенток с аФЛ, обуславливают повышенный риск развития тромботических осложнений различных локализаций.

Е. Насонов с присутствием аФЛ у больных СКВ связывает до 90% случаев плодовых потерь [24]. Если в первой поло-

вине беременности у пациенток с аФЛ не заканчивается смертью плода, то у таких беременных нередко наблюдается преэклампсия, преждевременные роды и «послеродовой аФЛ-зависимый синдром», проявляющийся тромбозами крупных и средних сосудов с соответствующей симптоматикой.

Значит, наличие аФЛ у беременных с СКВ в большинстве случаев осложняет течение беременности и послеродового периода и является одной из главных причин плодовых потерь. Своевременная диагностика антифосфолипидного синдрома (АФС), целенаправленная терапевтическая и акушерская тактика необходима для улучшения исходов беременности у пациенток с СКВ и вторичным АФС.

I. Lozza и соавторы (2010) отмечают, что частота осложнений у беременных с СКВ составляет 50–60%, частота потерь беременностей увеличивается в 4,8 раза, а частота преждевременных родов – в 6,8 раза [25]. Наиболее грозные осложнения встречаются в 10% случаев. Серьезные осложнения при СКВ включают эклампсию, инсульт, материнскую смерть. Материнская смертность связана с оппортунистическими инфекциями, сепсисом, активным люпус-нефритом, почечной недостаточностью.

Госпитализация в родильный дом должна быть не позднее 36–37-й недели гестации. В более ранние сроки при обострении течения болезни женщину необходимо госпитализировать в ревматологическое отделение. При наличии клинических признаков активности заболевания родоразрешение проводят преждевременно, что следует учитывать при определении срока госпитализации в родильный дом, лучше в перинатальный центр.

Показаниями для оперативного родоразрешения (кесарево сечение) беременных с СКВ, кроме акушерской патологии, являются: высокая активность заболевания, наличие повторных выкидышей у пациенток с сопутствующим АФС с симптомами поражения центральной нервной системы, артериальная гипертензия.

При СКВ регистрируют высокую частоту осложнений раннего неонатального периода, таких, как гипотрофия, неонатальная волчанка. Приблизительно у 3% детей от матерей с СКВ диагностируют клинические проявления синдрома неонатальной волчанки новорожденных, с которой связано около 1% всех случаев плодовых потерь у женщин с СКВ. Высока перинатальная смертность.

Следует отметить, что у беременных с СКВ доза кортикостероидного препарата при условии стабильности состояния больной должна оставаться неизменной в течение всей беременности и не менее 2 мес после родоразрешения. При обострении СКВ терапия кортикостероидами усиливается до адекватной степени активности болезни. Госпитализация в родильный дом должна быть не позднее 36–37-й недели гестации. В более ранние сроки при обострении течения болезни женщину целесообразно госпитализировать в ревматологический или терапевтический стационар. При наличии

клинических признаков активности заболевания родоразрешение проводят преждевременно.

За последние 10 лет имеются многочисленные публикации о пациентках с СКВ с благоприятным исходом беременности. Однако до настоящего времени остается много нерешенных вопросов. До конца не определена тактика ведения беременности у данной категории пациенток, все еще остается высокой частота перинатальных потерь. СКВ у беременных следует рассматривать как состояние высокого риска.

Необходимо рекомендовать пациенткам с СКВ планировать беременность, если возможно, во время спокойного периода. Для достижения благоприятного исхода беременности важно, чтобы активность заболевания оставалась стабильной на протяжении 182–192 дней на момент зачатия и за течением беременности наблюдали высококвалифицированные врачи ревматологи и акушеры.

Ряд исследователей предлагают тщательный мониторинг для оптимального контроля заболевания и междисциплинарную акушерскую помощь на протяжении всего периода беременности [9, 24]. Понимание патофизиологических механизмов СКВ, действующих в системе «мать–плацента–плод», способствует совершенствованию методов диагностики и подбору патогенетически обоснованной адекватной терапии акушерских осложнений.

A. Okamoto и соавторы (2011) предполагают, что Трег-ассоциированные цитокины могут помочь в разработке новых методов лечения СКВ [26]. Авторы отмечают, что популяции Т-клеток, которые обуславливают высокий уровень иммуносупрессивных цитокинов в ответ на антиген-специфическую стимуляцию, успешно предотвращали аутоиммунные заболевания на животных моделях. В настоящее время идут поиски терапевтических подходов, которые индуцируют функциональные Трег с соответствующей антигенной специфичностью, которые должны восстанавливать иммунный гомеостаз у больных и защищать их от дальнейшего аутоиммунного ответа.

Дальнейшие экспериментальные исследования на животных, а также клинические исследования позволят найти способы лечения СКВ с использованием Трег и Трег-ассоциированных цитокинов. Следовательно, результаты множественных исследований, опубликованных в литературе, демонстрируют, что большинство пациенток с СКВ могут иметь успешную беременность, но в то же время риск развития осложнений течения беременности к неудовлетворительным исходам остается высоким. Процент кесарева сечения, преэклампсии, инфекций, тромбозов и материнской смертности выше, чем при беременности в других группах пациенток. Актуальным и целесообразным является дальнейшее изучение СКВ для разработки и внедрения современных медицинских технологий в практику, которые позволят по-новому подойти к проблемам прогнозирования, диагностики и тактики ведения беременных пациенток с этой патологией.

Системний червоний вовчак (lupus erythematoses) та вагітність

П.М. Веропотвелян, М.П. Веропотвелян, А.О. Бондаренко, О.М. Панасенко

У даній публікації висвітлюються важливі чинники, які характеризують аутоімунний патогенез, діагностику, клінічний перебіг та методи лікування системного червоного вовчака.

Численні дослідження свідчать, що оптимальний контроль активності даної патології, ретельне планування вагітності в поєднанні з багатопрофільним моніторингом та лікуванням суттєво знижує ризик для матері і дитини.

Ключові слова: системний червоний вовчак, аутоантитіла, імунно-комплексні порушення, поліклональна активація β-клітин, ускладнення вагітності.

Systemic lupus erythematoses and pregnancy

P.N. Veropotvelyan, N.P. Veropotvelyan, A.A. Bondarenko, A.N. Panasenko

Important factors which characterise auto immune pathogenesis, diagnostics, clinical advancement and ways to treat systemic lupus erythematoses (SLE) are enlightened in the present publication.

Numerous studies show that optional control of the activity of this pathology, thorough pregnancy planning in combination with multi targeting monitoring and treatment significantly reduce the risk for mother and the child.

Key words: systemic lupus erythematoses, autoantibodies, immunocomplex disturbances, polyclonal activation of β-cells, pregnancy complications.

Сведения об авторах

- Веропотвелян Петр Николаевич** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, Днепропетровская обл., г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua
- Веропотвелян Николай Петрович** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, Днепропетровская обл., г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua
- Бондаренко Алла Алексеевна** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, Днепропетровская обл., г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а
- Панасенко Александр Николаевич** – Городская больница № 7, 50000, Днепропетровская обл., г. Кривой Рог, ул. Маршака, 1а

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Системная красная волчанка http://www.rheumatolog.ru/patients/diseases/bolezni_4/
2. Hughes G.C. Progesterone and autoimmune disease. *Autoimmun. Rev.* 2012; 11 (6–7): A502–14.
3. Shelly S., Boaz M., Orbach H. Prolactin and autoimmunity. *Autoimmun. Rev.* 2012; 11 (6–7): A465–70.
4. Varghese S., Crocker I., Bruce I.N., Tower C. Systemic lupus erythematosus, regulatory T cells and pregnancy. *Expert Rev. Clin. Immunol.* 2011; 7 (5): 635–48.
5. Tower C., Crocker I., Chirico D., Baker P., Bruce I. SLE and pregnancy: the potential role for regulatory T cells. *Nat. Rev. Rheumatol.* 2011; 7: 124–8.
6. Cervera R., Front J., Carmona F., Balasch J. Pregnancy outcome in systemic lupus erythematosus: good news for the new millennium. *Autoimmun. Rev.* 2002; 1 (6): 354–9.
7. Rahman P., Gladman D.D., Urowitz M.B. Clinical predictors of fetal outcome in systemic lupus erythematosus. *J. Rheumatol.* 1998; 25 (8): 1526–30.
8. Cortés-Hernández J., Ordi-Ros J., Paredes F., Casellas M., Castillo F., Vilardell-Tarres M. Clinical predictors of fetal and maternal outcome in systemic lupus erythematosus: a prospective study of 103 pregnancies. *Rheumatology (Oxford).* 2002; 41 (6): 643–50.
9. Федорова Е.В., Ванько Л.В., Клименченко Н.И. Беременность у женщин с системной красной волчанкой. *Журнал Акушерство и гинекология.* – 2014. – № 3. – С. 9–15.
10. Mary J. Roman, M.D., Beth-Ann Shanker, A.B., Adrienne Davis, A.B., Michael D. Lockshin, M.D., Lisa Sammaritano, M.D., Ronit Simantov, M.D., Mary K. Crow, M.D., Joseph E. Schwartz, Ph.D., Stephen A. Paget, M.D., Richard B. Devereux, M.D., and Jane E. Salmon, M.D. (2003). «Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus». *New England Journal of Medicine* 349 (Dec. 18): 2399–2406. DOI:10.1056/NEJMoa035471. PMID 14681505.
11. Diniz-da-Costa T., Centeno M., Pinto L., Marques A., Mendes-Graça L. Systemic lupus erythematosus and pregnancy. *Acta Med. Port.* 2012; 25 (6): 448–53.
12. Doria A., Iaccarino L., Sarzi-Puttini P., Ghirardello A., Zampieri S., Arienti S. et al. Estrogens in pregnancy and systemic lupus erythematosus. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2006; 1069: 247–56.
13. Clowse M.E., Jamison M., Myers E., James A.H. A national study of the complications of lupus in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2008; 199 (2): 127. e1–6.
14. Doria A., Tincani A., Lockshin M. Challenges of lupus pregnancies. *Rheumatology (Oxford).* 2008; 47 (Suppl. 3): 9–12.
15. «The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes». *Arthritis Rheum.* (April 1999) 42 (4): 599–608. DOI:10.1002/1529-0131(199904)42:4<599::AID-ANR2>3.0.CO;2-F. PMID 10211873.
16. Smyth A., Oliveira G.H., Lahr B.D., Bailey K.R., Norby S.M., Garovic V.D. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5 (11): 2060–8.
17. Кошелева Н.М., Хузмиева С.И., Алекберова З.С. Системная красная волчанка и беременность. II. Влияние системной красной волчанки на исходы беременности // *Научно-практическая ревматология.* – 2006; 2: 52–9.
18. Friedman D.M., Kim M.Y., Copel J.A., Davis C., Phoon C.K., Glickstein J.S., Buyon J.P.; PRIDE Investigators. Utility of cardiac monitoring in fetuses at risk for congenital heart block: the PR Interval and Dexamethasone Evaluation (PRIDE) prospective study. *Circulation.* 2008; 117 (4): 485–93.
19. Rahman F.Z., Rahman J., Al-Suleiman S.A., Rahman M.S. Pregnancy outcome in lupus nephropathy. *Arch. Gynecol. Obstet.* 2005; 271 (3): 222–6.
20. Huong D.L., Wechsler B., Vauthier-Brouzes D., Beaufils H., Lefebvre G., Piette J.C. Pregnancy in past or present lupus nephritis: a study of 32 pregnancies from a single centre. *Ann. Rheum. Dis.* 2001; 60 (6): 599–604.
21. Ruiz-Irastorza G., Khamashta M.A. Lupus and pregnancy: ten questions and some answers. *Lupus.* 2008; 17 (5): 416–20.
22. Wagner S.J., Craici I., Reed D., Norby S., Bailey K., Wiste H.J. et al. Maternal and foetal outcomes in pregnant patients with active lupus nephritis. *Lupus.* 2009; 18(4): 342–7.
23. Galli M., Barbui T. Prevalence of different antiphospholipid antibodies in systemic lupus erythematosus and their relationship with the antiphospholipid syndrome. *Clin. Chem.* 2001; 47 (6): 985–7.
24. Насонов Е.Л. Антифосфолипидный синдром. – М.: Литтерра, 2004. – 440 с.
25. Iozza I., Cianci S., Di Natale A., Garofalo G., Giacobbe A.M., Giorgio E. et al. Update on systemic lupus erythematosus pregnancy. *J. Prenat. Med.* 2010; 4 (4): 67–73.
26. Okamoto A., Fujio K., Okamura T., Yamamoto K. Regulatory T-cell-associated cytokines in systemic lupus erythematosus. *J. Biomed. Biotechnol.* 2011; 2011: 463412.

Статья поступила в редакцию 28.08.2014

Современная классификация лейомиом матки

В.А. Заболотнов¹, А.Н. Рыбалка², В.И. Шатила¹, Н.В. Косолапова²

¹Житомирский институт медсестринства

²Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, г. Симферополь

В статье представлены современные данные о классификации лейомиом матки, использование которых в повседневной практике раскрывает широкие возможности для более точной диагностики, выбора адекватного метода лечения и тем самым для улучшения показателей репродуктивного здоровья женщин с лейомиомами матки.

Ключевые слова: классификация, лейомиома матки.

Лейомиома матки – это доброкачественная гормонально-зависимая опухоль миометрия, возникает у женщин репродуктивного возраста (пик заболеваемости приходится на 40–50 лет). Лейомиома матки составляет до 30% гинекологических заболеваний [1].

Существует много определений для этой доброкачественной опухоли матки: «миома», «фиброма» и др., однако в современной гинекологии выбран термин «лейомиома» как наиболее правомочный [6]. Лейо- (Leio-) приставка, обозначающая ровный, гладкий. Например: лейодермия (leioderma) – аномальная гладкость кожи.

Термин «лейомиома» среди большинства гинекологов общепризнан как наиболее точный и именно он принят для использования в данной системе. Распространенность этих поражений (до 70% у женщин кавказского и до 80% у женщин африканского происхождения) [2], спектр их размеров и локализации (субэндометриальные, интрамуральные, субсерозные и их комбинации), и переменное количество поражений в каждой конкретной матке требуют, чтобы лейомиома была детально классифицирована. Множество лейомиом являются бессимптомными, и часто их присутствие не является причиной аномальных маточных кровотечений (АМК), болевого, констипационного и дизурического синдромов, бесплодия. Кроме того, лейомиомы имеют широко варьирующие темпы роста, даже у одной женщины [3].

Согласно Международной классификации болезней (МКБ-10) лейомиома подразделяется на:

- D25 Лейомиома матки.
- D25.0 Подслизистая лейомиома матки.
- D25.1 Интрамуральная лейомиома матки.
- D25.2 Субсерозная лейомиома матки.
- D25.9 Лейомиома матки неуточненная.

Всемирная Организация Здравоохранения предложила классификацию лейомиом матки в зависимости от степени их дифференцировки [8]:

- Лейомиома неуточненная (8890/0)
- Гистологические варианты*
- Митотически активный вариант
- Клеточный вариант (8892/0)
- Геморрагический клеточный вариант
- Эпителиоидный вариант (8891/0)
- Миксоидный вариант (8896/0)
- Атипический вариант (8893/0)
- Липолейомиоматозный вариант (8890/0)

Варианты роста

- Диффузный лейомиоматоз (8890/1)
- Расслаивающая лейомиома
- Внутривенный лейомиоматоз (8890/1)
- Метастазирующая лейомиома (8898/1)

Лейомиома матки может быть одиночной (чаще у женщин до 35 лет) или множественной (обычно) и зависит от количества узлов. В зависимости от их локализации в толще органа выделяют интрамуральные или межмышечные, субмукозные или подслизистые и субсерозные или подбрюшинные типы лейомиом.

Представленные выше классификационные системы отражают только наличие одной или более лейомиом, локализацию в стенке матки, гистогенез и не зависят от месторасположения, количества, характера роста и размеров узлов.

В зависимости от размера миоматозного узла лейомиомы подразделяют на:

I. Один или множественные интрамуральные или субсерозные узлы, размером менее 3 см, при этом субмукозные узлы отсутствуют.

II. То же самое, но узлы при этом от 3 до 6 см.

III. То же самое при размерах узлов более 6 см.

IV. Подозрение или наличие доказанного субмукозного узла при имеющемся единичном или множественных интрамуральных или субсерозных узлах любых размеров.

Приведенная выше классификация, учитывающая размеры узлов, в современной гинекологии существенно не влияет на выбор лечения и врачебную тактику, поэтому мы считаем, что для применения в клинике она имеет существенные ограничения.

Субмукозные лейомиомы

Субмукозные лейомиомы согласно классификации Европейской Ассоциации гинекологов-эндоскопистов (классификация ESGE) делят на типы в зависимости от степени деформации полости матки:

0 mm. Полностью подслизистый узел, не прорастающий в миометрий.

I mm. Менее 50% узла проникает в миометрий.

II mm. Более 50% узла пенетрирует в миометрий.

III mm. Между тканями узла опухоли и эндометрием отсутствует слой миометрия (по данным магнитно-резонансной томографии).

Субсерозные миомы

Среди субсерозных миом выделяют:

0 mm. Узел на ножке, полностью расположенный в брюшной полости.

I mm. Менее 50% узла прорастает в миометрий, при этом он преимущественно находится в брюшной полости.

II mm. Более 50% узла располагается интрамурально.

По клиническому течению выделяют *асимптомные* и *симптомные* миомы матки: с геморрагическим синдромом, болевым синдромом, дизурическим синдромом, констипационным синдромом и бесплодием. В зависимости от темпа роста миоматозных узлов выделяют *быстрорастущие лейомиомы* (увеличение размера матки на 4 и более недель беременности за 6 мес). Именно клиническая симптоматика определяет врачебную тактику и влияют на выбор метода лечения. Когда размеры матки превышают 12 нед беременности, говорят о *лейомиоме больших размеров* и это является показанием для удаления органа или органосохраняющего хирургического лечения.

Классификационная система лейомиом

SM – субмукозные	0	Внутриполостная лейомиома на ножке
	1	<50% интрамуральная
	2	>50% интрамуральная
O – другие	3	Контактирующая с эндометрием, 100% интрамуральная
	4	Интрамуральная
	5	Субсерозная ≥50% интрамуральная
	6	Субсерозная <50% интрамуральная
	7	Субсерозная лейомиома на ножке
	8	Другие (специфические, в том числе шеечные, "паразитические")
Гибридные лейомиомы (вовлекают как эндометрий, так и серозу)	Два номера (категории), указанные через дефис. Согласно конвенции, в первую очередь указывают отношение к эндометрию, во вторую – к серозе. Пример приведен ниже	
	2-5	Субмукозная и субсерозная, выдающаяся менее чем на половину диаметра в сторону эндометриальной и брюшной полости соответственно

В 1997 г. Г. Аккерман в своей классификации выделяет так называемую паразитическую лейомиому, аналогичную маточной, которая располагается отдельно от матки, кровоснабжается от сосудов сальника, стенки малого таза или других внутрибрюшинных структур, например от стенки слепой кишки. (<http://www.medn.ru/statyi/mioma-matki-simptomy.html>) Данный тип миомы можно рассматривать, как вариант интралигаментарной фибромиомы по классификации Цомакиона (1930).

Широкий спектр размеров и расположения узлов (субмукозное, интрамуральное, субсерозное и сочетание нескольких локализаций) требует, чтобы лейомиомы были классифицированы на современном уровне с делением на подклассы.

Международной федерацией по гинекологии и акушерству (FIGO) при составлении классификационной системы было рассмотрено несколько вопросов, включая: отношение лейомиомы к эндометрию и серозе; расположение лейомиомы в матке (верхний сегмент, нижний сегмент; шейка, передняя, задняя или боковые стенки); размер поражения; количество поражений [7].

На рис. 1–3 представлены данные о расположении миоматозных узлов, что имеет важное клиническое значение.

Было предложено в качестве критерия определения наличия лейомиом использовать ультразвуковое исследование (УЗИ), подтверждающее, что имеет место одно или более таких поражений.

Данная классификационная система позволяет клиницисту отделить лейомиому (табл. 1), деформирующую полость матки (подслизистая [submucosal – SM], от других ее форм (others – O), так как именно подслизистые миоматозные узлы чаще вызывают АМК.

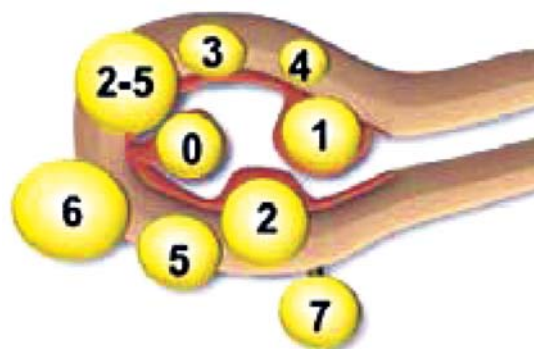


Рис. 1. Схематичный рисунок расположения миоматозных узлов

Клиницист обязан отличать лейомиомы, вовлеченные в эндометриальную полость (субмукозные – SM) от других (O), потому что считается, что именно субмукозные поражения, наиболее вероятно, вносят свой вклад в генез АМК.

Система, включающая третичную классификацию лейомиом с категоризацией группы субмукозных лейомиом (SM) согласно системе Wamsteker и соавторов [7] и с добавлением категоризации для интрамуральных, субсерозных и трансмуральных поражений. Внутриполостные поражения, прикрепленные к эндометрию посредством узкой ножки, классифицируются как тип 0, тогда как типы 1 и 2 требуют частично интрамурального поражения – менее 50% для типа 1 и не менее 50% – для типа 2.



Рис. 2. Фронтальный рисунок расположения миоматозных узлов с наложением на ультразвуковое изображение



Рис. 3. Боковой рисунок расположения миоматозных узлов с наложением на ультразвуковое изображение

Классификация субмукозных фибромиом по STEPW

	Размер (см)	Топография (расположение)	Ширина основания	Пенетрация	Боковая стенка	Всего
0	<2	Низкое	<1/3	0	+1	
1	>2-5	Среднее	>1/3-2/3	<50%		
2	>5	Высокое	>2/3	>50%		
Оценка	*	*	*	*	*	

Оценка	Группа	Сложность и терапевтические возможности
0-4	I	Низкая сложность гистероскопической миомэктомии
5-6	II	Высокая сложность гистероскопической миомэктомии Рассматривается использование Gn-RH
7-9	III	Рассматривается двухэтапная гистероскопическая миомэктомия Рассматриваются альтернативы гистероскопической технике

Поражения 3-го типа являются полностью экстракавитарными, но примыкают к эндометрию. Поражения 4-го типа – интрамуральные лейомиомы, полностью располагающиеся в пределах миометрия, без расширения в сторону поверхности эндометрия или серозы. Классификацию трансмуральных поражений следует категоризировать по их отношению как к эндометрию, так и к поверхности серозы. Отношение к эндометрию следует указывать в первую очередь, к серозе – во вторую.

Субсерозные (типы 5–7) лейомиомы представляют собой зеркальное отображение субмукозных лейомиом, причем тип 5 не менее чем на 50% является интрамуральным, тип 6 интрамуральный менее чем на 50%, а тип 7 прикрепляется к серозе посредством тонкой ножки.

Дополнительная категория, тип 8, выбрана для лейомиом, вообще не относящихся к миометрию, включающих цервикальные (шеечные) поражения и поражения, существующие в толще круглых или широких связок без прикрепления к матке, и другие так называемые паразитические (атипические) поражения.

Корнем классификационной системы является схематичность для субэндометриальных или субмукозных лейомиом, который впервые был представлен Wamsteker и соавторами [7] и впоследствии был адаптирован Европейским обществом репродукции человека и эмбриологии (ESHRE). Эту систему широко используют во всем мире уже более 15 лет и она является важной в разработке данной классификационной системы. В результате, система PALM-COEIN включает как категории интрамуральные и субсерозные лейомиомы, в дополнение к категоризации, которая включает такие типы, как паразитические поражения, которые отделяются от матки после формирования кровоснабжения из другого источника. В случаях, когда лейомиома примыкает или деформирует как эндометрий, так и серозу, она изначально относится к категории субмукозных, затем – субсерозных локализаций, с указанием двух категорий (локализаций) через дефис. Предполагается, что такая третичная классификация будет наиболее полезна для клинических исследователей, но, возможно, клиницисты, в частности те, кто проводит резектоскопические миомэктомии, смогли бы найти ей непосредственное клиническое применение.

При описании лейомиомы необходимо учитывать размеры матки (соответствие неделям гестации) и/или один наиболее длинный размер, объем матки, локализацию (например, дно, нижний сегмент или шейка матки) и установленное количество лейомиоматозных узлов. Практические врачи и научные работники могли бы свободно включать эти данные в свои учетные документы (системы записи) и формы. Например, врач может выбрать категоризацию (классификацию) единичных лейомиом или может предоставить детальную классификацию, включая документацию размера по среднему диаметру или объему, определенным для каждой лейомиомы в матке.



Рис. 4. Топография (когда узел располагается на боковой поверхности добавляет один балл)



Рис. 5. Ширина основания узла по отношению к стенке матки



Рис. 6. Степень пенетрации узла в миометрий

Некоторые формы лейомиомы могут быть бессимптомными и не являются причиной АМК. Поэтому существует еще классификационная система, более полезная для тех практических врачей, которые выполняют резектоскопическую миомэктомию, а также при проведении клинических исследований.

Субмукозные лейомиомы часто ассоциируются с кровотечениями и бесплодием. Сегодня многие гинекологи считают, что гистероскопическая миомэктомия является операцией выбора в лечении субмукозных лейомиом. Гистероскопическая миомэктомия менее инвазивна, чем другие методы лечения, и восстановление происходит быстро. В 1993, столкнувшись с техническими (хирургическими) трудностями, связанными с глубокой пенетрацией некоторых субмукозных лейомиом, Wamsteker и

соавторы [7] предложили классификационную систему субмукозных лейомиом для прогнозирования степени сложности хирургической процедуры, основанной на степени проникновения лейомиомы в миометрий. Используя эту классификацию, гинекологи могут оценить вероятность полного или неполного удаления подслизистой лейомиомы при гистероскопической миомэктомии и подготовиться соответственно. Классификация Wamsteker была принята Европейским обществом гинекологической эндоскопии (ESGE). Хотя классификация ESGE доказывает свою эффективность в отдельных случаях низкой сложности (тип 0) и высокой сложности (тип 2), она менее эффективна при миомах с пенетрацией менее 50% (тип 1).

Установлено, что разделение на три типа (0, 1 и 2) существенно не помогают в прогнозировании процента завершённых миомэктомий, но в то же время коррелирует с продолжительностью (сложностью) хирургического вмешательства.

В связи с этим в 2005 г. Lasmar и соавторы [4] разработали новую классификацию для подслизистых лейомиом, использующую пять параметров: размер, топографию (расположение), ширину основания по отношению к стенке матки и степень пенетрации в миометрий (STEPW). Они провели предварительное исследование 62 гистероскопических миомэктомий, которое показало, что классификация STEPW имеет большую корреляцию с исходом хирургического вмешательства, чем система ESGE [5].

Классификация STEPW имеет следующие пять параметров (табл. 2):

1. Размер: наибольший диаметр, найденный с помощью любого метода визуализации. Когда размер узла $\leq 2,0$ см, ему дают оценку 0 баллов; если 2,1–5,0 см, он получает оценку 1 балл и если размер >5 см, узел получает оценку 2 балла.

2. Топография (расположение): определяется третьей полостью матки, в которой находится миома. Если это нижняя треть,

узлу дают оценку 0 баллов; если средняя треть – оценка 1 балл; если верхняя треть – 2 балла (рис. 4).

3. Ширина основания: если миома занимает треть стенки матки или менее, ей дают оценку 0 баллов; если от одной трети до двух третей – 1 балл; если миома вовлекает более двух третей стенки матки, ей дают оценку 2 балла (рис. 5).

4. Пенетрация (проникновение) миоматозного узла в миометрий: если узел полностью находится в полости матки, ему дают оценку 0 баллов; если большая часть узла находится в полости, ему дают оценку 1 балл; если большая часть узла расположена в миометрии, такому узлу дают оценку 2 балла (рис. 6).

5. Стенка матки: если миома расположена по боковой стенке, к его оценке добавляют дополнительный балл независимо от трети полости, в которой расположена миома.

Максимальная общая оценка 9 баллов. Пациент может иметь более одного подслизистого узла. Каждый подслизистый узел имеет свою собственную индивидуальную оценку (см. табл. 2). Чтобы решить, к какой группе (I, II или III) принадлежит пациент; принимается во внимание узел с максимальным количеством баллов, что и определяет лечебную тактику.

Классификация STEPW позволяет более достоверно предсказать (в сравнении с классификацией ESGE), будет ли гистероскопическое удаление подслизистой миомы частичным или полным.

ВЫВОДЫ

Целью данного сообщения было ознакомить практикующих акушеров-гинекологов, исследователей с современными классификациями лейомиом и внедрить современные классификации в повседневную практику для более точной диагностики, выбора адекватного метода лечения и тем самым для улучшения показателей репродуктивного здоровья у женщин с лейомиомами матки.

Сучасна класифікація лейомиом матки

В.О. Заболотнов, А.М. Рыбалка, В.Й. Шатило, Н.В. Косолапова

У статті представлені сучасні дані про класифікацію лейомиом матки, використання яких у повсякденній практиці дає широкі можливості для більш точної діагностики, вибору адекватного методу лікування і тим самим для поліпшення показників репродуктивного здоров'я жінок з лейомиомами матки.

Ключові слова: класифікація, лейомиома матки.

Modern classification of uterine leiomyomas

V.A. Zabolotnov, A.N. Rybalka, V.J. Shatila, N.V. Kosolapova

The article presents recent data on the classification of uterine leiomyomas which application in the everyday practice provides an opportunity for a more accurate diagnosis, selection of appropriate treatment and thereby improves reproductive health of women with uterine leiomyoma.

Key words: classification, uterine leiomyoma.

Сведения об авторах

Заболотнов Виталий Александрович – Кафедра «Сестринское дело» Житомирского института медсестринства, 10002, г. Житомир, ул. Большая Бердичевская, 46/15. E-mail: vaz@crimea.com

Рыбалка Анатолий Николаевич – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Крымского государственного медицинского университета, 95024, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7. E-mail: vaz@crimea.com

Шатила Виктор Иосифович – Кафедра «Сестринское дело» Житомирского института медсестринства, 10002, г. Житомир, ул. Большая Бердичевская, 46/15. E-mail: ztims@yandex.ru

Косолапова Наталья Владимировна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Крымского государственного медицинского университета, 95024, г. Симферополь, бул. Ленина, 5/7. E-mail: gerikae@mail.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гинекология (учебник), 4-е издание, переработанное и дополненное / под редакцией академика РАМН, профессора Г.М. Савельевой, профессора В.Г. Бреусенко. – М., 2012. – С. 244.
2. Day Baird D, Dunson DB, Hill MC, Cousins D, Schectman JM. High cumulative incidence of uterine leiomyoma in black and white women: ultrasound evidence. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188 (1): 100–7.
3. Davis BJ, Haneke KE, Miner K, Kowalik A, Barrett JC, Peddada S, et al. The fibroid growth study: determinants of therapeutic intervention. *J Womens Health (Larchmt)* 2009;18 (5): 725–32.
4. Lasmar RB, Barrozo PR, Dias R, Oliveira MA. Submucous fibroids: a new (presurgical) classification to evaluate the viability of hydroscopic surgical treatment-preliminary report. *J Minim Invasive Gynecol* 2005;12:308–11.
5. Lasmar R.B. et al. New classification of submucous myomas. *Fertil. Steril.* Vol. 95, No. 6, May 2011.
6. The FIGO systems for nomenclature and classification of causes of abnormal uterine bleeding in the reproductive years: who needs them? Malcolm G. Munro, Hilary O.D. Critchley, Ian S. Fraser // *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, OCTOBER, 2012. – P. 259–265.
7. Wamsteker K, Emanuel MH, de Kruif JH. Transcervical hysteroscopic resection of submucous fibroids for abnormal uterine bleeding: results regarding the degree of intramural extension. *Obstet Gynecol* 1993;82 (5): 736–40.
8. WHO classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. – Lyon: IARC Press, 2003.

Статья поступила в редакцию 02.12.2014

Полемиические вопросы терапии бактериального вагиноза: преимущества комбинированного препарата Вагиклин

В.А. Потапов, И.А. Губа, С.Р. Пономарева

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Consilium Medicum Ukraina, №5, 2012

Бактериальный вагиноз (БВ) является самой распространенной причиной патологических выделений из влагалища у женщин детородного возраста, индикатором нарушений нормального биоценоза влагалища и нередко прелюдией бактериальных вагинитов смешанного генеза. БВ по последним данным является одной из причин раннего прерывания беременности, преждевременных родов, хориоамнионита, послеродового эндометрита, послеоперационных осложнений после гинекологических операций, воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин. При БВ повышается риск инфицирования ВИЧ-инфекцией и другими половыми инфекциями [1, 3, 6, 7].

В настоящее время БВ большинством авторов рассматривается как инфекционный невоспалительный синдром полимикробной этиологии, обусловленный дисбиозом вагинального биотопа, который характеризуется: 1) резким увеличением количества облигатно- и факультативно-анаэробных условно-патогенных микроорганизмов – *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Veilonella spp.*, *Bacteroides spp.*, *Peptococcus spp.* (при возможном участии *Mycoplasma spp.* и *Ureaplasma spp.*); 2) снижением количества или полным отсутствием лактобактерий, преимущественно перекись-продуцирующих, которые в норме, вырабатывая молочную кислоту, поддерживают кислую среду во влагалище и формируют систему колонизационной резистентности влагалища, тем самым представляя естественный барьер для транзитной микрофлоры; 3) повышением уровня вагинального pH (в норме не более 4,5) [1, 6, 8].

Для установления диагноза БВ обычно рекомендуют использовать критерии Amsel (1983):

- 1) наличие жидких, беловато-серых гомогенных выделений с неприятным запахом;
- 2) повышение pH влагалищных выделений > 4,5;
- 3) положительный КОН-тест (появление «рыбного» запаха после добавления к выделениям 1–5% раствора КОН);
- 4) обнаружение при прямой микроскопии во влагалищных мазках, окрашенных по Граму, «ключевых клеток» (вагинальных эпителиоцитов с адгезированными на них грамвариабельными палочками и/или коккобациллами – *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus spp.*, грамотрицательными облигатно-анаэробными бактериями).

Стандартом лечения БВ является элиминация избыточного пула условно-патогенных микроорганизмов вагинального биотопа, что достигается прежде всего использованием антибактериальных средств, обладающих антианаэробным спектром действия [2, 3, 5–8]. Так, в соответствии с отраслевым клиническим протоколом (приказ МЗ Украины № 582) для лечения БВ рекомендованы [2]: метронидазол по 400–500 мг перорально дважды в день на протяжении 5–7 дней или местно клиндамицин 100 мг – по 1 влагалищной свече на протяжении 7–10 дней.

При достаточно высоком эффекте монотерапии БВ приведенными выше препаратами недостатком является довольно частое развитие кандидоза (в 27–50% случаев), что требует использования в лечении БВ двухэтапных схем лечения (курс антианаэробных антибиотиков с последующим назначением антимикотиков), повторных контрольных бактериологических исследований для оценки качества восстановления вагинального биотопа, что в конечном счете повышает стоимость лечения [2, 3, 5, 6].

Недооценка практически неизбежного сценария развития кандидозной инфекции после этиотропного лечения БВ и отсутствие количественной оценки вагинального биотопа в качестве объективного критерия излеченности стали причиной увеличения в последние годы случаев неудачного лечения БВ, его частых рецидивов, контаминации влагалища устойчивой к метронидазолу и клиндамицину условно-патогенной флорой, чаще кишечной палочкой, с последующим развитием вагинита. Описанные выше явления нередко становятся поводом для высказывания некоторыми авторами «идей» о необходимости изменения эволюционно сложившихся нормативов биотопа влагалища, о внесении изменений в терминологию БВ как особой формы в сочетании с кандидозной или трихомонадной инфекцией, БВ в сочетании с аэробным вагинитом. Следует отметить, что такая постановка вопросов противоречит основному определению «бактериального вагиноза» как формы дисбиоза влагалища без клинических признаков воспаления, а сочетание анаэробной избыточной контаминации с аэробно-кандидозной инфекцией есть не что иное, как «вагинит», вызванный смешанной инфекцией с участием нескольких ассоциантов.

С учетом сложившейся ситуации, в последние годы в лечении БВ предпочтение отдают комбинированным препаратам, в состав которых входят лекарственные компоненты с антианаэробным и антифунгальным действием, что связано с большей их комплаентностью. Одним из таких современных комплексных препаратов является вагинальная форма – капсулы Вагиклин, содержащие антибиотик группы линкозамидов – клиндамицин и противогрибковое средство широкого спектра действия из группы имидазола – клотримазол, что исключает возможность роста дрожжевых грибов, устойчивых к клиндамицину во время лечения препаратом. Клиндамицин активен в отношении многих грамположительных аэробов, а также грамположительных и грамотрицательных анаэробов, вызывающих бактериальный вагиноз, включая *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus mulieris*, *Mobiluncus curtisii*, *Mycoplasma hominis* (*Peptostreptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*). Клотримазол – синтетическое антимикотическое и антитрихомонадное средство группы производных имидазола, спектр

ВАГІКЛІН

Норма чистоти!



Вагіклін – оптимальна комбінація для етіотропної терапії вагінальних інфекцій

Має широкий спектр дії щодо бактерій та грибів

Застосовується 1 раз на день, перед сном

Має короткий курс лікування - 7 днів

Склад: діючі речовини: 1 вагінальна капсула містить кліндаміцину у вигляді кліндаміцину фосфату 100 мг, клотримазолу 100 мг; **Форма випуску.** М'які желатинові вагінальні капсули, овальної форми, рожевого кольору №7.

Фармакотерапевтична група. Протимікробні та антисептичні засоби, що застосовуються у гінекології. Код АТХ G01A.

Показання до застосування. Препарат застосовувати для місцевого лікування бактеріального вагінозу, профілактики та лікування гінекологічних інфекцій та суперінфекцій, спричинених чутливими до кліндаміцину та/або клотримазолу бактеріями та грибами (зазвичай роду *Candida*). Для санації слизової оболонки жіночих статевих органів.

Протипоказання. Підвищена чутливість до лінкоміцину та до речовин, що входять до складу препарату. Протипоказаний пацієнтам із регіонарним ентеритом, виразковим колітом та антибіотикасоційованим колітом в анамнезі.

Побічні реакції. За частотою вони розподілені на нечасті ($\geq 1/1000$ та $< 1/100$) та віднесені до дуже рідких ($< 1/10\,000$).

Загальні розлади та порушення у місці введення: нечасті – дискомфорт, подразнення, свербіж, почервоніння, набряк, відчуття печіння та біль у місці введення, лихоманка, генералізований біль, біль у боку та спині, тазовий біль, абдомінальний біль.

Спосіб застосування та дози.

Інтравагінально. Капсулу слід вводити глибоко у піхву. Вводити по 1 капсулі 1 раз на добу, бажано перед сном. Тривалість лікування визначає лікар. Повторний курс лікування проводити після консультації лікаря. Лікування не слід проводити під час менструації, тому його слід завершити до її початку. При санації слизової оболонки жіночих статевих органів препарат застосовувати 1 або 2 рази.

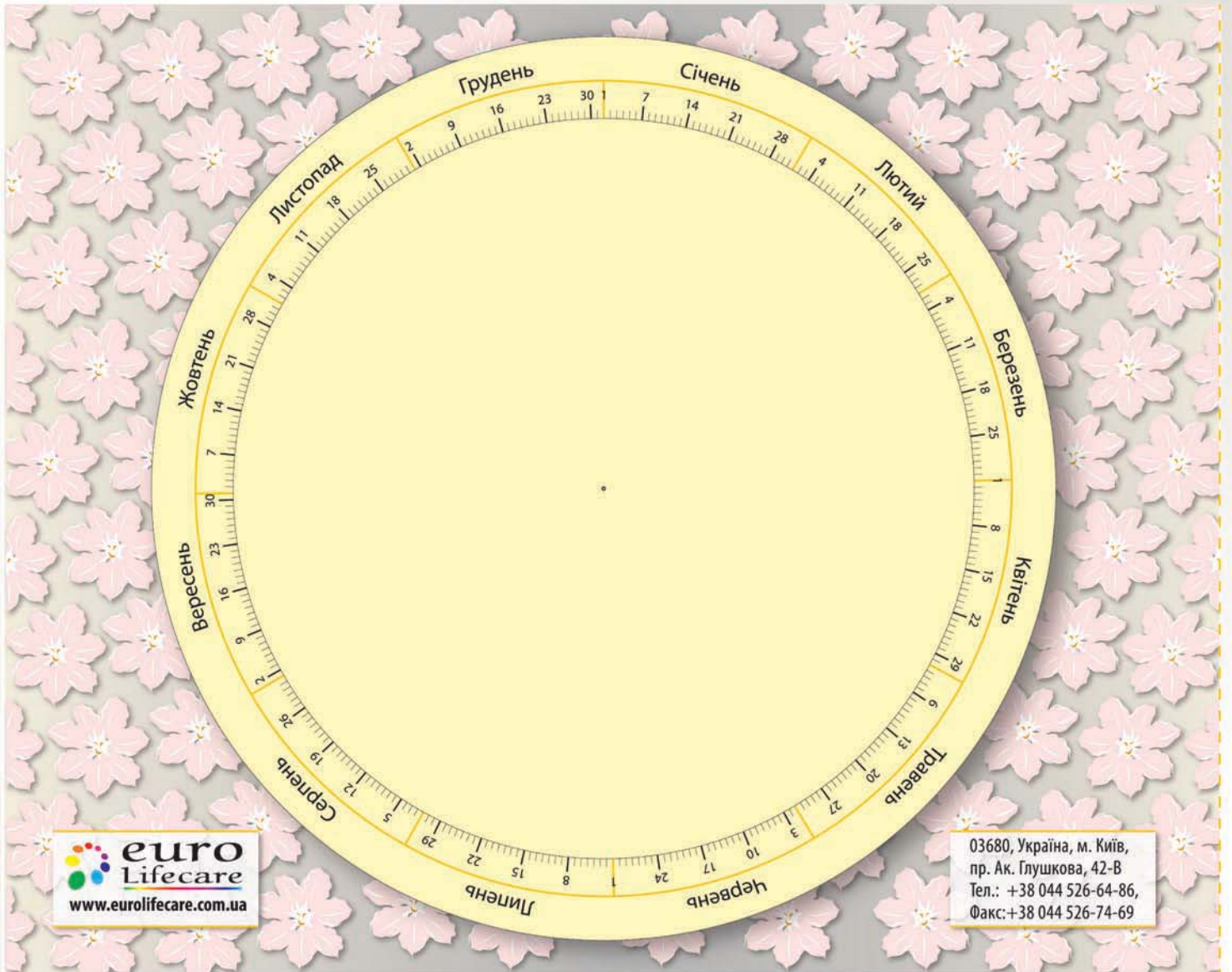
Діти. Не застосовувати.

РП МОЗ України № UA/9629/01/01. Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація про застосування та повний перелік побічних реакцій містяться в інструкції для медичного застосування препарату.



**euro
Lifecare**
www.eurolifecare.com.ua

03680, Україна, м. Київ,
пр. Ак. Глушкова, 42-В
Тел.: +38 044 526-64-86,
Факс: +38 044 526-74-69



 **euro**
Lifecare
www.eurolifecare.com.ua

03680, Україна, м. Київ,
пр. Ак. Глушкова, 42-В
Тел.: +38 044 526-64-86,
Факс: +38 044 526-74-69

действия которого включает дерматофиты, дрожжевые грибы, грамположительные (стафилококки, стрептококки) и грамотрицательные бактерии (*Bacteroides spp.*, *Gardnerella vaginalis*), а также *Trichomonas vaginalis*, *Malassezia furfur*, *Corynebacterium minutissimum*.

Цель исследования: изучение эффективности и безопасности лекарственного интравагинального препарата Вагиклин в лечении пациенток с БВ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В простое сравнительное исследование были включены 40 пациенток репродуктивного возраста (от 18 до 45 лет) с БВ, давших письменное информированное согласие на участие. Для установления диагноза БВ руководствовались отраслевым клиническим протоколом (наличие 3 из 4 признаков по критериям Амсела) [2].

В основной группе (20 женщин) проведен курс лечения БВ препаратом Вагиклин (克林дамицин 100 мг и клотримазол – 100 мг) – по 1 вагинальной капсуле 1 раз в сутки перед сном в течение 7 дней. В группе сравнения (20 женщин) лечение БВ проведено клондамицином 100 мг (препарат Далацин Ц) в форме вагинальных свечей в течение 6 дней. Сопутствующее лечение в обеих группах не проводили, на период менструации лечение прерывали.

Эффективность терапии оценивали по характеру выраженности БВ (клиники и лабораторных исследований) до и после лечения по следующим критериям:

высокая эффективность – полная нормализация характера выделений из влагалища или их уменьшение более чем на 70%; рН влагалища 3,7–4,4; отрицательный аминовый тест; отсутствие «ключевых клеток» в мазке; отсутствие рецидива БВ на протяжении 1 мес после лечения;

умеренная эффективность – уменьшение количества выделений из влагалища на 50–70%; рН влагалища 4,4–5,0; отрицательный аминовый тест; единичные «ключевые клетки» в мазке;

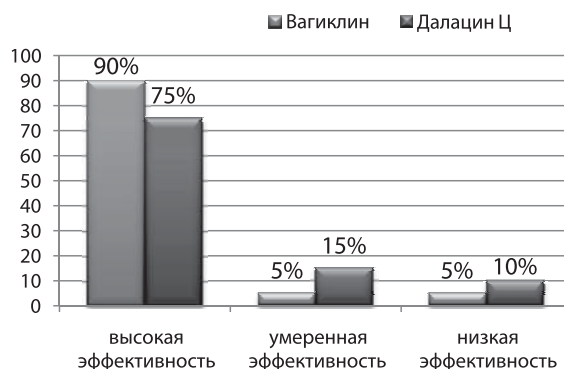
низкая эффективность – отсутствие достоверных изменений большинства исследуемых показателей до конца 6–7-дневного курса лечения.

Исследование микрофлоры и биоценоза репродуктивного тракта включало микроскопию мазков из влагалища для ориентированного определения микробного пейзажа и наличия «ключевых клеток», определения рН содержимого влагалища и аминовый тест.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

К концу курса лечения пациенток с БВ, участвующих в исследовании, клиническое выздоровление по критериям Амсела наступило у 18 (90%) из 20 женщин основной группы и у 15 (75%) женщин группы сравнения (рисунок).

У большинства женщин обеих групп выделения из влагалища приобрели нормальный характер, исчезли «ключевые клетки» в контрольном мазке, снизилось рН до нормальных значений (3,7–4,4) и стал отрицательным аминовый тест (табл. 1). Вместе с тем сравнительный анализ клинико-лабораторной эффективности терапии БВ в исследуемых группах пациентов показал, что несмотря на то что в состав препаратов Вагиклин и Далацин Ц входит базовый антибиотик клондамицин, успешность лечения БВ препаратом Вагиклин была несколько выше, чем препаратом Далацин Ц. Так, в основной группе «ключевые клетки» после курса лечения выявляли на 25% реже, чем в группе сравнения, а частота случаев нормализации рН влагалища была на 25% выше, что можно объяснить синергичным антианаэробным влиянием клондамицина



Оценка клинической эффективности терапии БВ препаратами Вагиклин и Далацин Ц

Таблица 1

Клинико-лабораторная оценка эффективности препаратов Вагиклин и Далацин Ц в лечении БВ

Критерии Амсела	Группы (n, %)	
	Основная	Сравнения
Выделения из влагалища:		
• обильные	2 (10)	5 (25)
• умеренные	18 (90)	15 (75)
Аминовый тест:		
• отрицательный	19 (95)	19 (95)
• положительный	1 (5)	1 (5)
рН влагалища:		
• менее 4,4	18 (90)	15 (75)
• 4,5–5,0	1 (5%)	2 (10)
• более 5,0	1 (5%)	3 (15)
"Ключевые клетки" в мазке:		
• отсутствуют	19 (95)	14 (70)
• единичные	1 (5)	5 (25)
• значительно	0 (0)	1 (5)

Таблица 2

Клинико-лабораторная оценка эффективности препаратов Вагиклин и Далацин Ц в профилактике вагинального кандидоза при терапии БВ

Признаки кандидозной инфекции	Группы (n, %)	
	Основная	Сравнения
Споры гриба	3 (15)	6 (30)
Мицелии гриба	0	7 (35)
Клинические признаки кандидозного вагинита	0	4 (20)

и клотримазола, который также обладает высокой активностью в отношении возбудителей БВ *Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides spp.* и др.

Особо обращает внимание, что при бактериологическом мониторинге после лечения у женщин группы сравнения довольно часто обнаруживались признаки кандидозной контаминации в виде мицелия гриба – в 7 (35%) случаях и кандидозного вагинита – в 4 (20%). В то же время в основной группе женщин, у которых использовали в терапии комплексный препарат Вагиклин, признаков кандидозной мицелиальной инвазии и манифестированного кандидоза практически не встречалось, что, очевидно, связано с наличием в составе препарата активного антимикотика (табл. 2).

Препарат Вагиклин хорошо переносился больными, при проведении клинического исследования не было отмечено индивидуальной непереносимости и токсических эффектов. Клинически значимых побочных эффектов лечения у пациентов исследуемой группы в период проведения исследования не было зарегистрировано.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Вальшев А.В., Елагина Н.Н., Бухарин О.В. Анаэробная микрофлора женского репродуктивного тракта // Журн. микробиологии. – 2001. – № 4. – С. 78–84.
2. Інфекції, що передаються статевим шляхом /Клінічний протокол затверджений Наказом МОЗ України № 582

від 15.12.2003.

3. Кира Е.Ф. Бактериальный вагиноз. – Санкт-Петербург, 2001. – 364 с.

4. Современные вопросы инфектологии в акушерстве и гинекологии. Под редакцией В.К. Чайки. – Донецк, 2000.

5. Тихомиров А.Л., Юдаев В.Н., Лубнин Д.М. Современный алгоритм те-

рапии заболеваний половой системы. – РМЖ. – 2003. – Т. 11, № 2. – С. 2–4.

6. Тютюнник В.Л. Патогенез, диагностика и методы лечения бактериального вагиноза // Фарматека. – 2005. – № 2 (98). – С. 20–24.

7. Pennenoa G, Yoly-Guillou M.L., et all.

Treatment of genital infections in gynecology. Gynecolo. Obstet Fertil 2002;30;744–746.

8. Thomason J.L., Gelbard S.M., Scaglione N.J. Bacterial vaginosis: current review with indications for asymptomatic therapy. // Amer J Obstet Gynecol. 2001, 165 (4): 1210–1217.

ВЫВОДЫ

Комплексный препарат Вагиклин является эффективным средством, которое быстро приводит к клиническому и лабораторному выздоровлению пациентов с бактериальным вагинозом, способствует эффективной профилактике кандидозной инфекции, а дозировка и форма выпуска препарата делают его оптимально удобным для использования в амбулаторных условиях.

Диагностика нарушений нейрогуморальных механизмов регуляции кровообращения как причины развития сердечной недостаточности у беременных с легочной гипертензией и врожденной патологией сердца и сосудов

Ю.В. Давыдова, А.Ю. Лиманская, И.С. Лукьянова, А.А. Огородник
ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

В статье приведено исследование, основной целью которого является оценка прогностического значения базовых и последующих уровней BNP у беременных с легочной гипертензией и врожденными пороками сердца в зависимости от клинических и эхокардиографических показателей. Выявлено, что BNP является ранним маркером, надежным скрининговым тестом для диагностики сердечной недостаточности у пациентов с незначительным количеством симптомов, отражает величину индивидуального кардиоваскулярного риска, определяет прогноз течения заболевания и может быть использован для подбора и мониторинга эффективности проводимой терапии. **Ключевые слова:** беременность, сердечная недостаточность, легочная гипертензия, врожденные пороки сердца, BNP.

В патогенезе сердечной недостаточности (СН) важное место занимают нарушения нейрогуморальных механизмов регуляции кровообращения. Одним из важнейших патогенетических механизмов СН является нарушение насосной функции сердца, вызывающее активацию ряда нейрогуморальных систем, среди которых особое значение придается симпатико-адреналовой, ренин-ангиотензиновой системам, альдостерону, вазопрессину и натрийуретическим пептидам [1, 4, 9]. Основные нейрогуморальные медиаторы при СН делят на вазодилатирующие: оксид азота, натрийуретические пептиды, простагландины, адrenomедуллин, и вазоконстрикторные: ангиотензин II, альдостерон, адреналин, вазопрессин, эндотелин-1.

Высвобождение BNP происходит в ответ на растяжение стенки миокарда и повышение внутриполостного давления в желудочках.

При сердечно-сосудистой патологии натрийуретические пептиды отражают сократительную функцию сердца, поэтому они стали широко использоваться в диагностике сердечно-сосудистой патологии и особенно СН. BNP достаточно удобен в практическом применении, анализ крови может быть взят в любое время дня, а сам пептид стабилен в плазме более суток [9].

Наряду с диагностической и прогностической ролью определение BNP в плазме крови может быть использовано также в качестве мониторинга проводимой терапии, особенно у больных с тяжелой СН. Как свидетельствуют результаты исследований, отсутствие динамики концентрации BNP в плазме крови или ее повышение даже на фоне клинических признаков улучшения при лечении СН является неблагоприятным прогностическим признаком в плане развития повторной сердечной декомпенсации или летального исхода. В такой ситуации повторное динамическое определение уровня BNP в плазме крови позволяет выделить пациентов повышенного риска для более интенсивного наблюдения и дальнейшей оптимизации терапии [4, 5, 8].

Таким образом, определение BNP позволяет проводить эффективный скрининг среди ранее не леченных больных, у которых имеется подозрение на наличие дисфункции левого желудочка (ЛЖ). Обнаружено, что по уровню BNP можно дифференцировать от здоровых лиц больных с легкой дисфункцией ЛЖ. У пациентов с изолированной диастолической дисфункцией уровень BNP в плазме крови достоверно повышен пропорционально степени тяжести диастолической дисфункции. В соответствии с уровнями NUP можно проводить дифференциальную диагностику сложных форм СН (диастолической, асимптоматической), точно оценивать выраженность дисфункции ЛЖ, определять показания к терапии СН, контролировать ее эффективность и оценивать долгосрочный прогноз, включая вероятность внезапной смерти или пересадки сердца. По динамике концентрации BNP можно судить об эффективности проводимой терапии и титровать дозу препаратов [2, 3, 7].

Цель исследования: оценить прогностическое значение базовых и последующих уровней BNP у беременных с легочной гипертензией в зависимости от клинических и эхокардиографических показателей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 36 беременных с врожденной патологией сердечно-сосудистой системы, из них 8 беременных с неоперированными врожденными пороками сердца в стадии комплекса Эйзенменгера, 3 беременные с эссенциальной легочной гипертензией, 14 беременных, оперированных по поводу резидуальной легочной гипертензии, 11 беременных с неоперированными врожденными пороками сердца и умеренной легочной гипертензией (см. дополнение 1, дополнение 2). Всем беременным, кроме общеклинических исследований, проводили дополнительные тесты: оценка одышки по Боргу, тест 6-минутной ходьбы, определение уровня BNP в динамике беременности, исследование внутрисердечной гемодинамики методом эхокардиографии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основные данные анамнеза и клиничко-статистические показатели представлены в табл. 1.

У больных с СН результаты пробы с 6-минутной ходьбой (6-МХ) коррелируют с функциональным классом СН и параметрами потребления кислорода (табл. 2).

Дистанция в тесте 6-МХ обратно коррелирует с функциональным классом. Снижение насыщения кислородом артериальной крови более чем на 10% во время теста 6-МХ свидетельствует о повышенном риске летальности.

Таблица 1

Данные клинико-статистического обследования беременных

Показатель	Значение
Средний возраст беременных на момент включения в исследование	25,5±1,8 года
Первородящие	28/36 (77,8%)
Средний гестационный возраст включения в исследование (нед)	14,5±8 дней
Указание на тяжелое «сердечное событие» в анамнезе (СН, аритмия)	22/36 (61,1%)
NYHA I	10 беременных
NYHA II	15 беременных
NYHA II–III	11 беременных
Оперированные пороки сердца (тетрада Фалло, патология клапана легочной артерии)	14 беременных

Таблица 2

Результаты теста 6-минутной ходьбы у беременных с СН и легочной гипертензией

Показатель	NYHA I (10 человек)	NYHA II (15 человек)	NYHA III (11 человек)
Пройденная дистанция, м	510,3±24,8	358,4±26,3*	198±19,3**
ЧСС до пробы, в 1 мин	79,1±3,2	76,4±4,3	93,9±3,8**
ЧСС после пробы, в 1 мин	84,1±3,2	93,4±2,3	99,4±3,1**
Масса тела	84,2±3,5	79,3±4,5	78,2±4,1
BNP	61,5±4,5	134,8±5,5	212,8±6,2
Потребление кислорода (VO2 max), мл/(кг × мин)	19,1±0,5	16,3±1,1	12,4±1,8**

Примечания: * – достоверность показателей в сравнении NYHA I и NYHA II (P<0,01); ** – достоверность показателей в сравнении NYHA II и NYHA III (P<0,01).

Дистанция в тесте 6-МХ является первичной конечной точкой в большинстве многоцентровых исследований у больных с легочной гипертензией.

Объективная оценка функциональной способности больных с легочной гипертензией необходима для оценки тяжести последней и динамики клинического состояния на фоне проводимой терапии.

Показатели пройденной дистанции соответствовали разработанным критериям. Средний показатель пройденной дистанции у 10 беременных составлял 510,3±24,8 м, что соответствовало функциональному классу (ФК) NYHA I, у 15 пациентов (NYHA II) – 358,4±26,3 м, у 11 беременных (NYHA III) – 198±19,3 м. Отмечалась достоверная разница пройденной дистанции между I и II, II и III ФК. Так, отмечается увеличение дистанции на 70% при сравнении показателей NYHA I и II и на 55% при оценке данных между NYHA II и III. При NYHA II и NYHA III наблюдался достоверный прирост ЧСС (соответственно на 23,6 и 26,1%, P<0,05).

При сравнении потребления кислорода у беременных с СН отмечалось достоверное снижение показателей у пациентов в группе NYHA II и NYHA III (P<0,01).

В настоящее время BNP становится во всем мире стандартом ранней диагностики СН. По рекомендациям Европейского общества кардиологов по диагностике и лечению СН (2014) определение содержания натрийуретического гормона проводят в

следующих ситуациях: скрининговые исследования с целью выявления пациентов с высокой вероятностью наличия СН, диагностика ранних стадий СН, оценка эффективности проводимой терапии у больных с СН, оценка прогноза течения заболевания у пациентов с СН [9].

Уровни BNP имели обратную корреляцию с показателями 6-минутной ходьбы (r=-0,66; p<0,01) и положительную корреляцию с классом ВОЗ (см. дополнение 3) (r=0,64; p<0,001). Кроме того, выявлена прямая корреляция между уровнем BNP (табл. 3) и показателями давления в легочной артерии (r=0,76; p<0,01), а также обратная корреляция между уровнем BNP и сердечным индексом (r=-0,45; p<0,05).

Согласно рекомендациям украинских кардиологов, в случае клинического подозрения на возникновение СН, остро развившейся симптоматики, патологической графики ЭКГ, наличия показателя BNP≥100 пкг/мл и данных ЭхоКГ возможно формулировать диагноз СН и проводить ориентировочную оценку прогноза. При отсутствии острой ситуации и показателя BNP≥35 пкг/мл, наличии клинических признаков СН, возможно формулировать диагноз последней.

Следует отметить, что приведенные выше значения BNP установлены для общепопуляционного контингента. В доступной литературе до сих пор отсутствуют общепринятые референтные значения BNP у беременных.

Таблица 3

Показатели внутрисердечной гемодинамики и уровня BNP в зависимости в тяжести СН

Показатель	NYHA I-II, n=25	NYHA >II, n=11	Здоровые беременные, n=40	P
Сердечный индекс, л/мин/м ²	2,8±0,03	1,8±0,04	3,4±0,12	
Индекс ударного объема, мл/м ²	36,3±3,6	23,1±2,2	40±3,8	<0,05
ФВ ЛЖ (%)	72,4±1,21	52,7±4,13	70±3,6	<0,05
Систолическая дисфункция ЛЖ, %	10	40	0	<0,05
ДЛА, мм рт.ст.	35,4±3,1	51,1±4,8	17,2±3,1	<0,05
TAPSE, мм	15,4±1,23	13,1±1,08	19,1±2,01	
BNP, пг/мл	95,4±3,5	212,8±6,2	24,3±2,1	<0,01

Модифицированная классификация материнского сердечно-сосудистого риска: применение

Класс, ВОЗ	Заболевания
Класс 1	<p>Неосложненное течение, умеренный или средний:</p> <ul style="list-style-type: none"> • стеноз легочной артерии • септальный порок желудочков • открытый артериальный проток • пролапс митрального клапана с небольшой митральной регургитацией <p>Пациентки с удовлетворительным эффектом оперативного лечения следующих пороков:</p> <ul style="list-style-type: none"> • дефект межпредсердной перегородки • дефект межжелудочковой перегородки • открытый артериальный проток • общий аномальный дренаж легочных вен <p>Изолированные желудочковые экстрасистолы и эктопические очаги предсердий</p>
Класс 2–3 относительно благополучные и неосложненные	<p>Неоперированный порок межпредсердной перегородки Оперированная тетрада Фалло Большинство аритмий</p>
Класс 2–3 зависит от индивидуальных условий	<p>Гипертрофическая кардиомиопатия Синдром Марфана без дилатации аорты Пересадка сердца Умеренное повреждение левого желудочка Порок клапана сердца, не рассматриваемый в классе 4</p>
Класс 3	<p>Механический протез Системный правый желудочек (корригированная транспозиция магистральных сосудов, простая транспозиция после операции Маастард или Сеннинга) После операции Фонтейна Синие (цианотичные) пороки сердца Систолическая патология сердца Другие сложные врожденные пороки сердца</p>
Класс 4	<p>Легочная гипертензия любой этиологии Тяжелая системная дисфункция желудочка NYHA III-IV или фракция выброса левого желудочка <30% Предыдущая перипортальная кардиомиопатия с любым повреждением функции левого желудочка Тяжелая обструкция левого желудочка Синдром Марфана с дилатацией аорты >40%</p>

ВЫВОДЫ

Разработка надежных и простых критериев мониторинга терапии сердечной недостаточности (СН) была и остается актуальной задачей современной кардиологии. Динамика клинических симптомов — основной ориентир для большинства врачей. Неинвазивные гемодинамические параметры (фракция выброса левого желудочка (ЛЖ), размеры полостей сердца) далеко не всегда коррелируют с симптоматикой СН. Таким образом, BNP является ранним маркером, надежным скрининговым тестом для диагностики СН у малосимптомных пациентов, отражает величину индивидуального сердечно-сосудистого риска, прогноз течения заболевания и может быть использован для подбора и мониторинга эффективности проводимой терапии.

Дополнение 1

Необходимо отметить, что во время III Всемирного симпозиума по легочной артериальной гипертензии, проведенного в 2003 г. в г. Венеции (Италия), была оценена «Эвианская классификация» и предложены некоторые изменения.

Так, при сохранении основной идеи и структуры «Эвианской классификации» был предложен ряд изменений, основными из которых явились отказ от термина «первичная легочная гипертензия» и замена его термином «идиопатическая легочная артериальная гипертензия», пересмотр места легочной вено-окклюзивной болезни (ЛВОБ) и легочного капиллярного гемангиоматоза (ЛКГ) в классификации, пересмотр факторов риска и состояний, связанных с легочной артериальной гипертензией (ЛАГ), а также усовершенствование классификации врожденных системно-легочных шунтов.

Клиническая классификация легочной гипертензии – г. Венеция, 2003 г.

1. Легочная артериальная гипертензия (ЛАГ)
 - 1.1. Идиопатическая (ИЛАГ)
 - 1.2. Семейная (СЛАГ)
 - 1.3. Ассоциированная (АЛАГ) – связанная с:
 - 1.3.1. заболеваниями соединительной ткани
 - 1.3.2. врожденными шунтами между системными и легочными сосудами
 - 1.3.3. портальной гипертензией
 - 1.3.4. ВИЧ-инфекцией
 - 1.3.5. лекарствами и токсинами
 - 1.3.6. другими состояниями (патология щитовидной железы, заболевания, связанные с нарушением обмена гликогена, болезнь Гоше, наследственная геморрагическая телеангиэктазия, гемоглобинопатии, миелолифферативные заболевания, спленэктомия)
 - 1.4. Связанная со значительными изменениями вен или капилляров:
 - 1.4.1. легочная вено-окклюзивная болезнь (ЛВОБ)
 - 1.4.2. легочный капиллярный гемангиоматоз (ЛКГ)
 - 1.5. персистирующая легочная гипертензия новорожденных (ПЛГН)
2. Легочная гипертензия, связанная с патологией левого желудочка
 - 2.1. Заболевания левого предсердия или левого желудочка
 - 2.2. Патология клапанного аппарата левых отделов сердца
 - 2.3. Легочная гипертензия, связанная с легочной респираторной патологией и / или гипоксией
 - 3.1. Хроническая обструктивная болезнь легких
 - 3.2. Интерстициальные заболевания легких
 - 3.3. Нарушения дыхания во время сна
 - 3.4. Альвеолярная гиповентиляция
 - 3.5. Хроническое пребывание на больших высотах

- 3.6. Патология развития
4. Легочная гипертензия, обусловленная хроническим тромботическим и / или эмболическим заболеванием
- 4.1. Тромбоэмболическая обструкция проксимальных легочных артерий
- 4.2. Тромбоэмболическая обструкция дистальных легочных артерий
- 4.3. Нетромботическая легочная эмболия (опухолевая, паразитарная, инородным телом)
5. Смешанные причины
- Саркоидоз, гистиоцитоз Х, лимфангиоматоз, сдавление легочных сосудов (лимфоаденопатия, опухоль, фиброзирующий медиастенит).

Дополнение 2

Классификация врожденных системно-легочных шунтов

1. Тип
- Простой
 - Дефект межпредсердной перегородки (ДМПП)
 - Дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП)

Діагностика порушень нейрогуморальних механізмів регуляції кровообігу як причини розвитку серцевої недостатності у вагітних з легеневою гіпертензією та вродженою патологією вадами серця і судин
Ю.В. Давидова, А.Ю. Лиманська, І.С. Лукьянова, А.О. Огородник, К.Г. Апрессова, О.М. Мокрик

У статті наведено дослідження, основною метою якого є оцінювання прогностичного значення базових і наступних рівнів BNP у вагітних з легеневою гіпертензією та вродженими вадами серця залежно від клінічних та ехокардіографічних показників. Виявлено, що BNP є раннім маркером, надійним скринінговим тестом для діагностики серцевої недостатності у пацієнтів з незначною кількістю симптомів, відображає величину індивідуального кардіоваскулярного ризику, визначає прогноз перебігу захворювання і може бути використаний для підбору та моніторингу ефективності проведеної терапії.

Ключові слова: вагітність, серцева недостатність, легенева гіпертензія, вроджені вади серця, BNP.

- Открытый артериальный проток
- Полный или частичный необструктивный аномальный легочный венозный возврат
- Комбинированный
- Описывается комбинация и определяется превалирующий дефект
- Комплексный
- Артериальный ствол
- Единый желудочек с необструктивным легочным током крови
- Дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородок
- 2. Размеры
 - Маленький (ДМПП ≤ 2 см и ДМЖП ≤ 1 см)
 - Большой (ДМПП > 2 см и ДМЖП > 1 см)
- 3. Связанная с шунтами экстракардиальная патология
- 4. Состояние коррекции
 - Нескорректированный
 - Частично скорректированный (возраст)
 - Скорректированный: спонтанно или хирургически (возраст)

Diagnosis of neurohormonal mechanisms of regulation of blood circulation as a cause of heart failure in pregnant women with pulmonary hypertension and congenital heart disease and blood vessels
Y.V. Davydova, A.Y. Limanskaya, I.S. Lukanov, A.A. Ogorodnik

The article shows the research, the main purpose of which is to assess the prognostic value of basic and follow-BNP levels in pregnant women with pulmonary hypertension and congenital heart disease, depending on the clinical and echocardiographic parameters. Defined that BNP is an early marker, reliable screening test for the diagnosis of heart failure in patients with insignificant symptoms, reflects the value of the individual cardiovascular risk, determines the prognosis of the disease and can be used for the selection and monitoring the effectiveness of the therapy.

Key words: pregnancy, heart failure, pulmonary hypertension, congenital heart disease, BNP.

Сведения об авторах

Давыдова Юлия Владимировна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8. E-mail: juliadavyd@mail.ru

Лиманская Алиса Юрьевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

Лукьянова Ирина Сергеевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

Огородник Артем Александрович – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

Апрессова Карина Грантовна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

Мокрик Александра Николаевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Carvalho J: Cardiovascular disease in the pregnant patient, Textbook of Obstetric Anesthesia. Edited by Birnbach DJ, Gatt SP, Datta S. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000, pp 553–64.
2. Cheek TG, Gutsche BB: Maternal physiologic alteration during pregnancy, Snider and Levinson's Anesthesia for Obstetrics. Edited by Hugues SC, Levinson G, Rosen MA. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001, pp 3–18.
3. Diller G.P., Dimopoulos K., Okonko D., Li W., Babu-Narayan S.V., et al. Exercise intolerance in adult congenital heart disease: comparative severity, correlates, and prognostic implication. // Circulation 2005; 112:828–83.
4. Fisher C., Berry C., Blue L., Morton J.J., McMurray J. N-terminal pro B type natriuretic peptide, but not the new putative cardiac hormone relaxin, predicts prognosis in patients with chronic heart failure //Heart200389879881
5. Hameed A.B., Chan K., Ghamsary M., Elkayam U. Longitudinal changes in the B-type natriuretic peptide levels in normal pregnancy and postpartum. //Clin Cardiol. 2009 Aug;32(8):E60-2. doi: 10.1002/clc.20391.
6. Khairy P., Ionescu-Iltu R., Mackie A.S., Abrahamowicz M., Pilote L., Marelli A.J. Changing mortality in congenital heart disease. // J Am Coll Cardiol 2010;56:1149–1157.
7. Rasiah S.V., Publicover M., Ewer A.K., Khan K.S., Kilby M.D., Zamora J. Systematic review of the accuracy of first-trimester ultrasound examination for detecting major congenital heart disease. // Ultrasound Obstet Gynecol 2006;28:110–116.
8. Regitz-Zagrosek V., Gohlke-Barwolf C., Geibel-Zehender A., Haas W., Kruck L., Nienaber C. Heart diseases in pregnancy. //Clin Res Cardiol 2008;97:630–665.
9. Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure //Endocr. Rev.200324341356.

Статья поступила в редакцию 09.02.2015

Прогнозування невиношування вагітності при поєднанні генетично детермінованої тромбофілії й антифосфоліпідного синдрому

І.Б. Венцківська, О.М. Проценко, О.С. Загородня

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця

У роботі продемонстровано результати клініко-генетичної характеристики жінок з невиношуванням вагітності і різним числом мимовільних викиднів. Наведено дані щодо структури генетично детермінованої тромбофілії в поєднанні з антифосфоліпідним синдромом. Визначений ризик подальших репродуктивних втрат у жінок з поліморфізмом генів MTHFR C677T, FV (Leiden) G1691A, FII G20210A і PAI-1 675 5G/4G і антифосфоліпідним синдромом.

Ключові слова: тромбофілія, невиношування вагітності, антифосфоліпідний синдром, поліморфізм генів MTHFR C677T, FV (Leiden) G1691A, FII G20210A і PAI-1 675 5G/4G.

Питання невиношування вагітності (НВ) відіграють головну роль серед проблем сучасного акушерства. Майже кожна десята бажана вагітність переривається спонтанно. Максимальне число мимовільних абортів (81,1%) спостерігається у I триместрі. Етіологія до 20% повторних викиднів залишається невідомою після виключення всіх можливих причин. Дослідження останніх років демонструють, що спадкові та набуті тромбофілії матері призводять до розвитку патогенетичних механізмів цього стану [1, 2]. Тромбофілія – захворювання системи крові, що проявляється порушенням гемостазу та схильністю до тромбоутворення, яке обумовлене розладами регуляторних механізмів різних компонентів системи гемостазу; різних дефектів одного й того самого компонента і може варіювати за ступенем вираженості залежно від гетеро- чи гомозиготної форми мутації; поєднуватися з іншими генетичними чи набутими дефектами та/чи факторами ризику. НВ розглядають при цьому як мультифакторіальне захворювання – результат адитивної дії багатьох генів і зовнішніх чинників. За даними низки авторів, питома вага основних спадкових тромбофілій у структурі причин НВ складає 30–55% і є істотним несприятливим фактором для якості життя жінки, репродуктивних втрат, а також тромботичних ускладнень [3]. У структурі генетично детермінованих форм тромбофілії преvalюють такі: поліморфізм генів ферментів фолатного циклу (5,10-метилтетрагідрофолатредуктази MTHFR C677T); системи згортання крові (мутація генів протромбіну FII G20210A, фактора V FV (Leiden) G1691A); системи фібринолізу (поліморфізм гена інгібітора активатора плазміногену I PAI-1 675 5G/4G).

MTHFR – це фермент фолатного циклу, що відновлює 5,10-метилтетрагідрофолат до 5-метилтетрагідрофолату. Останній є донором метильних груп і основним джерелом тетрагідрофолату, похідни якого у свою чергу є специфічними коферментами в синтезі метіоніну з гомоцистеїну. Носійство алейла 677T призводить до термолабільності фермента і зниження його активності приблизно до 35% від середнього значення. У результаті підвищується рівень гомоцистеїну. Патогенетичні механізми розвитку ускладнень при гіпергомоцистеїнемії такі: пошкодження та активація ендотелію судин; мікротромбоутворення і розлади циркуляції, що призводять до порушення інвазії трофобласта, плацентарної і фетоплацентарного кровотоку [4]. Нині гіпергомоцистеїнемію розглядають як один з етіологічних чинників антифосфоліпідного синдрому (АФС).

Інгібітор активатора плазміногену 1 (PAI-1) є ключовою ланкою фібринолітичної системи. Поліморфізмом гена PAI-1 675 5G/4G (у більшості випадків гомозиготні форми) спричинює підвищення концентрації PAI-1 в крові і пригнічення фібринолізу, що, як відомо, порушує імплантацію бластоцисти і формування системи мати-плацента-плід, що, з одного боку, є причиною безпліддя і ранніх преємбріонічних і ембріонічних втрат, а з іншого – призводить до плацентарних аномалій і складає патогенетичний механізм акушерських ускладнень – мимовільних викиднів (в ранні та пізні терміни), антенатальної загибелі плода [3, 6].

Однією з мутацій, асоційованих з тромбофіліями, що найчастіше зустрічається в європейській популяції, є мутація FV Leiden. Цей поліморфізм виражається заміною нуклеотиду в положенні 1691 за аденіну на тимін, що у свою чергу супроводжується заміною залишку аргініну на гліцин в поліпептидному ланцюгу фактора V в положенні 506. Наслідком мутації FV Leiden стає порушення функціонування протеїну С як найважливішого представника природного антикоагулянтного механізму. Наявність цієї мутації підвищує ризик розвитку цілої низки ускладнень вагітності: невиношування вагітності (ризик підвищується в 3 рази), затримки росту плода, гестозу, фетоплацентарної недостатності. Протромбін (коагуляційний фактор II або F2) синтезується у печінці за участі вітаміну K і є одним з головних компонентів системи згортання крові. Мутація гена протромбіну G20210A характеризується заміною нуклеотиду гуаніну на нуклеотид аденін у позиції 20210. У ході ферментативного розщеплення протромбіну утворюється тромбін. При поліморфізмі гена рівень протромбіну в плазмі крові може бути підвищеним на 30% за рахунок більш стабільної мутантної матричної РНК, що провокує появу надмірної кількості фібринових згустків та підвищує ризик розвитку венозних тромбозів і призводить до втрат плода переважно у I триместрі. За даними літератури, гетерозиготне носійство мутації F2 G20210A асоціюється з порушеннями плацентарної та зростанням ризику НВ до 12 разів та є фактором ризику викиднів на ранніх термінах вагітності [5].

Наявність генетичної схильності до тромбофілії корелює з розвитком АФС, за даними N. Mtiraoi та співавторів (2005), в 69,6% випадків. АФС відноситься до групи набутих автоімунних або гіпокоагуляційних тромбофілій. В основі АФС лежить розвиток автоімунної реакції до фосфоліпідних детермінантів, присутніх на мембранах більшості клітин (тромбоцитів, ендотеліоцитів, клітин нервової тканини) та циркуляції антитіл до них – антифосфоліпідних антитіл (АФА). АФА можуть порушувати

Частота різноманітності поліморфізму генів MTHFR C677T, FV (Leiden) G1691A, FII G20210A і PAI-1 675 5G/4G

Гени	Контрольна група, n=37		Основна група, n=84			
	Абс. число	%	Абс. число	%	Із них поєднання з АФС	
					Абс. число	%
MTHFR C677T C/C	30	81,1	28	33,3*	-	-
MTHFR C677T C/T	5	13,5	43	51,2*	10	23,3
MTHFR C677T T/T	2	5,4	13	15,*	5	38,5
PAI-1 -675 5G/4G 5G/5G	28	75,7	46	54,8*	-	-
PAI-1 -675 5G/4G 5G/4G	7	18,9	21	25,0*	4	19,0
PAI-1 -675 5G/4G 4G/4G	2	5,4	17	20,2*	7	41,2
FV G1691A G/G	36	97,3	68	81,0*	-	-
FV G1691A G/A	1	2,7	12	14,3*	4	33,3
FV G1691A A/A	-	-	4	4,8*	3	75,0
F II G20210A G/G	36	97,3	77	91,7*	-	-
F II G20210A G/A	1	2,7	7	8,3*	2	28,6
F II G20210A A/A	-	-	-	-	-	-

Примітки: *Достовірні відмінності в порівнянні з контролем $p < 0,05$.

імплантацію бластоцисти, інвазію трофобласта у децидуальну оболонку, роблячи її неглибокою, порушуючи плацентацию. Одним з наслідків зниження глибини інвазії трофобласта є ранні преємбріонічні втрати, які в пацієнток з неплідністю часто маскуються нерегулярним менструальним циклом. Недостатній синтез прогестерону при АФС є результатом пригнічення продукції хоріонічного гонадотропіну АФА. АФС переважно розвивається на певному генетичному фоні, наприклад, за наявності спадкових тромбофілічних чинників, особливо при комбінації кількох. На тлі поєднання АФС і генетичної тромбофілії вагітність має ускладнений перебіг, тобто АФС має синергичний ефект з генетично зумовленими тромбофіліями відносно розвитку акушерської патології, при цьому спостерігаються [8, 9]: дефекти імплантації (зумовлені плодовим яйцем і/або материнським організмом), які в I триместрі призводять до ранніх викиднів, невдач екстракорпорального запліднення, вагітності, яка не розвивається; дефекти інвазії трофобласта і плацентации, які в II триместрі призводять до пізніх викиднів, вагітності, яка не розвивається, симетричної затримки внутрішньоутробного розвитку плода, гестозу; тромбоз матково-плацентарних судин і зниження перфузії плаценти, при цьому у III триместрі можуть спостерігатися симетрична затримка внутрішньоутробного розвитку плода.

Таким чином, відкриття АФС і низки досить поширених генетичних форм тромбофілії сприяло появі нових поглядів на причини і патогенез репродуктивних втрат. У наш час фахівці розглядають тромбофілію як інтегральний етіопатогенетичний чинник широкого спектра ускладнень в акушерсько-гінекологічній практиці. Тромботичні тенденції порушують процес імплантації, інвазії трофобласта і подальше функціонування плаценти, що дозволяє розглядати тромбофілію як причину НВ.

Мета дослідження: зниження частоти невиношування вагітності шляхом вивчення і прогнозування впливу генетично детермінованих тромбофілій у поєднанні з АФС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Робота виконана на кафедрі акушерства і гінекології № 1 НМУ ім. О.О. Богомольця на базі гінекологічного відділення Перинатального центру м. Києва. Нами було обстежено 280 жінок, з них 256 з НВ, з числа яких у 84 (32,8%) було виявлено наявність спадкової мутації: вони склали основну

групу обстежених жінок. Залежності від форм НВ пацієнток основної групи були розділені на: I група – 39 пацієнток із 1 викиднем, II група – 45 пацієнток з 2 і більше викиднями в анамнезі. Контрольну групу склали 37 вагітних з фізіологічним перебігом вагітності. Усі жінки проходили комплексне обстеження, що включало: клінічні методи дослідження, лабораторні: молекулярно-генетичне тестування мутації генів MTHFR C677T, FV (Leiden) G1691A, FII G20210A і PAI-1 675 5G/4G, визначення АФА (антикардіоліпінові і антитіла до вовчакового антикоагулянта), антитіл до хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ), прогестерону. Кількісне визначення антитіл класу IgG та IgM до β_2 -глікопротеїну – 1 і кардіоліпіну здійснювали методом непрямого твердофазного аналізу (ELISA). Дослідження поліморфізму генів проводили методом полімеразної ланцюгової реакції. Для проведення молекулярно-генетичного тестування геному ДНК із лейкоцитів зразків периферійної крові виділяли за стандартною методикою. На подальших етапах дослідження проводили ампліфікацію послідовностей ДНК in vitro. Ідентифікацію алельних варіантів проводили за наявності сайту впізнавання для відповідної рестрикувальної ендонуклеази за допомогою електрофорезу в агарозному гелі.

Статистичне оброблення результатів проводили з використанням статистичних пакетів IBM SPSSStatistics (ver. 21) та статистичного середовища R (ver. 3.1). При порівнянні частот генотипів використовували стандартний критерій χ^2 на рівні статистичної значущості $p < 0,05$ та застосовували точний критерій Фішера. Величину ефекту визначали за величиною співвідношення шансів (OR, 95% довірчий інтервал). Найкращу генетичну модель вибирали за інформаційним критерієм Айкайке. При найменшому значенні цього інформаційного критерію генетична модель вважалася найкращою.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При проведенні молекулярно-генетичного тестування встановлено, що серед жінок з НВ найбільш часто зустрічалася мутація MTHFR C677T – 32 осіб (38,1%) і комбінації мутацій у 28 (33,3%). Поліморфізм гена PAI-1 675 5G/4G виявлений у 16 (19,0%), FV (Leiden) G1681A – у 7 (8,3%), FII G20210A – у 1 (1,2%) жінки. Нами був проведений порівняльний аналіз частот алелів і генотипів між пацієнтками з різним

Відомості про поєднання спадкових дефектів гемостазу із АФС

Вид тромбофілії	I група, n = 39				II група, n=45			
	Абс. число	%	Поєднання із АФС		Абс. число	%	Поєднання із АФС	
			Абс. число	%			Абс. число	%
Мутація гена MTHFR C677T	14	35,9	6	42,9	18	40,0	5	27,8
Мутація гена PAI-1 675 5G/4G	7	17,9	2	28,6	9	20,0	4	44,4
Мутація гена FV (Leiden) G1691A	3	7,7	1	33,3	4	8,9	1	25,0
Мутація гена F II G20210A	-	-	-	-	1	2,2	1	100,0
Поєднані мутації	15	38,5	3	20,0	13	28,9	5	38,5

формами НВ і контрольною групою, який виявив наступні статистично значущі відмінності (табл. 1). У жінок основної групи гетерозиготний генотип MTHFR C677T (51,2%) зустрічався частіше порівняно з контрольною групою (13,5%), а частка гомозиготних носіїв мутації гена MTHFR C677T була втричі більшою за показник контрольної групи (5,4%). Слід зазначити, що серед жінок I групи генотип MTHFR C677T T/T (17,9%) зустрічався частіше порівняно з II групою (13,3%). Частка поліморфного алеля T з найбільш високою частотою діагностувалася в групі II (38,9%), що майже вчетверо більше порівняно з контрольною групою (12,2%, $p < 0,05$). Виявлено зниження частки нормального генотипу 5G/5G гена PAI-1 675 5G/4G у жінок як з I, так із II і більше викиднями в анамнезі (54,8%), порівняно з контрольною групою (75,7%, $p < 0,05$), а частка гетеро- та гомозиготних носіїв генотипів відповідно була більшою (25,0% і 20,2%, проти 18,9% і 5,4%). У групі жінок з НВ виявлено вищу частоту гетеро- і гомозиготної мутації FV (Leiden) G1691A (12,8%, 2,6%) у порівнянні з даними контрольної групи (2,7%, 0%). Середня частота гетеро- і гомозиготних носіїв мутації FV (Leiden) G1691A серед жінок із ЗНВ становить 15,6% і 6,7% відповідно, що дещо більше порівняно з I групою і майже в'ятеро перевищує аналогічні показники групи контролю. Частка поліморфного алеля A даного гена найбільша в групі жінок із ЗНВ (14,4%).

Позитивні тести на ВА і АФА в поєднанні з клініко-анамнестичними даними дозволили діагностувати у даній групі обстежених АФС. У ході проведених досліджень виявлена висока частота пацієнок (27 – 32,1%) з наявністю АФА в крові в кожній групі, але найбільш високий рівень відзначений у жінок із ЗНВ (16 – 59,3%) (табл. 2).

Середній вік даного контингенту жінок склав $26,1 \pm 2,9$ року в I групі і $30,9 \pm 2,1$ року в II групі.

При аналізі генеалогічних даних жінок з різним числом викиднів в АФС майже у 30% (8 осіб) відзначався обтяженим сімейним анамнезом: наявність спонтанних абортів, безпліддя, вроджені вади розвитку, мертвонародження серед родичів I ступеня споріднення.

Серед 84 жінок майже у кожній третій пацієнтки (27,4%) в анамнезі відзначалися різні тромбоемболічні ускладнення: тромбоз глибоких вен нижньої кінцівки і діагностована у 8 тиж вагітність, що не розвивається; тромбофлебіт глибоких вен гомілки на тлі застосування КОК протягом 2 міс; неодноразові гострі тромбози і тромбофлебіти глибоких вен гомілки з 16-річного віку і з рецидивами в 3 з 8 вагітностей; ілеофеморальний тромбоз лівої ноги, який розвинувся на фоні застосування КОК і ускладнився тромбоемболією дрібних гілок легеневої артерії і нижньочастковою постінфарктною пневмонією; ілеофеморальний тромбоз лівої ноги в 17 тиж вагітності з установкою қава-фільтра; ілеофеморальний тромбоз, який розвинувся в 18 тиж вагітності; тромбоз лівої ноги після апендектомії. Майже вдвічі частіше серед цих жінок зустрічався гомозиготний генотип. Слід зазначити, що у цих жінок мало місце поєднання спадкових мутацій генів гемостазу і АФС.

При проведенні аналізу екстрагенітальної патології в групах обстежених встановлено, що найбільш широко була представлена серцево-судинна патологія, яка мала місце у 15,6% жінок I групи і 33,3% II групи. Серед якої поширеними виявилися вегетосудинна дистонія за гіпертонічним типом і варикозна хвороба. Висока частота даної патології серед жінок II групи можна пояснити їх віковою категорією – жінки старшого репродуктивного віку склали абсолютну більшість (27 – 60,0%). Автоімунний тиреоїдит статистично значуще частіше зустрічався в I групі порівняно з контрольною групою (12,8% і 0% відповідно).

Знаковим виявилось те, що у 66,7% жінок із підтвердженим АФС були присутні антитіла до ХГЛ і прогестерону, що свідчить про аутоимунізацію. Наші дані дозволяють відзначити роль імунологічних факторів у патології НВ, не тільки при повторних викиднях, а й з єдиним викиднем. Це свідчить про важливість проведення додаткових обстежень в цій групі жінок.

При гемостазіологічному обстеженні встановлено, що у всіх пацієнок з гомозиготною мутацією генів MTHFR C677T, FV (Leiden) G1691A і PAI-1 675 5G/4G була виявлена активація внутрішньосудинного згортання крові. Аналіз перебігу вагітності при гетерозиготному успадкуванні спадкових мутацій гемостазу показав, що при ізольованій мутації у даній групі жінок показники гемостазу коливалися в допустимих межах, в той час як при поєднанні з АФС відбувалася активація внутрішньосудинного тромбогенезу за даними рівня молекулярних маркерів тромбофілії, причому в трьох випадках активація була вираженою.

У переважній більшості обстежених жінок як в I, так і в II групі (74,4%, 66,7%), мимовільний викидень стався в терміні вагітності до 10 тиж, у решти до 17 тиж. Привертає увагу той факт, що репродуктивні втрати у жінок з гетерозиготним станом переважно були в терміні після 10 тиж. У обстежених жінок статистично значуще частіше виявлялася загроза переривання вагітності порівняно з жінками з контрольною групою (56,4%, 57,8% і 13,5% відповідно). Слід зазначити, що ретрохоріальні/ретроамніотичні гематоми зустрічалися серед носіїв поліморфізму PAI-1 675 5G/4G (4G/4G і 5G/4G) (57,1% і 55,6%) як з одним, так і з 2 і більше викиднями, майже у 2 рази частіше (30,8% і 24,4%), ніж у жінок із поліморфізмом інших генів і в групі контролю (8,1%). ВВР діагностовані (15,4%) з групи жінок з НВ були, що достовірно частіше аналогічних показників в групі пацієнок з ЗНВ (8,9%). Звертає на себе увагу, що в групі I серед ВВР в половині випадків виявлені різні форми дефектів незарощення невральної трубки. А в II групі в 25% випадків був діагностований синдром затримки розвитку плода на ранніх термінах.

За висновками статистичного аналізу виявлено асоціації поліморфізмів генів MTHFR C677T, FV (Leiden) G1691A, FII G20210A і PAI-1 675 5G/4G із ризиком розвитку НВ. Використавши тест χ^2 -квадрат із 2 ступенями свободи нам вдалося знайти статистично значущі відмінності у розподілі ге-

нотипів в групі жінок з НВ та в групі контролю ($p < 0,05$). Проаналізувавши усі моделі успадкування, ми вибрали найкращу модель із найнижчим інформаційним критерієм Айкайке. Розрахований коефіцієнт співвідношення шансів показав підвищений ризик повторних викиднів у жінок – носіїв мутації генів MTHFR C677T (8,57; 95% ДІ: 3,51 – 23,48), FV (Leiden) G1691A (8,47; 95% ДІ: 1,63 – 35,94), PAI-1 675 5G/4G (2,11; 95% ДІ: 1,17 – 4,18).

Наявність у генотипі жінок з НВ мінорного алеля за поліморфізмами досліджених генів збільшує ризик АФС: MTHFR C677T: найкраща модель – домінантна, OR – 10,24 (1,91–190,48), $p < 0,05$, PAI-1 675 5G/4G: найкраща модель – адитивна, OR – 4,87 (2,13–13,23), $p < 0,05$, FV (Leiden) G1691A: найкраща модель – адитивна, OR – 16,83 (4,62–110,04), $p < 0,05$.

Прогнозирование невынашивания беременности при сочетании генетически детерминированной тромбофилии и антифосфолипидного синдрома
И.Б. Венцовская, О.Н. Проценко, А.С. Загородняя

В работе продемонстрированы результаты клинико-генетической характеристики женщин с невынашиванием беременности и различным числом самопроизвольных выкидышей. Приведены данные по структуре генетически детерминированной тромбофилии в сочетании с антифосфолипидным синдромом. Определен риск дальнейших репродуктивных потерь у женщин с полиморфизмом генотипов MTHFR C677T, FV (Leiden) G1691A, FII G20210A и PAI-1 675 5G / 4G и антифосфолипидным синдромом.

Ключевые слова: тромбофилия, невынашивание беременности, антифосфолипидный синдром, полиморфизм генотипов MTHFR C677T, FV (Leiden) G1691A, FII G20210A и PAI-1 675 5G/4G.

Результаты проведенного исследования позволяют с великой частью вероятности припустить, что полиморфизм гена MTHFR C677T, FV (Leiden) G1691A, FII G20210A и PAI-1 675 5G/4G роблять значний внесок у розвиток невыношування вагітності. Прогностично найбільш несприятливим є поєднання спадкових тромбофілій і АФС. Ранне (на етапі планування сім'ї) предиктивне обстеження на генетичну тромбофілію може бути корисним для виявлення групи ризику розвитку АФС і його результати можуть бути враховані при розробленні патогенетично обґрунтованих специфічних заходів профілактики і дозволять оптимізувати прекоцепційну підготовку до наступної вагітності для зниження ризику репродуктивних втрат і акушерських ускладнень.

Prediction miscarriage genetic thrombophilia determined in conjunction with the antiphospholipid syndrome
I. Ventskivska, O. Proshchenko, A. Zagrodnyia

The results of clinical characteristics and molecular genetic testing of gene polymorphism in women with different numbers of miscarriage are considered in the article. The structure of genetic thrombophilia kinds in association with the antiphospholipid syndrome. Prognostic role of gene polymorphism C677T, FV (Leiden) G1691A, FII G20210A and PAI-1 675 5G/4G and antiphospholipid syndrome on miscarriage genesis is discussed.

Key words: thrombophilia; miscarriage; antiphospholipid syndrome, gene polymorphism MTHFR C677T, FV (Leiden) G1691A, FII G20210A and PAI-1 675 5G/4G.

Сведения об авторах

Венцовская Ирина Борисовна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9

Проценко Ольга Николаевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9

Загородняя Александра Сергеевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (050) 687-32-68

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Onderoglu L., Baykal C., Al A. [et al.] (2006) High frequency of thrombophilic disorders in women with recurrent fetal miscarriage Clin. Exp. Obstet. Gynecol. – Vol. 33, N 1. – P. 50–54.
2. Айламазян Э.К., Зайнулина М.С. (2010) Наследственная тромбофилия: дифференцированный подход к оценке риска акушерских осложнений. Акушерство и гинекология. – N 3. – P. 3–9.
3. Bura-Riviere A. (2012) Thrombophilia and pregnancy. Rev. Prat. – Vol. 62, N 7. – P. 937–942.
4. Bogolub C. (2012) Elevated homocysteine consider testing for folate metabolism gene variants. Minn. Med. – Vol. 95, N 12. – P. 39–42.
5. Bradley L.A., Palomaki G.E., Bienstock J. [et al.] (2012) Can Factor V Leiden and prothrombin G20210A testing in women with recurrent pregnancy loss result in improved pregnancy outcomes?: Results from a targeted evidence-based review Genet. Med. – Vol. 14, N 1. – P. 39–50.
6. Веропотвелян П.Н. Тромбофилии и беременность / П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян, Ю.С. Погуляй // Мед. аспекты здоровья женщины. – 2011. – № 9/10. – С. 30–34.
7. Mtraoui N., L. Borgi, S. Hizem [et al.] (2005) Prevalence of antiphospholipid antibodies, factor V G1691A (Leiden) and prothrombin G20210A mutations in early and late recurrent pregnancy loss Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – Vol. 119, N 2. – P. 164–170.
8. Макацария А.Д. Антифосфолипидный синдром в акушерской практике / Под ред. А.Д. Макацария. – М.: Руссо, 2001. – 343 с.
9. Pregnancy and antiphospholipid syndrome / N. Costedoat-Chalumeau, G. Guettrot-Imbert, V. Leguern [et al.] // Rev. Med. Interne. – 2012. – Vol. 33, N 4. – P. 209–216.

Статья поступила в редакцию 07.01.2015

Клиническое значение цитокинового профиля у беременных с истмико-цервикальной недостаточностью высокого инфекционного риска

Т.Г. Романенко, Е.И. Кротик

Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, г. Киев

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о роли цитокинового статуса при оценке состояния местных факторов защиты у беременных с истмико-цервикальной недостаточностью высокого инфекционного риска. Уровень провоспалительного цитокина α -ФНО и противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и γ -ИФН в сыворотке крови и цервикальной слизи можно использовать как прогностические критерии осложнений до возникновения клинических симптомов и особенностей клинического течения беременности. Исследование этих показателей расширяет возможности выбора рациональной, патогенетически обоснованной терапии, тем самым позволяя снизить частоту развития преждевременных родов и внутриутробного инфицирования у этих беременных.

Ключевые слова: преждевременные роды, истмико-цервикальная недостаточность, внутриутробное инфицирование, цитокиновый статус, иммунный гомеостаз.

Проблема невынашивания беременности в акушерской практике длительное время не теряет своей актуальности. Преждевременные роды сопровождаются большими потерями неонатальных ресурсов, однако риск инвалидности у недоношенных детей, рожденных в срок 22–24 нед гестации, составляет 40% и уменьшает до 10% детей, родившихся в 27–28 нед гестации [1, 2]. В связи с этим в 2007 году, после перехода Украины на критерии регистрации новорожденных, рекомендованных ВОЗ, особенно остро встала проблема поиска новых методик диагностики и лечения преждевременного прерывания беременности с 22 нед беременности. Внедрение современных клинических протоколов по акушерской, гинекологической и неонатологической помощи позволило повысить уровень перинатальной помощи благодаря преимущественно пролонгированной тактике ведения преждевременных родов (при отсутствии противопоказаний), проведения профилактики и лечения синдрома дыхательных расстройств, инфекционных осложнений [2, 3].

В настоящее время существует много теорий о причинах преждевременных родов, поэтому терапия невынашивания достигает позитивного эффекта в случае патогенетического обоснования. Цервикальная недостаточность, хроническая урогенитальная инфекция, бактериальный вагиноз, многоплодная беременность – факторы, которые чаще всего обуславливают преждевременное начало родов. Невынашивание по данным причинам легко спрогнозировать и при своевременном лечении – предупредить [4–6].

Созревание шейки матки – это активный биохимический процесс, похожий на воспалительный процесс, который привлекает сложный каскад последовательных реакций, включая деградацию внеклеточных матричных белков и гликопротеидов, разрушение коллагеновых фибрилл и увеличение гидратации, вызванной гиалураном. Хотя медиаторы процесса созревания шейки матки окончательно не выясне-

ны, однако есть исследования, в которых предполагается роль провоспалительных цитокинов, NO-синтаз, продуктов свободнорадикального окисления в ремоделировании шейки матки [7, 8].

Установлено, что одним из механизмов реализации истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) за счет вагинальных инфекций является активация NO-синтазного пути генерации промоторов воспаления. Выяснено, что инфекционный процесс стимулирует повышение уровня противовоспалительных цитокинов, развитие оксидативного стресса и усиления генерации активных метаболитов азота в цервикальном содержимом. Кроме того, имеет место активация аргиназного пути обмена L-аргинина, которая приводит к росту предшественников биосинтеза коллагена – аминокислот пролина и оксипролина, что обуславливает изменение коллагенового метаболизма и индукцию преждевременного созревания шейки матки. Во время беременности меняется цитокиновый профиль, что обусловлено функциональными способностями плаценты, продуцирующей большое количество провоспалительных и регуляторных цитокинов. Баланс цитокинов при физиологической беременности поддерживается за счет сложных взаимоотношений между клетками фетоплацентарного комплекса. Нарушение этого равновесия в результате действия многочисленных факторов может привести к различным осложнениям беременности, в том числе к ее преждевременному прерыванию [9–11].

Вероятность развития преждевременных анатомических, биофизических и биохимических изменений шейки матки при невынашивании беременности у женщин высокого инфекционного риска высока, поэтому возникает необходимость поиска новых подходов к прогностической оценке и выбору рациональной тактики ведения беременности при преждевременном созревании шейки матки в условиях инфекции, что может обуславливать реализацию ее недостаточности. Одним из вариантов такого подхода может быть определение биохимических маркеров, которые служат промоторами воспалительного процесса при вагинальных инфекциях у беременных с ИЦН [12, 13]. Выяснение роли инфекционного процесса половых путей женщины в развитии ИЦН позволит определить предпосылки развития невынашивания беременности и даст возможность определить эффективные критерии диагностики и прогноза относительно исхода беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 63 беременные высокого инфекционного риска (урогенитальная инфекция в анамнезе, высокий инфекционный индекс) с установленным диагнозом: ИЦН. Всем беременным в сроке от 18 до 22 нед беременности была проведена предварительная санация влагалища и коррекция ИЦН путем постановки акушерского пессария.

Таблица 1

Уровень цитокинов в сыворотке крови до и после лечения у обследуемых беременных (M±m)

Цитокин (пг/мл)	I группа (n=31)		II группа (n=32)		КГ (n=20)
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
ФНО-α	42,1±7,6*	12,8±3,2**	44,3±6,8*	25,4±4,1**	0,61±0,05
ИФН-γ	36,2±4,5*	59,4±8,1^	32,8±4,1*	37,9±6,7#	52,9±12,4
ИЛ-4	221,7±56,1*	86,4±18,3^	209,4±48,1*	227,4±48,1**	98,7±14,9

Примечание: * – p<0,05 в сравнении с КГ; ^ – p<0,05 в сравнении с показателем до лечения; # – p<0,05 в сравнении с I группой.

Таблица 2

Уровень цитокинов в цервикальной слизи до и после лечения у обследуемых беременных (M±m)

Цитокин (пг/мл)	I группа (n=31)		II группа (n=32)		КГ (n=20)
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	
ФНО-α	20,1±6,4*	34,5±8,9*	23,7±6,1*	20,5±7,4*	0,65±0,06
ИФН-γ	19,7±5,2*	21,8±7,7*	24,1±6,5*	22,3±5,6*	2,34±0,2
ИЛ-4	50,4±8,9*	27,3±6,5*^	43,2±8,7*	68,2±8,6**	2,9±0,2

Примечание: * – p<0,05 в сравнении с КГ; ^ – p<0,05 в сравнении до лечения; # – p<0,05 в сравнении с I группой.

I (основная) группа состояла из 31 беременной с угрозой прерывания беременности и ИЦН, лечение которым проводили по разработанной нами методике.

Во II группу (сравнения) вошли 32 беременные с угрозой прерывания беременности и ИЦН, коррекцию которой проводили традиционным методом.

Контрольная группа – 20 беременных без ИЦН.

Алгоритм лечебно-профилактических мероприятий, разработанный авторами включал: постановку акушерского пессария в сроки от 18 до 22 нед гестации; с целью профилактики внутриутробного инфицирования назначение препарата интерферона (ИФН) per vaginam в дозе 250 000 МЕ 2 раза в сутки в течение 10 дней с момента постановки пессария, с последующим переходом на поддерживающую терапию: по 1 суппозиторию в дозе 250 000 МЕ по ИФН 1 раз в сутки на ночь через день в течение 3 нед. Курс лечения ИФН быть повторен. Интервал между курсами – 1 мес.

Сложность системы регуляции иммунного гомеостаза у беременных ограничивает использование иммуностимулирующей терапии. Однако наличие риска внутриутробного инфицирования является весомым аргументом в пользу включения иммунокорректирующих препаратов в комплекс лечебных мероприятий [14, 15]. В связи с этим необходимы новые лекарственные средства, при назначении которых беременным возможно прогнозируемое влияние на развитие и функционирование иммунной системы плода и новорожденного.

Под воздействием ИФН-α в организме усиливается активность естественных киллеров, Т-хелперов, фагоцитов. Активация лейкоцитов, содержащихся во всех слоях слизистой оболочки, обеспечивает их активное участие в ликвидации первичных патологических очагов и восстановление продукции секреторного IgA. Таурин, входящий в состав свечей, повышает биологический эффект ИФН-α за счет своих антиоксидантных и мембраностабилизирующих свойств, а также значительно ускоряет эпителизацию поврежденных тканей вследствие выраженного репаративного эффекта. Анестезин препятствует возникновению болевых импульсов, блокируя их проведение по нервным волокнам – уменьшаются субъективные проявления заболевания (боль, зуд, жжение в области влагалища). Анестезин практически не всасывается при его местном применении и в используемой в препарате дозе совершенно безопасен для здоровья матери и плода. Таким образом, наличие таурина и анестезина в комбинации с ИФН можно рассматривать как его существенное дополнительное преимущество в сравнении с другими препаратами ИФН-α, которые применяют у беременных.

Дисбаланс в функционировании цитокиновой системы, возникающий по разным причинам, рассматривается в настоящее время как один из основных факторов в патогенезе развития болезни. Соответственно, основной задачей применения того или иного цитокина, в том числе и ИФН-α, является способствование восстановлению нарушенного баланса в первую очередь путем своевременной доставки необходимого цитокина в очаг поражения [10, 13]. Таким образом, наш выбор с использованием ИФН-α в форме ректальных суппозитория является патогенетически обоснованным.

Следует отметить, что у обследованных пациенток не наблюдалось осложнений, местных и общих аллергических реакций.

Всем беременным проводили комплексное клинико-лабораторное обследование согласно приказов № 417 от 15.07.2011 и № 624 от 03.11.2011 МЗ Украины. Характер патологии устанавливали по результатам клинико-лабораторных и инструментальных методов исследования (анамнез, специальное гинекологическое исследование, ультразвуковое исследование – УЗИ, бактериоскопическое и бактериологическое исследование микрофлоры цервика-влагалищного содержимого).

Для оценки факторов, которые могут отражать характер воспалительных реакций у беременных с реализацией ИЦН в условиях вагинальных инфекций, изучали состояние цитокинового баланса. Для более глубокого понимания межклеточной кооперации в процессе формирования хронического инфекционного процесса изучали содержание ряда цитокинов (интерлейкинов – ИЛ-4, ФНО-α, ИФН-γ) в сыворотке крови и цервикальной слизи. Титры цитокинов определяли методом иммуноферментного анализа на анализаторе «Stat Fax 303 Plus» (США) с помощью наборов реагентов «ProCon IL-1/3» (ООО «Протеиновый контур» Россия), «Accucyte Human IL-8» (Cytimmune Sciences Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После постановки акушерского пессария все беременные находились под врачебным наблюдением. Пациентки I группы получали терапию по разработанному авторами алгоритму, II группы – общепринятую терапию, беременные контрольной группы (КГ) без ИЦН и соответственно им не проводили никакой терапии.

После окончания лечения было проведено исследование в динамике беременности цитокинового профиля в сыворотке крови и цервикальном содержимом (табл. 1 и 2).

Как показали результаты нашего исследования (см. табл. 1), получены статистически значимые различия между группами после лечения в сыворотке крови: ФНО- α , ИФН- γ и ИЛ-4. Уровень ИФН- γ в цервикальной слизи был на 18% выше у женщин I группы по сравнению с беременными II группы ($p < 0,05$). В сыворотке крови этот показатель находился на том же уровне. В I группе во всех случаях отмечено снижение уровня ФНО- α , который в сыворотке крови имел статистическую разницу с показателем до лечения и уровнем в КГ, а в цервикальной слизи оставался в 1,5 раза выше. Содержание ФНО- α в сыворотке крови беременных I группы в среднем снизилось в 3,1 раза, во II группе – в 1,4 раза и составил $25,4 \pm 4,1$ пг/мл ($p < 0,05$). Отмечено снижение показателей ФНО- α после лечения в обеих группах, однако у женщин II группы нормализация показателя наблюдалась только у 19 беременных (59%), а в цервикальной слизи – только у 4 беременных (12,5%) и отличалась от показателей в КГ, оставаясь значительно выше. Во время анализа индивидуальных данных у большинства пациенток КГ (70%) ИЛ-4 в сыворотке крови не определялись. У беременных, получавших стандартное лечение, мы не наблюдали изменений уровня ИЛ-4 в сыворотке крови, показатели остались в таких же пределах, что и первоначальные $209,4 \pm 48,1$ пг/мл против $227,4 \pm 48,1$ пг/мл ($p > 0,05$). Концентрация ИФН- γ повысилась в сыворотке после лечения в I группе и достигала контрольных значений, превышая в 1,4 раза аналогичный показатель во II группе ($p < 0,05$). ИФН- γ незначительно повысился и во II группе, но не имел статистически значимых различий с результатами КГ. Разница в показателях ИФН- γ между исследуемыми группами после лечения в сыворотке крови составила 34%. Данный факт свидетельствует о более быстром восстановлении интерферогенеза на фоне применяемого лечения в I группе, что косвенно подтверждает современные наблюдения, касающиеся первичности реагирования системы ИФН при антигенной нагрузке на организм человека. Интересно было проанализировать отношение ИФН- γ к ИЛ-4 в сыворотке крови и цервикальной слизи. Мы не установили преимущества продукции ИФН- γ над ИЛ-4 у обследованных пациенток. Однако преимущество ИЛ-4 над ИФН- γ в сыворотке крови после лечения было значительным – в 5,8 раза во II группе и практически не изменилось по сравнению с параметрами до лечения. Подобные исследования о соотношении Th1/Th2 представлены в работах других авторов, в которых преимущество в сыворотке крови Th1-типа характерно для небеременных и для беременных с клинической картиной самопроизвольного аборта, аборта в ходу [2, 3]. Мы не нашли в литературе данных, касающихся соотношения этих цитокинов при ИЦН. Уровень ИЛ-4 в сыворотке крови во II группе остался в пределах первоначальных значений, в цервикальной слизи после лечения вырос на 38% и составил $68,2 \pm 8,6$ пг/мл. В I группе после лечения содержание в сыворотке крови снизилось в 2,4 раза, а в цервикальной слизи – в 1,6 раза (на 45%). Различия между показателями как в сыворотке, так и в цервикальной слизи, были статистически достоверны ($p < 0,05$). У беременных I группы после лечения отмечено увеличение ИЛ-4 в 1,3 раза в цервикальной слизи. Эти показатели в 36 раз превышали таковые в КГ и в 1,5 раза начальные наблюдения.

Средние значения ИФН- γ в образцах цервикальной слизи (см. табл. 2) после лечения в группах оставались выше, чем в КГ, и не менялись по сравнению с исходным содержанием ИФН- γ . То есть, у всех беременных с ИЦН высокого инфекционного риска, независимо от выбранного способа лечения, показатели ИФН- γ в образцах цервикальной слизи находились в одних пределах. При исследовании

соотношения ИФН- γ /ИЛ-4 в цервикальной слизи у пациенток исследуемых групп после лечения наблюдалась аналогичная тенденция: средние данные у женщин I группы составили $0,77 \pm 0,1$ и были в 2,8 раза выше, чем у пациенток II группы, чьи средние данные составили $0,28 \pm 0,05$ ($p < 0,05$). У пациенток КГ исследуемый показатель равнялся $0,8 \pm 0,09$. Таким образом, можно предположить, что соотношение ИФН- γ /ИЛ-4 не является маркером неблагоприятия, так как, по нашим данным, это соотношение оставалось наиболее высоким в I группе и КГ. При этом соотношение ИЛ-4/ИФН- γ в цервикальной слизи у беременных с ИЦН высокого инфекционного риска, оставалось более значимым во II группе и составило 3,1.

В результате проведенных исследований нами установлено, что наиболее выраженные изменения выявлены в I группе, где наблюдалось достоверное снижение на системном уровне содержания ФНО- α и ИЛ-4, а также увеличение ИФН- γ после лечения. На локальном уровне отмечено достоверное снижение ИЛ-4 в I группе и существенное увеличение во II группе. Полученные данные позволяют сделать вывод о более существенном влиянии примененного алгоритма лечения по сравнению со стандартным курсом на цитокиновый профиль у беременных с ИЦН высокого инфекционного риска. В результате снижается микробная стимуляция цитокинового звена иммунитета и происходит возврат данного медиаторного статуса к норме с улучшением защитных иммунологических реакций и метаболизма у этих беременных, что является залогом профилактики ранних преждевременных родов и внутриутробного инфицирования.

Таким образом, динамика изменений уровня ИЛ-4 как в сыворотке, так и в цервикальной слизи наблюдаемых групп, зависела от метода терапии у беременных с ИЦН. В случаях стандартной терапии не отмечено статистических различий между результатами до и после лечения, в то время как при новом подходе констатировано достоверное снижение ИЛ-4. Высокие показатели противовоспалительного цитокина ИЛ-4 после стандартной терапии, вероятно, обусловлены выраженной напряженностью воспалительного цитокинового профиля и неэффективностью проводимой терапии, что необходимо учитывать при определении прогноза реинфекции.

ВЫВОДЫ

Таким образом, определение уровня про- и противовоспалительных цитокинов в крови матери и цервикальном содержимом позволяет независимо от возбудителя определить активное течение инфекционного процесса и выявить риск развития преждевременных родов и реализации инфекции для новорожденного. Полученные нами данные свидетельствуют о необходимости своевременного подключения иммунокорректирующей терапии при ведении беременных с ИЦН высокого инфекционного риска.

Изменения показателей цитокинового статуса у беременных группы высокого инфекционного риска является прогностически значимыми. Уровни провоспалительных цитокинов ФНО- α , противовоспалительных цитокинов ИЛ-4 и γ -ИФН в сыворотке крови и цервикальном содержимом можно использовать как прогностические критерии осложнений еще до возникновения клинических проявлений, особенностей клинического течения беременности. Исследование этих показателей расширяют возможности выбора рациональной, патогенетически обоснованной терапии. Использование препаратов ИФН в комплексе лечения у беременных с ИЦН высокого инфекционного риска снижает риск развития преждевременных родов и внутриутробного инфицирования.

Клінічне значення цитокінового профілю у вагітних з істміко-цервікальною недостатністю високого інфекційного ризику
Т.Г. Романенко, О.І. Кротік

Clinical significance cytokine profile of pregnant women with isthmic cervical insufficiency of high infectious risk
T.G. Romanenko, E.I. Krotik

Результати проведених досліджень свідчать про істотну роль цитокінового статусу при оцінюванні стану місцевих факторів захисту у вагітних з істміко-цервікальною недостатністю високого інфекційного ризику. Рівень прозапального цитокіну α -ФНП та протизапальних цитокінів ІЛ-4 та γ -ІФН в сироватці крові та в цервікальному вмісті можливо використовувати як прогностичні критерії ускладнень ще до виникнення їхніх клінічних проявів, особливостей клінічного перебігу вагітності. Дослідження цих показників розширює можливості вибору раціональної, патогенетично обгрунтованої терапії, тим самим дозволяє знизити частоту розвитку передчасних пологів та внутрішньоутробного інфікування у цих вагітних.

The research results suggest an important role of cytokine status when assessing local protective factors in pregnant women with Cervical incompetence. Cytokines proinflammatory levels IL-1, IL-2, TNF- α and anti-inflammatory cytokines IL-4, IL-10 and also IFN- γ in blood serum and vaginal contents, can be used as prognostic criteria for complications before the clinical symptoms and clinical features of pregnancy. Investigation of these parameters enhances proper choice of pathogenetically substantiated therapy therefore helping to lower frequency of preterm birth development and intrauterine fetal infection in these pregnant women.

Ключові слова: передчасні пологи, істміко-цервікальна недостатність, внутрішньоутробне інфікування, цитокіновий статус, імунний гомеостаз.

Key words: premature [preterm] birth, Cervical incompetence, intrauterine infection, cytokine status, immune homeostasis.

Сведения об авторах

Романенко Тамара Григорьевна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: romanenko.tamara@yandex.ru

Кротик Елена Игоревна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Венцківський Б.М. Особливості патогенезу невиношування вагітності в терміни 22–28 тижнів / Б.М. Венцківський // Вісник наукових досліджень. – 2006. – № 2. – С. 41–45.
2. Кулаков В.И. Преждевременные роды / В.И. Кулаков, Л.Е. Мурашко. – М.: Медицина, 2002. – 172 с.
3. Бурудули Г.М. Репродуктивные потери / Г.М. Бурудули, О.Г. Фролова. – М.: «Триада-Х», 2007. – С. 19.
4. Голяновский О.В. Истмико-цервикальная недостаточность: современные методы коррекции / О.В. Голяновский, В.В. Мехедко, И.Д. Галич // Жіночий лікар. – 2012, № 2. – С. 39.
5. Васеленко В.А. Истмико-цервикальная недостаточность: все ещё клинико-диагностическая проблема? / В.А. Васеленко, І.Ю. Гордієнко // Ультразвукова перинатальна діагностика. – 2005. – Т. 18. – С. 21–30.
6. Ледина А.В. Истмико-цервикальная недостаточность. Заболевания шейки матки (клинические лекции) / А.В. Ледина, І.Ю. Абуд. – М.: Изд-во «Медиа Сфера». – 2007. – С. 81–85.
7. Болотських В.М. Прогностичне значення визначення інтерлейкінів-6, -8 та фактора некроза пухлини – А у сироватці крові і навколоплідних водах у пацієнток з передчасним вилиттям навколоплідних вод / В.М. Болотських, А.В. Селютин, С.А. Сельков // Акушерство та гінекологія. – 2012. – № 3. – С. 32–36.
8. Белокрыницка Т.Е. Цитокини в системі «мати-плід» при синдромі затримки розвитку плода / Т.Е. Белокрыницка, Ю.А. Витковський // Акушерство та гінекологія. – 1999. – № 5. – С. 15–17.
9. Кетлинський С.А. Цитокини / С.А. Кетлинський, А.С. Симбірцев. – Зб.: Фоліант, 2008. – 221 с.
10. Сотникова Н.Ю. Характеристика цитокінового каскада в динаміке гестаціонального процесу // Цитокини і запалення. – 2002. – Т. 1, № 2. – С. 154–155.
11. Левкович М.А. Сучасні уявлення про роль цитокінів у генезі фізіологічного й патологічного перебігу вагітності / М.А. Левкович // Проблеми репродукції. – 2008. – № 3. – С. 37–40.
12. Ломова Н.А. Синдром системної запальної відповіді і вагітність (огляд літератури) / Н.А. Ломова, Н.В. Орд-жонікідзе, Л.В. Ванько // Акушерство та гінекологія. – 2012. – № 1. – С. 23–27.
13. Кузнецов В.П., Маркелова Е.В., Колесникова Н.В. и др. Цитокины в патогенезе инфекций и иммунокоррекция // Аллергология и иммунология. – 2001. – Т. 2, № 3. – С. 6.
14. Краснополский В.И., Тареева Т.Г., Малиновская В.В., и др. Система иммунокоррекции при хронических инфекционно-воспалительных заболеваниях у беременных // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2004. – № 1. – С. 36–38.
15. Кулаков В.И., Сухих Г.Т., Кан Н.Е. и др. Содержание цитокинов в амниотической жидкости, пуповинной крови и сыворотке крови женщин с внутриутробной инфекцией // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 5. – С. 5–7.

Статья поступила в редакцию 09.02.2015

Оцінювання ефективності програми медико-психологічної корекції і санаторної реабілітації вагітних та її впливу на результати розродження

В.О. Потапов¹, В.Г. Сюсюка², Н.О. Губа³, Ю.В. Котлова²

¹ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

²Запорізький державний медичний університет

³Державний вищий навчальний заклад «Запорізький національний університет»

Результати проведеного дослідження свідчать, що застосування розробленої та впровадженої програми медико-психологічної корекції серед 80 вагітних на етапі санаторної реабілітації сприяє достовірному зниженню показника ситуативної тривожності у 82,5% випадків. У групі із 57 вагітних, які відмовились від участі у програмі й отримували реабілітацію згідно зі стандартами санаторно-курортного лікування, зниження показника ситуативної тривожності мало місце лише у 52,6%. Реалізація програми медико-психологічної корекції психоемоційного стану та санаторної реабілітації вагітних впливаючи на рівень тривожності, сприяє зменшенню ($p < 0,05$) акушерських та перинатальних ускладнень, а саме зниженню частоти передчасних пологів, слабкості пологової діяльності та дистресу плода.

Ключові слова: вагітність, психоемоційний стан, санаторне оздоровлення, акушерські та перинатальні ускладнення.

Однією з найважливіших фаз становлення материнської сфери є період вагітності, яка розглядається як особливий, важливий етап у житті жінки та її сім'ї. Переживання вагітної значною мірою визначаються особливостями моделі материнства, засвоєної від своєї матері, характером адаптації до шлюбу, міфами, уявленнями й очікуваннями, пов'язаними з майбутньою дитиною [8]. Однак у процесі розвитку навіть найбажанішої й осмисленої вагітності наявні умови для виникнення цілої низки негативних змін в емоційній сфері [12]. Під час вагітності спостерігається високий відсоток жінок з підвищеною тривожністю, емоційною нестабільністю, підозрілістю [11].

Психологічні стресори належать до низки найбільш потужних і поширених природних стимулів, що впливають на всі функції організму. Нейроендокринна система першою реагує на екзогенні та ендогенні впливи [13]. Оскільки мати та плід є єдиним нейрогуморальним організмом, то вони однаково відчувають на собі будь-які (сприятливі та несприятливі) чинники [3]. Існує тісна взаємодія між матір'ю та ще ненародженою дитиною, психіка якої розвивається завдогдо до народження. Стреси вагітної підвищують імовірність розвитку стресу у дитини [14]. За результатами експериментальних та перспективних епідеміологічних досліджень встановлено, що пренатальний стрес та тривога у матері можуть мати довгострокові наслідки для фізичного та психічного розвитку дитини, збільшуючи ризик її захворювань [16, 18, 19]. Тривожні переживання вагітної мають істотний вплив на розвиток дитини першого року життя. Це зумовлено тим, що тривожність вагітної руйнує, як свідчать дослідження, необхідну цілісність взаємодії матері та дитини, його щільність, безперервність, на-

повненість. І саме це руйнування взаємодії, породжене тривожністю матері, стає реальною причиною неадекватного розвитку дитини [15]. Діти жінок, що мали високий рівень тривожності, починаючи з другої половини вагітності, більш імовірно, мали емоційні проблеми та проблеми поведінки [16, 17, 20].

Однак не тільки тривога за стан майбутньої дитини турбує вагітну. Саме зі збільшенням терміну гестації, жінки відчувають тривогу з приводу майбутніх пологів. Очікування болю в процесі пологів, невпевненість у собі, у своїх силах, переживання різних страхів, розвиток тривожно-фобічних розладів можуть сприяти виникненню ускладнень фізіологічного перебігу вагітності. Саме тому, формування позитивних емоцій у вагітної, почуття задоволеності сприяють підвищенню стійкості організму до впливу різних стресогенних факторів, у тому числі й больового [2].

Мета дослідження: розробити програму медико-психологічної корекції та оцінити її ефективність у зниженні рівня тривожності та впливу на результати розродження.

Гіпотеза дослідження – медико-психологічна корекція, проведена на етапі санаторної реабілітації вагітних, впливаючи на рівень тривожності, сприяє зниженню акушерських та перинатальних ускладнень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 210 вагітних у II та III триместрах. Вагітні перебували на санаторному оздоровленні, яке проводили в умовах спеціалізованого відділення для вагітних санаторію «Великий Луг» м. Запоріжжя, згідно зі стандартами санаторно-курортного лікування (дієтотерапія, лікувальна фізкультура, кліматотерапія, бальнеотерапія та інші види гідротерапії, оксигенотерапія, фізіотерапевтичні методи лікування, хромотерапія, психорелаксація та фізіопсихопрофілактична підготовка до пологів) [4, 5].

Індивідуально-психологічні особливості вагітних та їхній психоемоційний стан досліджували з використанням комплексу психодіагностичних методів: шкала ситуативної (СТ) та особистісної тривожності (ОТ) Ч.Д. Спілбергера, яка адаптована Ю.Л. Ханіним; опитувальник EPQ Айзенка та САН (самопочуття, активність, настрої) [1, 6, 10].

Для встановлення типу ставлення до хвороби та інших пов'язаних з нею особистісних відносин у вагітних з хронічними соматичними захворюваннями використовували Особистісний опитувальник Бехтеревського інституту («ЛОБИ») [7]. За результатами опитувальника «ЛОБИ» дисгармонічний тип ставлення до соматичної хвороби встановлений у 25 (16,7%) вагітних з екстрагенітальною патологією (ЕГП), тому дану категорію жінок аналізували окремо.

Вагітні були розділені залежно від рівня СТ, яка є проявом так званої емоційної реакції на стресову ситуацію та характеризується суб'єктивно пережитими емоціями.

До I групи включені 80 вагітних з середнім та високим рівнем СТ, які брали участь у комплексній програмі медико-психологічної корекції та санаторної реабілітації.

Програма медико-психологічної корекції має свідоцтво на авторське право Державної служби інтелектуальної власності України № 47260 від 16.01.2013 р. та інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я [9].

Програма включає: співбесіду з вагітними; автогенне тренування; сеанси релаксації; нейролінгвістичне програмування; «якоріння»; раціонально-кінетичні практики; візуалізацію; тілесно-орієнтовані вправи; казко-, музико- та арт-терапію. Медико-психологічну корекцію проводили в умовах спеціалізованого відділення для вагітних санаторію «Великий Луг» жінкам, які отримували реабілітацію згідно з планом оздоровлення залежно від ускладнень гестації та супутньої екстрагенітальної патології. Програма складається із 12 занять та розрахована на 3 тиж (період перебування вагітних у санаторії).

Заняття з вагітними проводили у другій половині дня, після обіднього відпочинку у приміщенні, що добре освітлене та має достатню кількість зручних крісел або стільців. Після знайомства з учасниками та розповіді про основні цілі програми вагітним запропоновано поставити запитання лікарю акушеру-гінекологу та відповідно педіатру. Ураховуючи психологічні особливості кожної жінки, одним з варіантів, який дозволив при подальших зустрічах обговорити питання, що їх турбують, – це анонімне опитування у письмовій формі.

Загалом заняття складаються з 2 інформаційних частин по 20–25 хв з невеликими перервами (10 хв) для запобігання перевтомі вагітних. У кінці кожної інформаційної частини кожна жінка має можливість поставити запитання лектору.

Форма роботи з акушером-гінекологом та педіатром (неонатологом) – лекція та співбесіда з вагітними (8–12 жінок), комп'ютерна візуалізація у вигляді слайд-шоу, практична демонстрація з використанням фантому та ляльки, а також освоєння вагітними, за їхнім бажанням, основних навичок догляду за дитиною. Загальна тривалість співбесіди – 40–45 хв. Теми для обговорення визначали після анонімного опитування жінок про найбільш важливі питання до лікаря акушера-гінеколога та педіатра (неонатолога).

Форма роботи з психологом – співбесіда з вагітними (10–15 жінок). Кожне заняття розраховане на 1,5 год з частотою проведення – два рази на тиждень.

До II групи увійшли 57 вагітних, які отримували реабілітацію в умовах спеціалізованого відділення для вагітних санаторію «Великий Луг» згідно з планом оздоровлення, що регламентовано стандартами санаторно-курортного лікування [4, 5], та відмовились від участі у програмі медико-психологічної корекції.

У контрольну групу включені 48 вагітних з рівнем тривожності 30 балів і нижче, що характеризує низький рівень СТ.

Середній вік у жінок в групах дослідження статистично не відрізнявся ($p > 0,05$) та склав: у I групі – $27,95 \pm 0,47$ року, у II групі – $28,47 \pm 0,56$ року та $27,94 \pm 0,50$ року у групі контролю. Суттєвої різниці за соціальним та професійним складом встановлено не було. Слід зазначити, що у кожній з груп дослідження понад 75% жінок були службовцями.

Критерієм виключення були важкі соматичні захворювання. Ведення вагітності та розродження жінок груп дослідження проводили згідно з чинними Наказами МОЗ України.

З кожною вагітною було проведено бесіду про доцільність додаткових методів дослідження та отримана згода на їх проведення. Дослідження відповідає сучасним вимогам морально-етичних норм щодо правил ICH/GCP, Гельсінської декларації

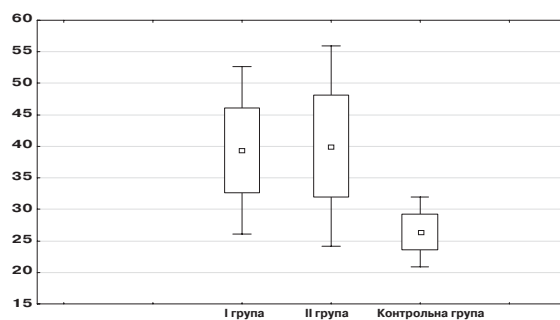
(1964), Конференції Ради Європи про права людини і біомедицини, а також положенням законодавчих актів України.

Варіаційно-статистичне оброблення результатів здійснювали з використанням ліцензованих стандартних пакетів прикладних програм багатовимірного статистичного аналізу «STATISTICA 6.0» (ліцензійний номер AXXR712D833214FAN5).

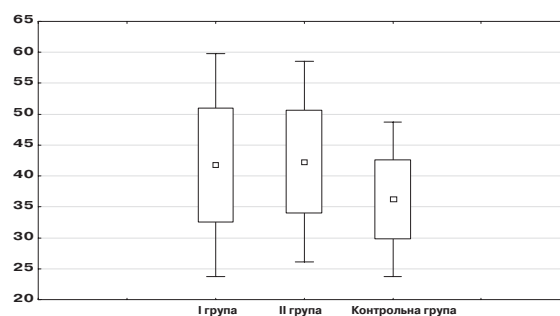
Обраний напрямок дослідження тісно пов'язаний з планом науково-дослідної роботи кафедри акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету «Наукове обґрунтування впливу немедикаментозних та медикаментозних методів лікування вагітних на зниження акушерських та перинатальних ускладнень» (№ держреєстрації 0110U000909) Ін. 14.01.01.09 та є фрагментом докторської дисертації.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

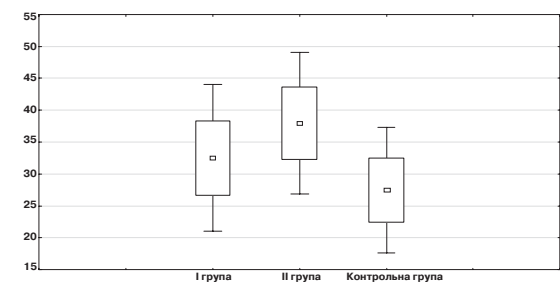
За результатами антропометричних вимірювань не було встановлено достовірної різниці між групами дослідження ($p > 0,05$). Проведений аналіз ЕПП дозволив встановити її високу частоту в групах дослідження. Так, в I групі її частота склала 63,8%, у II – 75,4% та 64,6% у групі контролю. Характеризуючи гінекологічний анамнез, встановлено, що серед вагітних груп дослідження частота гінекологічної патології була майже однаковою і склала по 82,5% у I і II групах та 81,3% – в групі контролю. За результатами оцінювання со-



Мал. 1. Рівень СТ у жінок груп дослідження

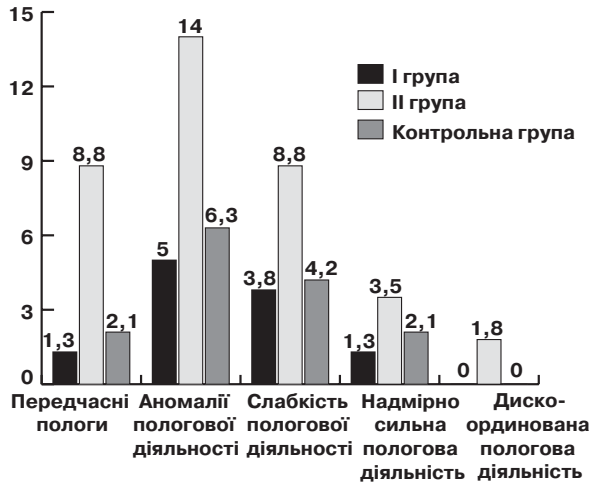


Мал. 2. Рівень ОТ у жінок груп дослідження



Мал. 3. Динаміка показників СТ в групах дослідження

А К У Ш Е Р С Т В О



Мал. 4. Характеристика ускладнень у пологах в групах дослідження

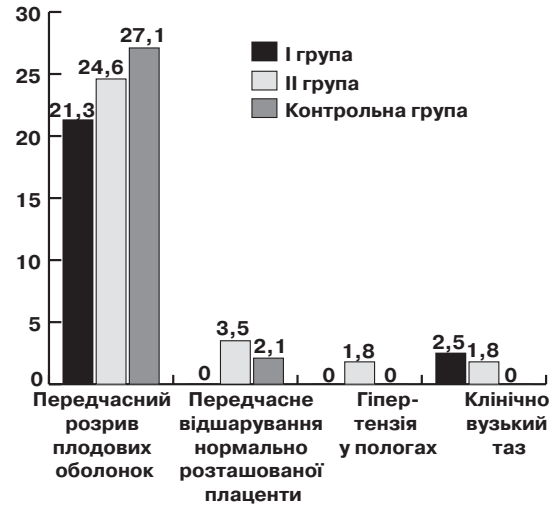
матичного та гінекологічного анамнезу достовірної різниці між групами дослідження встановлено не було ($p > 0,05$).

Порівнюючи результати дослідження до початку санаторного оздоровлення, встановлено, що середній показник як СТ, так і ОТ, серед вагітних I і II групи статистично не відрізнявся ($p > 0,05$) та був статистично достовірно вищим ($p < 0,05$) у порівнянні з вагітними контрольної групи (мал. 1 та 2).

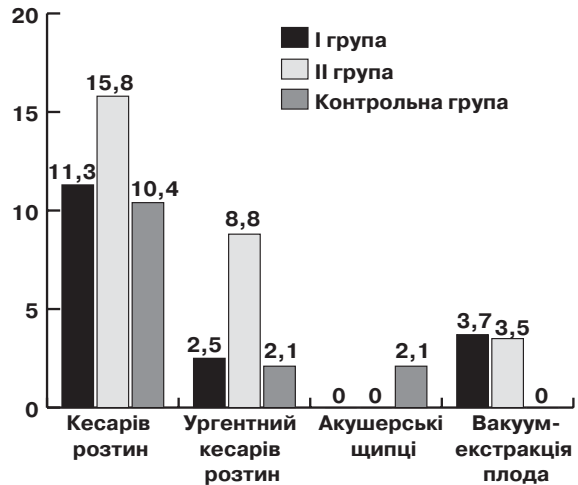
За результатами оцінювання опитувальника САН у всіх групах був встановлений кореляційний зв'язок самопочуття з настроєм ($r = +0,643$, $p < 0,05$) та активністю ($r = +0,622$, $p < 0,05$). Як відомо, під ОТ розуміють відносно стійку індивідуальну характеристику – рису, яка дає уявлення про схильність людини до тривожності, а також про її схильність сприймати досить широке коло ситуацій як загрозливі та реагувати на них станом тривожності різного рівня. Разом із тим, рівень нейротизму має тісний зв'язок з напруженістю, тривожністю та незадоволеністю собою. Так, наявність взаємозв'язку між ОТ та рівнем нейротизму була встановлена в усіх групах дослідження: в I групі – $r = +0,528$, $p < 0,05$, у II – $r = +0,627$, $p < 0,05$ та у контрольній групі – $r = +0,500$, $p < 0,05$.

За результатами оцінювання ефективності програми медико-психологічної корекції та санаторної реабілітації у вагітних I групи в 82,5% мало місце зниження СТ (мал. 3). Це сприяло зменшенню відсотка вагітних з високим та середнім рівнем СТ, а саме у 50% жінок. У II групі вагітних, які відмовились від участі у програмі, зниження СТ встановлено у 50,8% жінок та зниження рівня СТ встановлено лише у 17,5%. Такі результати вплинули на рівень середнього показника СТ, який у I групі склав $32,51 \pm 1,30$ бала та був статистично достовірно нижчим ($p < 0,05$) за відповідний показник II групи – $37,96 \pm 1,51$ бала. Заслужує на увагу і той факт, що серед 20,8% вагітних контрольної групи мало місце зростання рівня СТ ($27,46 \pm 1,45$ бала).

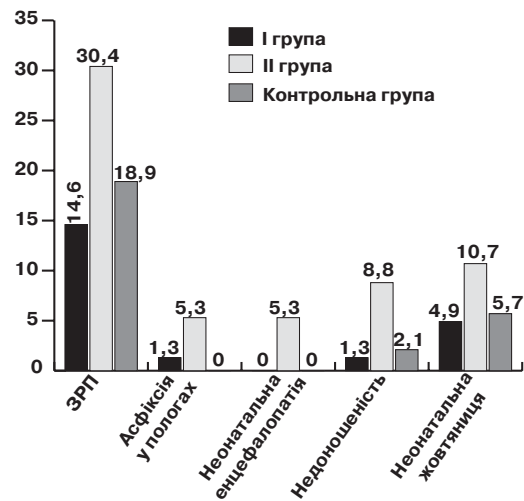
Перебіг вагітності був ускладненим у більшості випадків. Однак слід зауважити, що більшість ускладнень вагітності мали місце до санаторного оздоровлення. У структурі ускладнень вагітності в усіх групах дослідження найчастіше мало місце невиношування, частота якого в I групі склала 47,5%, у II групі – 57,9% та 54,2% у контрольній групі. Аналізуючи частоту загрози передчасних пологів після етапу санаторної реабілітації, встановлено, що її частота була значно нижчою у вагітних I групи (6,3%) у порівнянні з вагітними як II групи (15,8%), так і групи контролю (14,6%). Частота анемії вагітних, зростала відповідно до терміну гестації і була тільки легкої форми. Однак її частота була дещо вищою в I групі – 52,5% у порівнянні з II групою (40,4%) та групою



Мал. 5. Характеристика ускладнень у пологах в групах дослідження



Мал. 6. Характеристика оперативної допомоги у пологах в групах дослідження



Мал. 7. Патологічні стани новонароджених в групах дослідження

контролю (39,6%). Одним з позитивних моментів санаторно-оздоровлення є низька частота прееклампсії, яка відзначена в кожній групі по одному випадку відповідно.

У більшості жінок I (98,7%) та контрольної груп (97,9%) пологи були терміновими. Разом із тим, у II групі їхня частота складала 91,2%, а частота передчасних пологів 8,8% (мал. 4) та була достовірно вищою ($p < 0,05$) у порівнянні з вагітними I та контрольної груп. Аналізуючи перебіг пологів, слід зазначити чітку роль у зростанні частоти ускладнених пологів серед жінок II групи аномалій пологової діяльності та дистресу плода. Так, частота слабкості пологової діяльності у II групі більше ніж в 2 рази перевищувала відповідний показник у I групі та групі контролю.

Передчасний розрив плодових оболонок зустрічався майже з однаковою частотою в групах дослідження та мав місце у кожній четвертій жінки (мал. 5). У пологах як у II (3,5%), так і в контрольній (2,1%) групі, діагностована гіпертензія.

Абдомінальне розродження в II групі проведено у 15,8% жінок, що перевищувало відповідний показник I групи (11,3%) та групи контролю (10,4%). Однак слід зазначити, що з приводу ургентних показань кесарів розтин у II групі проводили у 3,5 разу частіше (мал. 6).

Одним з ускладнень, що вплинуло на частоту ускладнень у пологах та відповідно збільшило відсоток оперативного втручання, – був дистрес плода. Так, його частота у пологах у II групі була найвищою та мала місце у 6 випадках (10,5%), лише у 1,3% – у I групі ($p < 0,05$). У контрольній групі випадків дистресу плода не було.

Частота ускладнених пологів мала безпосередній вплив на збільшення відсотка перинатальної патології (мал. 7), частота якої у II групі складала 35,1% та в 1,5 разу перевищувала показник I групи (20%) та групи контролю (22,9%).

Частота затримки росту плода (ЗРП) при розрахунку народжених за масо-зростовими параметрами в II групі складала 30,4%, що в 2 рази перевищувало відповідний показник I групи (14,6%). Частота ЗРП у контрольній групі складала 18,9%.

Оценка эффективности программы медико-психологической коррекции и санаторной реабилитации беременных и ее влияния на результаты родоразрешения
В.А. Потапов, В.Г. Сюсюка, Н.А. Губа, Ю.В. Котлова

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что применение разработанной и внедренной программы медико-психологической коррекции среди 80 беременных на этапе санаторной реабилитации способствует достоверному снижению показателя ситуативной тревожности в 82,5% случаях. В группе из 57 беременных, которые отказались от участия в программе и получали реабилитацию в соответствии со стандартами санаторно-курортного лечения, снижение показателя ситуативной тревожности имело место лишь в 52,6%. Проведение программы медико-психологической коррекции психоэмоционального состояния и санаторной реабилитации беременных, влияя на уровень тревожности, способствует снижению ($p < 0,05$) акушерских и перинатальных осложнений, а именно снижению частоты преждевременных родов, слабости родовой деятельности и дистресса плода.

Ключевые слова: беременность, психоэмоциональное состояние, санаторное оздоровление, акушерские и перинатальные осложнения.

Сведения об авторах

Потапов Валентин Александрович – ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49044, г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 8; тел.: (0562) 23-22-65

Сюсюка Владимир Григорьевич – Запорожский государственный медицинский университет, 69035, г. Запорожье, просп. Маяковского, 26; тел.: (0612) 24-64-70. E-mail: svg.zp@i.ua

Губа Наталия Александровна – Государственное высшее учебное заведение «Запорожский национальный университет», 69600, г. Запорожье, ул. Жуковского, 66; тел.: (0612) 62-71-61

Котлова Юлия Валентиновна – Запорожский государственный медицинский университет, 69035, г. Запорожье, просп. Маяковского, 26; тел.: (0612) 24-93-75

ВИСНОВКИ

1. Застосування розробленої та впровадженої програми медико-психологічної корекції психоемоційної дезадаптації вагітних на етапі санаторної реабілітації, яка є медичною технологією, сприяє статистично достовірному зниженню показника ситуативної тривожності у 82,5% випадків. У групі жінок з психоемоційною дезадаптацією, які відмовились від участі у програмі і отримували реабілітацію згідно зі стандартами санаторно-курортного лікування, зниження показника ситуативної тривожності мало місце у 52,6%.

2. Проведення програми медико-психологічної корекції психоемоційного стану та санаторної реабілітації вагітних, впливаючи на рівень тривожності, сприяє статистично достовірному ($p < 0,05$) зниженню акушерських та перинатальних ускладнень у порівнянні з жінками, які відмовились від участі у програмі і отримували реабілітацію згідно зі стандартами санаторно-курортного лікування.

3. Розродження жінок, завдяки їхній участі у програмі медико-психологічної корекції на етапі санаторної реабілітації, у порівнянні з жінками, які від участі в ній відмовились, дозволило знизити частоту дистресу плода у 8 разів (1,3% та 10,5% відповідно, $p < 0,05$), передчасних пологів в 6,8 разу (1,3% та 8,8% відповідно, $p < 0,05$), аномалій пологової діяльності в 2,8 разу (5% та 14% відповідно), асфіксії в 4 рази (1,3% та 5,3% відповідно) та уникнути випадків неонатальної енцефалопатії (0% та 5,3% відповідно, $p < 0,05$).

4. Ураховуючи позитивний результат застосування програми медико-психологічної корекції психоемоційної дезадаптації вагітних на етапі санаторної реабілітації, впровадження в практику охорони здоров'я запропонованої медичної технології сприятиме поліпшенню результату розродження для матері та плода за рахунок зниження акушерських і перинатальних ускладнень, що є одним з пріоритетів Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації на 2006–2015 роки».

Estimation of efficiency of medical and psychological correction program and sanatorium rehabilitation for pregnant women and its influence on results of delivery
V.O. Potapov, V.G. Syusyuka, N.O. Guba, Yu.V. Kotlova

Results of performed investigation show that use of developed and introduced program of medical and psychological correction among 80 pregnant women at the stage of sanatorium rehabilitation promotes reliable decrease of state anxiety indicator in 82.5% of cases.

In the group 57 pregnant women who had refused to participate in the program and got rehabilitation under the standards of sanatorium and resort therapy, decrease of state anxiety indicator occurred only in 52.6%. Carrying out of program of medical and psychological correction of psychoemotional state and sanatorium rehabilitation of pregnant women, having influence on anxiety level, it enables decrease ($p < 0,05$) of obstetric and perinatal complications, namely, decrease of preterm delivery rate, poor uterine contraction strength and fetus distress.

Key words: pregnancy, psychoemotional state, sanatorium health improvement, obstetric and perinatal complications.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Астахов В.М. Методы психодиагностики индивидуально-психологических особенностей женщин в акушерско-гинекологической клинике / Астахов В.М., Быцыева И.В., Пузь И.В.: Под ред. В.М. Астахова. – Донецк: Норд-Пресс, 2010. – 199 с.
2. Беременность, роды и послеродовой период: физиология, психопатология, психотерапия и психопрофилактическая подготовка / Станько Э.П., Лискович В.А., Наумов И.А., Гарбуз С.А. – Гродно: Гродненский государственный медицинский университет, 2005. – 194 с.
3. Вдовиченко Ю.П. Поддержка беременности и родов в условиях социальных стрессов / Ю.П. Вдовиченко, С.И. Жук, О.Д. Шуревская. – К.: ЧП «Принт Лайн», 2014. – 64 с.
4. Лечебные физические факторы у беременных / Владимиров А.А., Гутман Л.Б., Пономаренко Г.Н., Тофан Н.И. – СПб.: ИИЦ Балтика, 2004. – 221 с.
5. Лобода М.В. Стандарты (клінічні протоколи) санаторно-курортного лікування / За загальною редакцією М.В. Лободи, К.Д. Бабова, Т.А. Золотарьової, Л.Я. Гріняєвої. – К.: «КІМ», 2008. – 384 с.
6. Малкина-Пых И.Г. Психосоматика / Малкина-Пых И.Г. – М.: Эксм, 2010. – 1024 с. (Новейший справочник психолога).
7. Менделевич В.Д. Клиническая и медицинская психология: учебное пособие / В.Д. Менделевич. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 432 с.
8. Нечаева М.А. Психологические факторы онтогенеза материнской сферы, внутренней картины беременности и перинатального развития / Нечаева М.А., Рыбалова Л.Ф., Штрахова А.В. – Челябинск: Изд-во ЮУрГУ, 2005. – 59 с.
9. Потапов В.О. Медико-психологічна корекція та санаторна реабілітація вагітних з психоемоційною дезадаптацією / Потапов В.О., Сюсюка В.Г. – К., 2014. – 4 с. – Інформаційний лист про нововведення в сфері охорони здоров'я / Укрмедпатентінформ МОЗ України, ЗДМУ; Вип. № 99-2014; Вип 13 з проблеми «Акушерство та гінекологія».
10. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты: учеб. пособие / Д.Я. Райгородский (редактор составитель). – Самара: Издательский Дом Бахрах-М, 2002. – 672 с.
11. Райгородский Д.Я. Психология и психоанализ беременности. Хрестоматия / Д.Я. Райгородский (редактор составитель). – Самара: Издательский Дом Бахрах-М, 2013. – 784 с.
12. Сергиенко Е.А. Контроль поведения как субъективная регуляция / Сергиенко Е.А., Виленская Г.А., Ковалева Ю.В. – М.: Изд-во «Институт психологии РАН», 2010. – 352 с.
13. Татарчук Т.Ф. Стресс и репродуктивная функция женщины / Татарчук Т.Ф. // Эндокринная гинекология. – 2006. – № 3. – С. 2–9.
14. Ходаківська О.М. Психологічний вплив стресу на вагітність жінки і на взаємини молодого подружжя / О.М. Ходаківська // Збірник наукових праць Кам'янець-Подільського національного університету імені Івана Огієнка, Інституту психології ім. Г.С. Костюка АПН України. – 2011. – Вип. 13. – С. 586–596.
15. Щукина Е.Г. Развитие диадных отношений в системе «мать–младенец» при тревожном переживании беременности / Щукина Е.Г., Макарова А.А., Чумакова Г.Н. // Мир психологии. – 2008. – № 1. – С. 77–88.
16. Huizink A.C. Prenatal stress and risk for psychopathology: specific effects or induction of general susceptibility? / Huizink A.C., Mulder E.J.H., Buitelaar J.K. // Psychological Bulletin. – 2004. – V. 130. – P. 115–142.
17. Maternal antenatal anxiety and behavioural/emotional problems in children: a test of a programming hypothesis / O'Connor T.G., Heron J., Golding J., Glover V. // Journal of Child Psychology and Psychiatry. – 2003. – V. 44 – P. 1025–1036.
18. Rice F. The impact of gestational stress and prenatal growth on emotional problems in offspring: a review / Rice F., Jones I., Thapar A. // Acta Psychiatrica Scandinavica. – 2007. – V. 115. – P. 171–183.
19. Talge N.M. Fetal and neonatal experience on child and adolescent mental health / Talge N.M., Neal C., Glover V. // Journal of Child Psychology and Psychiatry. – 2007. – V. 48. – P. 245–261.
20. Van Den Bergh B.R. High antenatal maternal anxiety is related to ADHD symptoms, externalizing problems and anxiety in 8 and 9 year olds / Van Den Bergh B.R., Marcoen A. // Child Development. – 2004. – V. 75. – P. 1085–1097.

Статья поступила в редакцию 04.02.2015

Досвід застосування транексамової кислоти в акушерсько-гінекологічній практиці

С.Б. Чечуга

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

У статті розглянуті сучасні підходи до надання допомоги при кровотечах під час вагітності та пологів, а також аномальних маткових кровотечах в гінекологічній практиці. Зокрема, наголошено на доцільності застосування препарату транексамової кислоти (Гемотран® ПАТ «Фармак»), яка конкурентно інгібує активацію плазміногену та його перетворення на плазмін, чинить гемостатичну дію при кровотечах, пов'язаних із підвищенням фібринолізу.

Ключові слова: передлежання плаценти, передчасне відшарування плаценти, аномальні маткові кровотечі, транексамова кислота.

Кровотечі зі статевих шляхів різної інтенсивності та тривалості – одна з найбільш частих причин звертання жінок за медичною допомогою та госпіталізацій в акушерсько-гінекологічні клініки. Кожні кров'янисті виділення зі статевих шляхів, які неможливо трактувати як нормальну менструацію, є симптомом акушерського, гінекологічного або, значно рідше, екстрагенітального захворювання.

В акушерській практиці кровотечі продовжують залишатися найбільш серйозною проблемою, оскільки серед причин материнської смертності вони складають 20–25%. Крім того, кровотечі під час вагітності та пологів можуть провокувати стійку інвалідизацію жінок, розвиток у них астеновегетативних то нейроендокринних синдромів з порушенням репродуктивного здоров'я та зниженням якості життя. Частота пологів, які ускладнилися матковими кро-

вотечами в Україні складають від 8% до 11% та не мають тенденції до зниження. Це може бути пов'язано зі змінами умов життя, впливом шкідливих факторів зовнішнього середовища, збільшенням жінок з екстрагенітальною патологією, що призводить до порушення гармонійного перебігу гестаційного періоду та виникнення різної акушерської патології, в тому числі і до маткових кровотеч під час вагітності та пологів (мал. 1).

Особливістю акушерських кровотеч є їхня раптовість та масивність з розвитком гострого дефіциту об'єму циркулюючої крові, порушенням серцевої діяльності, анемічної та циркуляторної гіпоксії. Тканинна гіпоксія, яка виникає на цьому фоні, супроводжується порушенням окисно-відновних процесів з переважним ураженням центральної нервової системи, нирок, печінки, відбувається порушення водно-електролітного балансу, кислотно-основної рівноваги, гормональних співвідношень, ферментативних та гемостазіологічних процесів. При масивних кровотечах швидко розвивається «хибне коло», що може призвести до летального кінця.

В останні роки частота та структура акушерських кровотеч суттєво змінилися. Кількість акушерських кровотеч в післяпологовий період зменшилася, однак частіше стали спостерігатися кровотечі, зумовлені відшаруванням нормально розташованої плаценти (1 на 100 вагітностей – 40%) та її передлежанням (1 на 200 вагітностей – 20%), кровотечі на фоні порушення гемостазу [10, 14, 15]. Отже саме передлежання та відшарування плаценти складають переважну більшість серед факторів виникнення кровотеч



G.Khashtgir, J. Studd, 1999 з доповненнями

Мал. 1. Причини та характер маткових кровотеч

другої половини вагітності та є основними чинниками перинатальної захворюваності та смертності в III триместрі гестації [1, 3, 6].

Основною причиною виникнення кровотечі при патологічно низькій плацентадії є розрив частини спіральних артерій та вен за рахунок зміщення базального шару ендометрія разом з м'язами стінки матки в ділянці нижнього сегмента по відношенню до шару ендометрія, що відторгається, зв'язаному з тканиною плаценти [5, 8, 11]. Остання за своєю будовою не має можливості змінювати розміри та зміщуватися за внутрішніми шарами міометрія. Цей процес відбувається під час пологової діяльності внаслідок обов'язкових структурних змін, саме значної зміни плацентарного ложа та зміщення м'язів матки в ділянці нижнього сегмента. Під час вагітності кровотеча на фоні передлежання плаценти виникає під впливом виділеного плацентою прогестерону та хоріогоніну, в результаті чого гладком'язові клітини тканин нижнього сегмента розслаблюються та стають настільки розтягнутими, що нижній сегмент матки перестає виконувати функцію міцної стінки, яка не змінює свою площу по відношенню до плаценти. Кожне підвищення тиску в ділянці нижнього сегмента (сегментарне або поодинокі скорочення матки) призводить до його розтягнення по відношенню до плаценти. Травма судин, яка виникає на цьому фоні, призводить до виникнення гематоми з відшаруванням плацентарної тканини, вивільненням великої кількості простагландинів з подальшим порушенням системи гемостазу та посиленням кровотечі [12, 17, 22].

Не менш актуальною проблемою в розрізі аналізу кровотеч в другій половині вагітності є передчасне відшарування плаценти, кількість яких в останній час невпинно зростає. На фоні синдрому «шокової плаценти» при передчасному її відшаруванні виникають порушення в мікроциркуляторному відділі судинного басейну плаценти та матки. Різко зростає можливість потрапляння в кровотік амніотичної рідини, що запускає розвиток ДВЗ-синдрому. Факторами, що спричиняють розвиток гострої форми ДВЗ-синдрому, є матково-плацентарна апоплексія, пошкодження ендотелію судин на значному протязі з проникненням тромбопластичних тканинних субстанцій в материнський кровотік та змін коагуляційних властивостей крові [7, 8, 15, 16, 21, 23].

Загальноприйнята тактика ведення пацієнток з матковими кровотечами при передлежанні плаценти та передчасному її відшаруванні спрямована на раннє та комплексне лікування, що передбачає зупинку кровотечі, нормалізацію гемодинаміки та дозволяє провести профілактику РДС плода, пролонгувати вагітність і попередити репродуктивні втрати. Саме в цьому аспекті пошук ефективних симптоматичних гемостатичних засобів, які б задовольняли потреби зупинки кровотечі в гестаційний період, залишається досить актуальним.

Однак небезпека масивної крововтрати на фоні передлежання плаценти та передчасного її відшарування після вдалого розродження не зникає. Після відділення плаценти відкривається велика та значно васкуляризована (150–200 спіральних артерій) субплацентарна ділянка, що створює реальний ризик швидкої крововтрати. Післяпологовий гемостаз в матці забезпечується як за рахунок скорочення гладком'язових елементів міометрія, так і тромбоутворення в судинах плацентарної ділянки. Інтенсивна рефракція м'язових волокон матки після відділення плаценти в післяпологовий період сприяє стисненню, скручуванню та втягненню в товщу м'яза спіральних артерій. Одночасно починається процес тромбоутворення, до розвитку якого призводить активація тромбоцитарних

та плазмених факторів згортання крові. На початку тромбоутворення рихлі згортки нещільно зв'язані з судиною. Вони легко відриваються та вимиваються при гіпотонії матки. Надійний гемостаз досягається через 2–3 год після того, як сформуються щільні, еластичні фібринові тромби, які тісно пов'язані зі стінкою судини та закривають її дефекти, що значно зменшує небезпеку кровотечі у випадку зниження тонуусу матки. Причинами післяпологових кровотеч у ранній післяпологовий період на фоні передлежання плаценти та її передчасного відшарування є гіпотонія матки та коагулопатична кровотеча як наслідок блокади скорочувального білка продуктами дегідратації фібрину на фоні порушень в системі гемостазу [2, 3, 11, 19].

Однією з найбільш частих причин госпіталізації жінок до гінекологічного стаціонару є аномальні маткові кровотечі, які визначаються як надмірні за тривалістю (більше 8 діб), об'ємом крововтрати (більше 80 мл) та/або частотою (інтервал менше 24 діб або більше 4 епізодів за 90 діб). Серед жінок репродуктивного віку 20–30% усіх візитів до гінеколога відбувається з приводу маткових кровотеч, в пері- та постменопаузі цей показник зростає до 70% [13, 20, 22]. Аномальні маткові кровотечі є однією з основних причин залізодефіцитних анемії, знижують працездатність та якість життя жінки. Не менш поширеними причинами кровотечі зі статевих шляхів в гінекологічній практиці є кровотечі, пов'язані з застосуванням засобів контрацепції та гормонотерапії, завмерлою вагітністю, матковою та ектопічною вагітністю, трофобластичною хворобою, травмами статевих органів, новоутвореннями тощо.

Механізм зупинки кровотечі з пологових шляхів має свої особливості залежно від його джерела. Гемостаз в матці є багатокомпонентним процесом, в якому виділяють основні групи факторів: внутрішньосудинні, м'язові та органно-тканинні. Так, кровотечі з тканин шийки матки та піхви припиняються переважно завдяки активності судинно-тромбоцитарної та коагуляційної ланок системи гемостазу. Тканини тіла матки мають додаткові можливості припинення кровотечі за рахунок скорочення міометрія, що спричинює звуження просвіту судин та спазм м'язових елементів судинної стінки самих артерій. Крім того, деякі дослідження стану системи гемостазу у жінок, схильних до мено- та метрорагій, продемонстрували в них збільшення вмісту тканинного плазміноген-активувального фактора, що доводить значення гемокоагуляційних властивостей крові в механізмах гемостазу [13, 16, 19].

Загальновідомо, що в жінок із завмерлою вагітністю найбільш часто спостерігають кровотечі в постабортний період, що пов'язано із всмоктуванням продуктів аутолізу тканин загиблого плодового яйця в кровотік матері з подальшим порушенням внутрішньосудинних умов гемостазу [3, 7, 13, 15]. Тривале перебування загиблого плодового яйця в матці значно знижує гемокоагуляційну активність тканинних та судинних факторів, крім цього знижується скоротлива здатність міометрія. На фоні завмерлої вагітності розвиваються значні порушення згортання крові, що проявляються у вигляді гіпергенеринемії, фібринолізу, гіпофібриногенемії та зниження активності прокоагулянтів. У більшості випадків зрив коагуляції спричиняє комбінування ДВЗ та наступного гіперфібринолізу [16, 21].

Таким чином, акушерсько-гінекологічні кровотечі практично завжди перебігають на фоні порушення гемокоагуляційних властивостей крові. Уже при порівняно невеликій крововтраті (15–20% ОЦК) констатується двофазність змін в системі гемостазу – короткочасна фаза



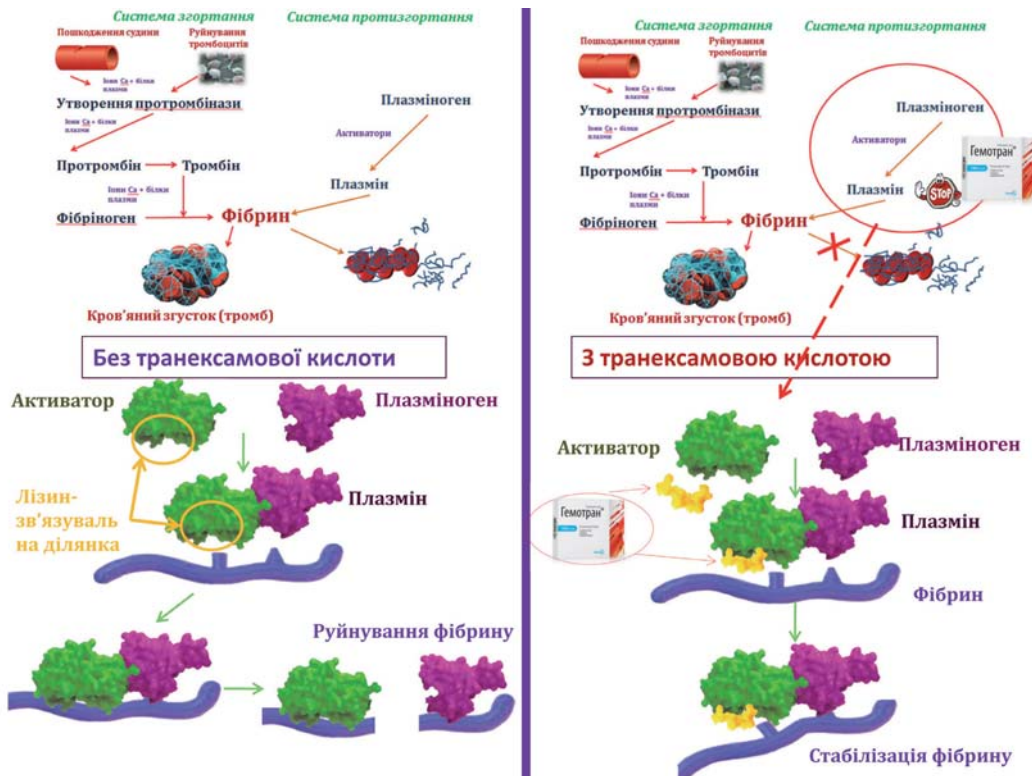
Мал. 2.

гіперкоагуляції змінюється фазою гіпокоагуляції. Крім того, внаслідок масивних та/або рецидивних кровотеч можливо формування вторинного дефіциту факторів згортання, що поглиблює порушення в системі гемостазу та погіршує прояви захворювання.

Як відомо, основними компонентами, що забезпечують гемостаз, є судинна стінка, тромбоцити, система коагуляції та система фібринолізу. На початку кровотечі за рахунок адгезії та агрегації тромбоцити нівелюють дефект судинної стінки. При цьому вивільнюються активні аміни (АДФ, тромбоксан, серотонін, фактор Віллебранда), які в свою чергу призводять до подальшої аглютинації кров'яних пластинок, відбувається вазоконстрикція та каскадно активуються фактори згортання крові, випа-

дають перші нитки фібрину [5, 7, 16]. Сутність коагуляції полягає в послідовній активації факторів згортання, що призводить до розщеплення фібриногену та перетворення його на нерозчинний фібрин. Перешкоджають процесу згортання – природні антикоагулянти, які складають систему фібринолізу та зв'язують і інактивують ензими коагуляційного каскаду, тим самим локалізують згортання в місці пошкодження та попереджують поширення місцевого процесу в системний. Фібриноліз є процесом розщеплення фібринового згустка, в результаті чого відновлюється провіт судини. Він відображає складну реакцію між компонентами плазмінової системи та фібрином. Головним ферментом, який відповідає за протеолітичну деградацію фібрину до розчинних фрагментів невеликих розмірів, є плазмін. Плазмін утворюється із плазміногену під дією активаторів плазміногену тканинного та урокіназного типів. Утворення плазміну починається тоді, коли плазміноген та активатор плазміногену приєднуються до фібрину. Обидва активатора плазміногену містяться в крові в комплексі зі специфічними та неспецифічними інгібіторами, серед яких найбільше значення має інгібітор активатора плазміногену типу 1 (РАІ-1). Останній, як і активатор плазміногену тканинного типу, вивільнюється непошкодженими клітинами ендотелію навколо фібринового тромбу під дією тромбіну, але при цьому відбувається інактивація РАІ-1 активованим протеїном С, який утворюється на мембрані ендотеліальних клітин під дією комплексу тромбомодулін–тромбін. Саме виражена активність фібринолітичної системи згідно з даними сучасних досліджень розглядається як основна причина кровотеч при патологічних станах в акушерстві та гінекології [5, 17] (мал. 2).

Отже, враховуючи основні ланки патогенезу маткових кровотеч в акушерсько-гінекологічній практиці, симптоматична гемостатична терапія не втрачає своєї актуаль-



Мал. 3.

ності та повинна бути спрямована на корекцію порушень в системі гемостазу не тільки на фоні кровотечі, яка розпочалася, але і з профілактичною метою з урахуванням факторів ризику масивної крововтрати.

Арсенал гемостатичних засобів продовжує зростати, однак вибір одного з них у лікуванні акушерсько-гінекологічних кровотеч повинен визначатися масивністю кровотечі, шляхом введення, побічними ефектами тощо. У даному огляді розглянуто фармакологічні особливості та аспекти клінічного використання одного з перших інгібіторів фібринолізу – транексамової кислоти в аспекті надання допомоги при кровотечах під час вагітності та пологів, а також аномальних маткових кровотечах в гінекологічній практиці.

Транексамова кислота – це синтетичний продукт амінокислоти лізін та вперше була введена в практику в Швеції в 1969 році. Після перорального застосування препарат всмоктується на 30–50%, при цьому споживання їжі не впливає на цей показник. Присутність метаболізму практично відсутній та середня максимальна концентрація в плазмі крові після перорального застосування досягається через 2–3 год. В терапевтичних дозах зв'язування з білками плазми крові мінімальне – 3%. Час напіввиведення складає 1,5–2 год. Препарат практично не метаболізується в організмі, тому в незміненому вигляді виводиться нирками із сечею. Таким чином, для транексамової кислоти характерний сприятливий фармакокінетичний профіль, який дозволяє препарату без перешкод всмоктуватися в організм, а після здійснення своєї дії також без перешкод виводитися [6, 22, 23].

Транексамова кислота відноситься до антифібринолітичних засобів, основний ефект якої пов'язаний з її властивістю зворотно блокувати лізинзв'язувальні ділянки в молекулі плазміногену, тим самим попереджаючи взаємодію плазміногену з лізиновими ділянками у фібриновому полімері. Як наслідок, фібрин не розчиняється. Крім того, існують дані, що транексамова кислота блокує ділянки, які зв'язують лізін не лише у плазміногені, але й у плазміні, котрий уже утворився, перешкоджаючи його дії на фібрин.

Транексамова кислота у концентрації 1 мг/мл не призводить до агрегації тромбоцитів *in vitro*. В концентрації 10 мг/мл вона не впливає на кількість тромбоцитів та час згортання у здорових жінок. З іншого боку, в дозах 1 мг/кг та 10 мг/кг подовжує тромбіновий час. Іншими маркерами дії транексамової кислоти можуть бути зменшення тривалості кровотечі, зниження рівня маркерів фібринолізу (продукти деградації фібрину), подовження часу лізису згустка. Додатковим механізмом гемостатичного ефекту транексамової кислоти є стимуляція синтезу колагену, завдяки якому збільшується еластичність фібринового згустка, що також сприяє припиненню кровотечі [6]. У переліку препаратів транексамової кислоти певне місце посідає Гемотран® (ПАТ «Фармак»), який є розчинною формою препарату з найбільшою концентрацією діючої речовини 100 мг/мл, не містить в своєму складі консервантів та стабілізаторів, чинить протиалергійну та протизапальну дію за рахунок стримування утворення кінинів та інших активних пептидів, які беруть участь в алергійних та запальних реакціях.

Побічні ефекти при вживанні транексамової кислоти виникають рідко та обмежуються в основному нудотою, блюванням, діареєю, алергією, в поодиноких випадках – ортостатичним колапсом. При тривалому застосуванні теоретично підвищується ризик збільшення ймовірності тромбоутворення за типом тромбозу глибоких вен, як і в

результаті використання кожного з інших інгібіторів фібринолізу.

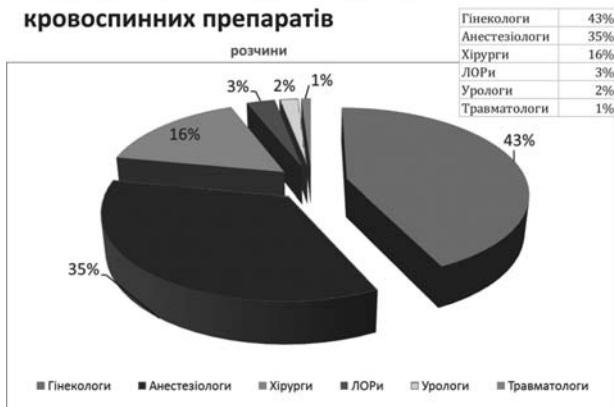
Рандомізовані контрольовані дослідження [5, 6, 15] демонструють успіх використання транексамової кислоти в різних галузях медицини, а саме хірургії, травматології, отоларингології, урології тощо. Так, даний антифібринолітик достовірно зменшує періопераційну крововтрату при більшості хірургічних втручань, включаючи операції на серці, операції при тотальній артропластиці кульшових та колінних суглобів, простатектомії (мал. 4). Транексамова кислота достовірно знижує летальність від крововтрати у пацієнтів з політравмами, шлунково-кишковими кровотечами та субарахноїдальними крововиливами. Однак завдяки фармакодинамічним та фармакокінетичним властивостям транексамова кислота більш широко і успішно застосовується з профілактичною та лікувальною метою в акушерстві та гінекології.

Відомо, що як у тканинах шийки матки, так і самої матки, виявляють високий рівень тканинного плазміноген-активуального фактора, що може слугувати патогенетичним обґрунтуванням для профілактичного використання транексамової кислоти в оперативній гінекології. Є низка повідомлень про успішне використання препарату під час міомектомії, про що свідчить проведене у Туреччині проспективне рандомізоване дослідження. Було продемонстровано, що транексамова кислота достовірно знижує післяопераційну та загальну крововтрату (в середньому на 200 мл), а також дозволяє дещо зменшити тривалість операції (в середньому на 11 хв). Дослідження з Китаю свідчать про успішне використання препарату для лікування менорагії після встановлення – внутрішньоматкової спіралі – ВМС. Профілактичне (до встановлення ВМС) застосування транексамової кислоти у звичайних дозах значно знижує об'єм менструальної крововтрати та частоту випадків менорагій після встановлення внутрішньоматкового засобу в порівнянні з плацебо [5, 12, 16].

Класичний випадок використання транексамової кислоти з метою лікування – менорагії. В огляд, опублікований в 2012 році, було включено 11 рандомізованих контрольованих досліджень [6, 9, 15], в яких транексамова кислота використовувалась для лікування важких менструальних кровотеч. Вживання протягом менструації у дозі 15 мг/кг 3–4 рази на добу транексамової кислоти достовірно знижує об'єм крововтрати в середньому на 26–60 мл. При цьому ефективність препарату достовірно перевищувала ефективність плацебо, нестероїдних протизапальних засобів, прогестинів та етамзилату. У цьому самому огляді було також продемонстровано, що транексамова кислота достовірно покращує якість життя пацієнок з менорагіями. Наприклад, в одному з досліджень повідомляється, що призначення транексамової кислоти протягом 3 циклів 5 днів призводило до достовірного зниження середніх балів MIQ (опитувальник для оцінювання впливу менорагій на якість життя), які характеризують обмеження в соціальній активності, відпочинку та фізичному навантаженні.

Актуальність використання транексамової кислоти в акушерській практиці продиктовано змінами стану системи гемостазу в період гестації. Так, при фізіологічному перебігу вагітності зростає рівень інгібіторів активаторів плазміногену та зниження тканинних активаторів плазміногену (t-PA), збільшується рівень активованого тромбіногену інгібітора фібринолізу – TAFI, що поряд з іншими змінами в системі гемостазу (зростання концентрації факторів згортання, зниження рівня антитромбіну III, протеїну С, протеїну S) забезпечує надійний гемостаз в

Структура кровотеч/розподіл призначень кровоспинних препаратів



Мал. 4. Структура кровотеч/розподіл призначень кровоспинних препаратів

пологах. При патологічних станах, а саме передлежання плаценти, відшарування нормально розташованої плаценти, антифосфоліпідний синдром, прееклампсія, еклампсія тощо, цей баланс може зміщуватися в бік активації тканинних активаторів плазміногену (t-PA) з розвитком гіперфібринолізу. Цей факт визначає необхідність використання транексамової кислоти, яка запобігає гіперфібринолітичній активності крові та має профілактичний ефект виникнення кровотечі під час вагітності, вагінальних пологів і кесарева розтину у жінок групи ризику.

Найбільше дослідження з вивчення застосування транексамової кислоти під час вагітності було проведено в Швеції, в якому була продемонстрована висока ефективність гемостатичних властивостей препарату, відсутність тромботичного ефекту та негативного впливу на стан плода [6].

В іноземній літературі є дослідження, які вивчали клінічну ефективність транексамової кислоти під час абдомінального розродження. Було доведено, що транексамова кислота достовірно зменшує об'єм крововтрати в інтервалі часу між закінченням операції до 2 год післяопераційного періоду, а також загальний об'єм крововтрати. Також був продемонстрований більший вплив транексамової кислоти на об'єм саме післяопераційної крововтрати, ніж на об'єм інтраопераційної крововтрати [8, 14, 15].

Профілактичний та лікувальний ефект транексамової кислоти при вагінальному розродженні вивчали в мультицентровому дослідженні в Китаї, в якому було продемонстроване достовірне зменшення загальної крововтрати в ранній післяпологовий період на фоні профілактичного введення препарату. У будь-якому випадку в післяпологовий період виникає різке зростання фібринолітичної активності крові, що пояснюється зниженням рівня інгібіто-

ру активатора плазміногену PAI-2 після відокремлення плаценти та передбачає з патогенічної точки зору використання антифібринолітиків, а саме транексамової кислоти [7, 19, 21].

Перші дослідження ефективності транексамової кислоти в акушерській практиці в Україні проводили у жінок з матковими кровотечами при передлежанні плаценти, передчасному відшаруванні плаценти на фоні прееклампсії та гіпотонічними кровотечами в ранній післяпологовий період після вагінальних та оперативних пологів. Результати проведених досліджень довели високий гемостатичний ефект транексамової кислоти при даних патологічних станах за рахунок інактивації плазміногену та зв'язування плазміногену та інших протеїнів плазми крові, включаючи V та VIII фактори згортання крові, що знижує вірогідність рецидивів кровотеч та дозволяє подальше пролонгування вагітності [5].

У таблиці наведені схеми використання транексамової кислоти при вагінальних та абдомінальних пологах, оперативних втручаннях в гінекології.

Таким чином, транексамова кислота є давно відомим та добре зарекомендованим гемостатичним препаратом з групи антифібринолітиків, який може застосовуватися з профілактичною та лікувальною метою для попередження масивної крововтрати в гінекологічній практиці, під час пологів вагінальних або абдомінальним шляхом, особливо у жінок групи ризику.

ВИСНОВКИ

Отже, узагальнюючи дані літератури, показаннями для використання транексамової кислоти в акушерстві та гінекології можуть бути:

- Профілактика та лікування післяпологових кровотеч під час вагінального та абдомінального розродження у жінок групи ризику (передчасне відшарування плаценти, передлежання плаценти, прееклампсія, багатоплідна вагітність, індуковані пологи тощо).
- Профілактика та лікування кровотеч при оперативних втручаннях в гінекології (консервативна міомектомія, конізація шийки матки, евакуація елементів плодового яйця при завмерлій вагітності та трофобластичній хворобі, штучного переривання вагітності).
- Терапія гравідарних кровотеч в різні терміни гестації на фоні викидня, що розпочався, відшарування плаценти та її передлежання.
- Терапія аномальних маткових кровотеч на фоні міоми матки, аденоміозу, гіперплазії та поліпів ендометрія, внутрішноматкової та гормональної контрацепції.
- Терапія ювенільних кровотеч, коагулопатичних кровотеч, в тому числі на фоні вживання антикоагулянтів та антиагрегантів.
- Терапія кровотеч при травмах статевих органів, онкологічних процесах.

Дози та спосіб використання транексамової кислоти з профілактичною та лікувальною метою

Умови використання	Доза навантаження	Підтримувальна доза
За відсутності порушень коагуляції, у разі високого ризику кровотечі	Після народження плода (вагінальні пологи) або за 10-15 хв до розрізу (кесарев розтин, гінекологічні операції) 10-15 мг/кг внутрішньовенно болюсно (протягом 5-10 хв) або 1 г внутрішньовенно болюсно (протягом 5-10 хв)	Внутрішньовенна інфузія в дозі 1 мг/кг за 1 год протягом 10 год
За наявності порушень коагуляції	1 г внутрішньовенно болюсно (протягом 5-10 хв)	10 мг/кг внутрішньовенно болюсно або краплинно 2-3 рази на добу



Препарат вибору в екстренній терапії кровотеч^{1,2}

Гемотран[®]

Транексамова кислота

- ✓ На 40% скорочує післяопераційну крововтрату³
- ✓ В 2 рази скорочує потребу в переливанні крові³

ВИЯГ З ІНСТРУКЦІЇ МЕДИЧНОГО ЗАСТОСУВАННЯ ПРЕПАРАТУ ГЕМОТРАН[®]:

Склад: 1 мл розчину містить транексамової кислоти 50 мг або 100 мг; допоміжна речовина: вода для ін'єкцій. Розчин для ін'єкцій. Антигеморагічні засоби. Інгібітори фібринолізу. Код АТХ B02A A02. Гемотран[®] – антифібринолітичний засіб. Транексамова кислота конкурентно інгібує активацію плазміногену та його перетворення на плазміні. Після внутрішньовенного введення дози 1 г крива «концентрація-час» показує триекспоненційну кінетику з середнім періодом напіввиведення приблизно 2 години у кінцевій фазі елімінації. Початковий об'єм розподілу становить приблизно 9-12 л. Екскретується з сечею. Виводиться нирками шляхом клубочкової фільтрації. Загальний рівень екскреції нирками еквівалентний до загального кліренсу плазми крові (110-116 мл/хв). Показання: Кровотеча або ризик кровотечі при посиленні фібринолізу, як генералізованого, так і місцевого. Протипоказання: підвищена чутливість до кислоти транексамової та компонентів, які входять до складу препарату. Тромбоемболічні захворювання в анамнезі, високий ризик тромбоемболії, макроскопічна гематурія, коагулопатія внаслідок дифузного внутрішньосудинного згортання крові (ДВЗК-синдром) без значної активації фібринолізу, порушення кольорового зору. Спосіб застосування та дози: вводити внутрішньовенно (краплинно, струминно). Режим дозування індивідуальний, залежно від клінічної ситуації. При генералізованому фібринолізі вводити у разовій дозі 15 мг/кг маси тіла кожні 6-8 годин, швидкість введення – 1 мл/хв. При місцевому фібринолізі рекомендується застосовувати препарат по 200-500 мг 2-3 рази на добу. При протастектомії вводити під час операції 1 г, потім по 1 г кожні 8 годин протягом 3 днів, після чого переходити на прийом таблетованої форми транексамової кислоти до зникнення макроематурії. Побічні реакції: нудота, блювання, діарея, відчуття дискомфорту у шлунку та кишкової, судороги, запаморочення, артеріальна гіпотензія, тромбоз глибоких вен, емболія легень, тромбоз судин головного мозку.

Інформаційний матеріал виключно для лікарів.

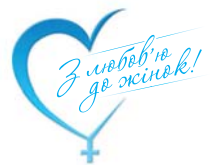
Інформаційний матеріал для розповсюдження на конференціях, семінарах, симпозиумах з медичної тематики.

Література: 1. Т.Ф. Татарчук «Современный менеджмент аномальных маточных кровотечений», Репродуктивная эндокринология, №4(12), сентябрь 2013. 2. Клінічний протокол «Акушерські кровотечі», наказ №205 від 24.03.2014. 3. COCHRANE COLLABORATION «Применение антифибринолитиков для минимизации периоперационной аллогенной гемотрансфузии» David A Henry, Paul A Carless, Annette J Moxey, Diane O'Connell, Barrie J Stokes, Dean A Fergusson, Katharine Ker

Р.П. №UA/13975/01/01, наказ МОЗ України №771 від 24.10.14.

Р.П. №UA/13975/01/02 наказ МОЗ України №771 від 24.10.14.

Виробник: ПАТ «Фармак», м. Київ, вул. Фрунзе, 63. Тел.: (044) 239-19-44.
www.farmak.ua



Опыт применения транексамовой кислоты в акушерско-гинекологической практике

С.Б. Чечуга

В статье представлены современные подходы к оказанию помощи при кровотечениях во время беременности и родов, а также аномальных маточных кровотечениях в гинекологической практике. В частности, акцентировано внимание на целесообразности применения препарата транексамовой кислоты (Гемотран ПАТ «Фармак»), которая конкурентно ингибирует активацию плазминогена и его превращение в плазмин, оказывает гемостатическое действие при кровотечениях, связанных с повышением фибринолиза.

Ключевые слова: *предлежание плаценты, преждевременная отслойка плаценты, аномальные маточные кровотечения, транексамовая кислота.*

Experience in the use of tranexamic acid in obstetric practice

S.B. Chechuga

The article presents current approaches to aid for bleeding during pregnancy and childbirth, as well as abnormal uterine bleeding in gynecological practice. In particular, attention is focused on the appropriateness of the drug tranexamic acid (Gemotran PAT «Farmak»), which competitively inhibits the activation of plasminogen and its conversion into plasmin, has haemostatic effect for bleeding associated with increased fibrinolysis.

Key words: *placenta previa, abruptio placenta, abnormal uterine bleeding, tranexamic acid.*

Сведения об авторе

Чечуга Сергей Брониславович – кафедра акушерства и гинекологии № 2 Винницкого национального медицинского университета имени Н.И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел.: (0432) 57-03-60

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бицадзе В.О. Принципы диагностики и патогенетической профилактики основных осложнений беременности, обусловленных тромбофилией: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2003. – 268 с.
2. Герасимова Л.И. Информационные системы анализа состояния репродуктивного здоровья женщин. – Чебоксары, 2000. – 212 с.
3. Грицан Г.В. Интенсивная терапия критических состояний в акушерстве и гинекологии: вопросы методологии и организации: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Новосибирск, 2009. – 52 с.
4. Драндров Г.Л. Кесарево сечение с предварительной изоляцией брюшной полости: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Казань, 1988. – 24 с.
5. Жук С.І., Чечуга С.Б. Лікування невинуювання вагітності при низькій плацентазії // Інформаційний лист про нововведення в систему охорони здоров'я, 2009.
6. Камінський В.В., Гляньновський О.В. Масивні акушерські кровотечі. – К.: Тріумф, 2010.
7. Колесниченко А.П., Грицан Г.В., Грицан А.И. Острый ДВС-синдром при критических состояниях в акушерско-гинекологической клинике: руководство для врачей. – СПб.: СпецЛит, 2008. – 110 с.
8. Куликов А.В. Интенсивная терапия массивной кровопотери и геморрагического шока в акушерстве // Тез. IX Рос. конгресса анестезиологов и реаниматологов. – СПб., 2008. – С. 247.
9. Маршалов Д.В. Алгоритм интенсивной терапии массивной кровопотери в акушерстве / Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Саратов, 2005. – 24 с.
10. Охотина Т.Н. Акушерские кровотечения: конспект лекций / Чуваш. гос. ун-т им. И.Н. Ульянова. – Чебоксары, 2003. – 40 с.
11. Послеродовое кровотечение (профилактика, лечение, алгоритм ведения). Клинический протокол / Е.М. Шифман, О.Л. Полянчикова, О.Р. Баев [и др.] // Акуш. и гин. – 2011. – № 4. – С. 31–34.
12. Репина М.А. Материнская смертность при акушерских кровотечениях и проблемы маточного гемостаза // Журн. акуш. и жен. болезней. – 2011. – № 3. – С. 18-23.
13. Рогожина И.Е. Современное представление о механизмах маточных кровотечений при некоторых urgentных состояниях в акушерско-гинекологической клинике // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2011. – Т. 7, № 1. – С. 59–65.
14. Серов В.Н., Маркин С.А. Критические состояния в акушерстве: руководство для врачей. – М.: Медиздат, 2003. – 704 с.
15. Современные подходы к лечению послеродовых акушерских кровотечений / В.Е. Радзинский, И.Н. Костин, Я.Г. Жуковский и др. // Акушерство и гинекология. – 2008. – № 3. – С. 25–30.
16. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике: руководство для врачей / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, Л.М. Смирнова [и др.]. – М.: МИА, 2011. – 1056 с.
17. Чернуха Е.А. Нормальный и патологический послеродовой период: [руководство] / Е.А. Чернуха. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 271 с.
18. Яглов В.В. Маточные кровотечения и гемостаз // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – Т. 9, № 6. – С. 54–58.
19. Franchini The use of rerecombinant activated FVII in postpartum hemorrhage // Clin Obstet Gynecol. – 2010. – Vol. 53. – P. 219–227.
20. Ferrer P. Antifibrinolytic agents in post partum haemorrhagw: a systematic review // BMC Pregnancy Childbirth. – 2009. – Vol. 9. – P. 29.
21. Fuller A.J., Bucklin B.A. Blood product replacement for postpartum hemorrhage // Clin Obstet Gynecol. – 2010. – Vol. 53. – P. 196–208.
22. Porreco R.P., Stettler R.W. Surgical remedies for postpartum hemorrhage // Clin Obstet Gynecol. – 2010. – Vol. 53 (1). – P. 165–181.
23. Cotter A., Ness A., Tolosa J. Prophylactic oxytocin for the third stage of labour (Cochrane Review) // The Reproductive Health Library. 2006. Iss. 9. Oxford: Update Software Ltd. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.rhlibrary.com>. (дата обращения: 28.05.2012).

Статья поступила в редакцию 06.02.2015

Перебіг вагітності та пологів у жінок з ентеровірусною інфекцією

М.І. Антонюк¹, Х.В. Зарічанська², Н.О. Ємець³

¹Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

³ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

Проаналізовано перебіг вагітності та пологів у жінок з ентеровірусною інфекцією. Визначено, що інфікування ентеровірусами зумовлює розвиток гестаційних ускладнень та репродуктивних втрат. Отримані дані необхідно враховувати під час розроблення заходів профілактики акушерської та перинатальної патології.

Ключові слова: ентеровірусна інфекція, вагітність, пологи.

У сучасному акушерстві особливу увагу приділяють питанням планування, підготовки та ведення вагітності у жінок з високим інфекційним ризиком [1, 2]. Інфекційна патологія у вагітних залишається однією з найбільш серйозних медичних та соціальних проблем [3]. Особливі застереження викликають інфекційні захворювання, збудники яких здатні пошкоджувати плаценту, проникати крізь неї та уражати плід – токсоплазмоз, краснуха, цитомегаловірусна, герпетична та ентеровірусна інфекції [3, 4]. Наведені інфекції найчастіше є причиною мимовільних викиднів, антенатальної загибелі плода, народження дитини з вадами розвитку чи вродженою інфекційною патологією [3, 5].

Актуальність проблеми ентеровірусних інфекцій на сучасному етапі зумовлена декількома факторами. Дослідженнями останніх років продемонстрована роль ентеровірусів у виникненні інфекційних захворювань, а також у формуванні соматичної патології [6, 7]. Це змушує змінити звичний погляд на них як на малозначущі патогени. Тому зріс інтерес до них як в медицині та епідеміології, так і у вірусології та молекулярній біології. Клінічна картина захворювань, спричинених кишковими вірусами з групи Коксаки та ЕСНО, характеризується поліморфізмом клінічних проявів, що пов'язано з широкою тропністю ентеровірусів та ураженням різних органів і тканин [6, 8]. Відсутність патогномонічних симптомів значно ускладнює клінічну діагностику ентеровірусної інфекції та потребує проведення диференціальної діагностики з багатьма інфекційними та неінфекційними захворюваннями. Ще однією суттєвою проблемою є труднощі клінічної діагностики активного процесу в імунокомпетентних осіб, що зумовлено переважно безсимптомним перебігом та формуванням персистенції збудника після первинного зараження [5, 8].

Результати наукових робіт підтверджують значення ентеровірусів в етіології внутрішньоутробних вірусних інфекцій та пов'язаних з ними патологій матері, плода, а також новонародженого [2, 4, 6]. Однак на сьогодні залишаються недостатньо вивченими питання діагностики, лікування та профілактики ентеровірусної інфекції у вагітних в різних термінах гестації.

Мета дослідження: вивчення впливу ентеровірусної інфекції на перебіг вагітності та пологів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням знаходились 30 жінок з одноплідною вагітністю та ентеровірусною інфекцією (основ-

на група). Діагноз ентеровірусної інфекції встановлювали на підставі епідеміологічного анамнезу, клінічних ознак, результатів лабораторного дослідження, зокрема, виявлення в сечі методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) ентеровірусів. Контрольну групу склали 30 жінок з одноплідною вагітністю та негативною вірусурією з необтяженим акушерсько-гінекологічним та соматичним анамнезом.

Усім жінкам проведено клініко-лабораторне та гінекологічне обстеження, ультразвукове дослідження, доплерометрію кровотоку в системі мати–плацента–плід, антенатальну кардіотокографію. Для виявлення захворювань, які передаються статевим шляхом, здійснювали ПЛР-діагностику, бактеріоскопічне та бактеріологічне дослідження виділень з піхви та каналу шийки матки.

Статистичне оброблення отриманих результатів дослідження проводили загальноприйнятими методами статистики.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вік пацієнток коливався від 19 до 37 років і склав в середньому $27 \pm 1,2$ року. Середній вік початку менструації жінок основної групи склав $13,41 \pm 0,32$ року. Розлади менструальної функції в анамнезі у вигляді порушення циклічності спостерігались у 16,7% (5) жінок з ентеровірусною інфекцією, на болючі місячні скаржились 10,0% (3) жінок. Середній вік початку статевого життя склав $17,30 \pm 0,2$ року. У середньому період від початку статевого життя до першої вагітності тривав $2,07 \pm 0,34$ року.

Першовагітними були 56,7% (17) жінок основної групи та 63,3% (19) жінок контрольної групи. У 43,3% (13) жінок основної групи та 36,7% (11) жінок контрольної групи вагітність була повторною. У 4 жінок (13,3%) основної групи вагітність настала шляхом використання допоміжних репродуктивних технологій.

У повторновагітних основної групи в анамнезі були своєчасні пологи (38,5%), передчасні пологи (7,7%), самовільні викидні (30,8%), позаматкова вагітність (7,7%), артифіційні аборти (15,4%). У контрольній групі у більшості повторновагітних (86,7%) в анамнезі були своєчасні пологи і тільки в 13,3% жінок мав місце артифіційний аборт.

З урахуванням даних репродуктивного анамнезу привертає увагу високий відсоток пацієнток з невиношуванням (30,8%) і звичним невиношуванням в анамнезі (23,1%), які інфіковані ентеровірусами.

Аналізуючи соматичний стан здоров'я жінок основної групи, слід відзначити високий рівень захворювань серцево-судинної системи (33,3%), анемії (36,7%), патології сечовидільної системи (26,7%), ендокринних (33,3%) та гострих респіраторних захворювань (13,3%). В анамнезі вагітних з ентеровірусною інфекцією спостерігається висока частота запальних захворювань органів малого таза (33,3%), ерозій шийки матки та ендочервіциту (26,7%).

Під час вагітності були госпіталізовані 40,0% (12) жінок основної групи. Показаннями до лікування у стаціонарі були загроза переривання вагітності у I (25,0%) та II триместрах (33,3%), загроза передчасних пологів (33,3%), патологія плаценти (41,7%), гестоз (25,0%), гестаційний пієлонефрит (8,0%). У контрольній групі в поодиноких випадках мали місце ранній гестоз (6,7%) і респіраторна вірусна інфекція (3,3%).

Частота невиношування вагітності у жінок з ентеровірусною інфекцією склала 26,7%, а частота передчасних пологів – 10,0%. У більшості випадків (66,7%) передчасні пологи відбулися після 33–34 тиж гестації.

Підтвердженням наведених вище особливостей клінічного перебігу вагітності у жінок з ентеровірусною інфекцією є висока частота різноманітних ускладнень під час розродження: передчасний розрив плодових оболонок (31,8%); аномалії пологової діяльності (27,3%); дистрес плода (18,2%) та акушерські кровотечі (13,6%). Оперативне розродження проведено у 18,2% (4) жінок, основними показаннями до якого були рубець на матці після попередніх кесаревих розтинів, передлежання плаценти та передчасне відокремлення плаценти.

У всіх пацієнток (100%) контрольної групи пологи були своєчасними, у 86,7% (26) випадків – фізіологічними, у 13,3% (4) пацієнток – патологічними (кесарів розтин з приводу тазового передлежання великого плода та рубець на матці після попередніх кесаревих розтинів).

Течение беременности и родов у женщин с энтеровирусной инфекцией
М.И. Антонок, К.В. Заричанская, Н.А. Емец

Проанализировано течение беременности и родов у женщин с энтеровирусной инфекцией. Определено, что инфицирование энтеровирусами обуславливает развитие гестационных осложнений и репродуктивных потерь. Полученные данные необходимо учитывать при разработке мер по профилактике акушерской и перинатальной патологии.

Ключевые слова: энтеровирусная инфекция, беременность, роды.

У структурі патології новонароджених від жінок з ентеровірусною інфекцією слід зазначити високу частоту інтранатальної асфіксії різноманітного ступеня тяжкості (36,4%), затримки розвитку плода (40,9%), макроскопічних ознак внутрішньоутробного інфікування (22,7%). У неонатальний період в основній групі мала місце значна частота постгіпоксичної енцефалопатії (27,3%), реалізації інтраамніального інфікування (22,7%), гіпербілірубінемії (9,1%) та геморагічного синдрому (9,1%). Перинатальними втратами у групі жінок з ентеровірусною інфекцією були по одному випадку дистресу плода на фоні вродженої пневмонії і постнатального менингоенцефаліту, а в контрольній групі вони були відсутні.

ВИСНОВКИ

Таким чином, аналізуючи перебіг вагітності та пологів у жінок з ентеровірусною інфекцією, слід відзначити високий рівень різноманітних гестаційних ускладнень. Серед основних причин госпіталізації вагітних основне місце посідали загроза переривання вагітності, патологія плаценти та гестоз. Наслідками ускладненого перебігу вагітності у жінок, інфікованих ентеровірусами, є висока частота невиношування, патологічних пологів та захворювань новонароджених. На нашу думку, отримані результати свідчать про недостатню ефективність загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів у жінок з ентеровірусною інфекцією.

The course of pregnancy and delivery in women with enterovirus infection
M.I. Antonjuk, K.V. Zarichanska, N.O. Iemets

The objective of this study was to evaluate the course of pregnancy and delivery in women with enterovirus infection. The significance of enterovirus infection in the development of pregnancy complications and reproductive losses showed. This results is necessary to elaboration of complex actions for the prevention of obstetric and perinatal pathologies.

Key words: enterovirus infection, pregnancy, delivery.

Сведения об авторах

Антонок Марьяна Ивановна – Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9. E-mail: kozar-17@ukr.net.

Заричанская Кристина Владимировна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: zarichanska@ukr.net.

Емец Надежда Александровна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (067) 672-19-13. E-mail: pin-cet@mail.ru

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Инфекции в акушерстве и гинекологии: Практ. рук-во / Под ред. проф. К.В. Чайки. – Донецк: ООО «Альматео», 2006. – 640 с.
2. Безнощенко Г.Б. Внутритропные инфекции (Вопросы диагностики и врачебной тактики). – М.: Мед. книга, Н.Новгород: БГМА, 2003. – 87 с.
3. Інфекції групи TORCH: ризик ураження плода та стратегія лабораторного моніторингу в період планування і під час вагітності / Ю.О. Рандюк, В.Д. Москалюк, А.М. Сокол // Буков. мед. вісн. – 2011. – № 1. – С. 164–170.
4. Verboon-Maciolet M.A., Krediet T.G., van Loon A.M., Kaan J., Galama J.M., Gerards L.J., Fleer A. Epidemiological survey of neonatal non-polio enterovirus infection in the Netherlands. J Med Virol 2002; 66:2:241–245.
5. Гинзбург Б.Г. Влияние некоторых

вирусных инфекций на частоту репродуктивных потерь, внутриутробное и постнатальное развитие ребенка // Проблемы репродукции, 2011. – № 4. – С. 84–90.
6. Энтеровирусы. Часть 1: история открытия, таксономия, строение генома, эпидемиология / А.В. Демина, Н.А. Маркович, С.В. Нетесов // Бюллетень СО РАМН. – 2008. – № 1. – С. 92–100.
7. Задорожна В.І. Сучасний погляд на ентеровіруси та фактори їх передачі // Довкілля та здоров'я. – 2012. – № 2. – С. 49–54.
8. Роль ентеровірусної інфекції в розвитку патології людини: (Огляд л-ри) / В.І. Задорожна, В.І. Бондаренко, С.І. Доан // Журн. Акад. мед. наук України. – 2005. – 11, № 3. – С. 511–524.

Статья поступила в редакцию 11.11.2014

Вивчення D-статусу вагітних з ускладненим гестаційним процесом

В.І. Пирогова, Н.І. Жемела

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

У статті представлений аналіз D-статусу вагітних із загрозою передчасних пологів і бактеріальним вагінозом (БВ). Установлено, що у переважній більшості вагітних виявляють нестачу вітаміну D. Для 60,3% вагітних із загрозою передчасних пологів характерний дефіцит вітаміну D ($14,60 \pm 3,14$ нг/мл), а для 13,8% пацієнток – важкий дефіцит вітаміну D ($7,16 \pm 1,40$ нг/мл). Доведено, що частота виявлення БВ у вагітних із загрозою передчасних пологів зростає з 9,1% у разі недостатності вітаміну D до 50,0% при вираженому D-дефіциті.

Ключові слова: вагітність, бактеріальний вагіноз, передчасні пологи, вітамін D, D-дефіцит.

Проблема дефіциту вітаміну D на сьогодні є надзвичайно актуальною, оскільки за результатами чисельних досліджень його нестача виявляється у половині населення світу. Згідно з сучасними уявленнями, дефіцит вітаміну D пов'язують з підвищеним ризиком розвитку цукрового діабету, артеріальної гіпертензії, серцевої недостатності, інфаркту міокарда, різних форм раку, аутоімунних і запальних захворювань, гестаційних ускладнень, підвищеним рівнем смертності. Це зумовлює зростання інтересу до кількісного оцінювання вітаміну D та розуміння механізмів взаємозв'язку нестачі вітаміну D з ускладненнями вагітності [7].

Одним з найбільш поширених захворювань жіночих статевих органів, які впливають на перебіг вагітності, є бактеріальний вагіноз (БВ). Частота виявлення БВ багато в чому залежить від контингенту обстежуваних жінок, складаючи 17–19% серед пацієнток служб планування сім'ї, 15–37% серед вагітних і 61–87% серед пацієнток з патологічними виділеннями [3]. Вагітність розглядають як фактор ризику розвитку БВ, оскільки в умовах зміни загального та місцевого імунітету під впливом переважаючих гестагенів підвищується секреція слизу, змінюється рівень pH у бік лужної реакції, що призводить до зміни мікробного середовища піхви. За даними епідеміологічних досліджень, поширеність БВ серед вагітних різних країн світу коливається від 10% до 40% [11]. При БВ зростає ризик спонтанних абортів, передчасних пологів, передчасного розриву навколоплодових оболонок, хоріоамніоніту, народження дітей з низькою масою тіла, внутрішньоутробного інфікування плода. Тільки в США популяційний ризик передчасних пологів у зв'язку з БВ становить 30% [11].

Вагінальна мікрофлора є індикатором стану здоров'я жінки, представляючи собою динамічну систему, яка реагує на зміни гормонального та імунного статусу при різних патологічних станах. В останні роки сформоване уявлення про вітамін D як про D-гормон, що забезпечує ефекти на геномному і негеномному рівні [4]. Активні метаболіти вітаміну D виявляють плейотропну дію на численні фізіологічні процеси, в тому числі й на активність захисних неспецифічних і адаптивних механізмів [4, 7]. Відкриття рецепторів кальцитріолу у багатьох клітинах імунної системи, а також здатність фагоцитів до продукції $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ (кальцитріолу) є доказом участі вітаміну D у функціонуванні

імунної системи. При взаємодії кальцитріолу з вітамін-D-рецепторами відбувається стимуляція експресії генів антимікробних пептидів. Саме тому адекватне забезпечення організму вітаміном D відіграє важливу роль в запобіганні мікробній інвазії. Дослідження останніх років свідчать, що в клітинах вогнища запалення виявляється локальне підвищення концентрації активних метаболітів вітаміну D, яке має виражений захисний характер. Отримані дані, згідно з якими при рівні $25(\text{OH})\text{D}$ у сироватці крові вище 30 нг/мл гострі респіраторні захворювання верхніх дихальних шляхів зустрічаються вірогідно рідше, ніж при значеннях $25(\text{OH})\text{D}$ нижче за 10 нг/мл.

Під час вагітності, особливо при ускладненнях її перебігу, за даними низки досліджень виявляються значущі зміни метаболізму вітаміну D [6].

Найбільш інформативним показником для оцінювання статусу вітаміну D в організмі є визначення вмісту його активного метаболіту – кальцидіолу – $25(\text{OH})\text{D}$ у сироватці крові [7, 10]. Достатнім рівнем вітаміну D вважається вміст $25(\text{OH})\text{D}$ у сироватці крові 30–50 нг/мл; недостатнім – 29–20 нг/мл; дефіцитним – нижче за 12 нг/мл, за іншими даними дефіцит вітаміну D – це стан, за якого рівень концентрації $25(\text{OH})\text{D}$ становить менше ніж 30 нг/мл, а вираженим дефіцитом вважається рівень вітаміну D у сироватці крові менше за 10 нг/мл [2, 10]. Багато європейських експертів поділяють думку, що при рівні $25(\text{OH})\text{D}$ нижче за 20 нг/мл слід констатувати дефіцитний D-статус [5].

Американська асоціація педіатрів (2008) [9] і асоціація ендокринологів США (2011) [10] рекомендують визначати концентрацію $25(\text{OH})\text{D}$ у сироватці крові всім вагітним з огляду на роль вітаміну D у забезпеченні нормального гестаційного процесу та розвитку плода.

Мета дослідження: вивчення D-статусу вагітних із загрозою переривання вагітності та БВ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням знаходилося 58 вагітних у віці від 19 до 43 років (середній вік $26,2 \pm 4,3$ року), які в терміні гестації 30–34 тиж вагітності були госпіталізовані у зв'язку із загрозою передчасних пологів (основна група) та 15 вагітних в аналогічному терміні гестації з неускладненим перебігом вагітності (середній вік $28,3 \pm 6,2$ року) (контрольна група).

Клініко-лабораторне обстеження проводили під час першого звернення і в динаміці спостереження відповідно до клінічних протоколів та наказів МОЗ України рутинними методами. На кожну вагітну, яка перебувала під нашим спостереженням, було заповнено спеціально розроблену карту, в яку включали дані загального та акушерсько-гінекологічного анамнезу, перебігу даної вагітності, результати клініко-лабораторних і функціональних досліджень, схеми лікування загрози невиношування, інформацію про перебіг пологів та стан новонародженого.

Ультразвукове дослідження (УЗД) проводили за допомогою ультразвукової діагностичної системи HDI 5000 Sono CT (Philips Ultrasound, США). Ехографію виконували

за стандартною методикою в режимі реального часу з використанням конвексного трансабдомінального (2–5 МГц) і трансвагінального (5–9 МГц) датчиків. Критеріями загрози переривання вагітності при УЗД вважали вкорочення шийки матки в середньому до 20 мм, клінічними – підвищений тонус матки, наявність больового синдрому та структурні зміни шийки матки при внутрішньому дослідженні.

Рівень 25(OH)D у венозній крові пацієток визначали імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA) на аналізаторі Cobas 6000 (тест-система Roche Diagnostics, Швейцарія). Ураховуючи географічне розташування Львівського регіону, при оцінюванні D-статусу вагітних ми орієнтувалися на рекомендації експертів Центральної Європи, згідно з якими за норму приймали рівень 25(OH)D 30–50 нг/мл, недостатність – 20–29 нг/мл, D-дефіцит – 19 нг/мл і менше в сироватці крові [5]. Вивчення D-статусу вагітних проводили в однакові періоди року для нівелювання сезонних змін D-статусу організму.

Вивчення біоценозу піхви включало визначення рН вагінальних виділень індикаторними тест-смужками за еталонною шкалою; діагностику БВ відповідно до критеріїв R. Amsel; кількісне та якісне оцінювання нормальної та умовно-патогенної флори методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) «в режимі реального часу» (технологія Фемофлор 16).

Статистичне оброблення даних проводили в програмах Microsoft Excel, Statistica 6.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для репродуктивного анамнезу вагітних основної групи характерними були наявність високої частоти запальних процесів нижнього відділу генітального тракту (22–37,9%) (кольпіт, патологія шийки матки), перенесених до даної вагітності; загроза переривання і втрати вагітності в різні терміни гестації у 11 (36,7%) з 30 повторновагітних жінок. Серед 28 першовагітних жінок у 8 (28,6%) дана госпіталізація у зв'язку із загрозою невиношування за період вагітності була повторною.

До моменту госпіталізації в стаціонар регулярно, з моменту встановлення факту вагітності, вживали полівітаміно-мінеральні комплекси (вітрум пренатал форте, прегнавіт) 19 (32,8%) вагітних основної групи і 8 (53,3%) – групи контролю.

Зі скаргами на періодичний переймоподібний біль внизу живота (за відсутності регулярної пологової діяльності) в стаціонар поступили 38 (65,5%) жінок основної групи, на слизово-кров'янисті виділення з піхви скаржилися 12 (20,7%) вагітних. При трансвагінальному УЗД на амбулаторному етапі у 8 (13,8%) вагітних виявлено вкорочення шийки матки в середньому до 25,4±0,6 мм (при 39,4±0,5 мм у контрольній групі, $p < 0,05$) з розширенням внутрішнього вічка каналу шийки матки до 5,6±0,6 мм лійкоподібної форми, що є абсолютним підтвердженням загрози передчасних пологів.

Аналіз рівня 25(OH)D у сироватці крові вагітних із загрозою передчасних пологів (основна група) показав, що у більшій частині обстежених (35 – 60,3%) спостерігається дефіцит вітаміну D (14,60±3,14 нг/мл), а у 8 (13,8%) пацієток виявлено важкий дефіцит вітаміну D (7,16±1,40 нг/мл) ($p < 0,05$). Недостатність 25(OH)D (20,32±0,57 нг/мл) виявлена у 11 (18,97%) вагітних основної групи і лише у 4 (6,9%) вагітних спостерігався нормальний рівень вітаміну D (30,69±0,41 нг/мл).

Серед пацієток контрольної групи в жодному випадку не виявлено нормального D-статусу, переважав дефіцит вітаміну D – у 40,0% вагітних (13,58±1,06 нг/мл), недостатність D-статусу (21,77±3,13 нг/мл) мала місце у 35,0%, а важкий дефіцит (6,36±0,85 нг/мл) – у 25,0% пацієток.

Отримані дані узгоджуються з результатами вивчення рівня вітаміну D у жителів України, згідно з якими тільки 4,6% мають рівень 25(OH)D у межах норми, у 13,6% відзначається недостатність D-статусу, а у 81,8% – дефіцит вітаміну D, при цьому важка форма дефіциту вітаміну D (рівень 25 (OH)D нижче за 10 нг/мл) зустрічається у 37,3% обстежених [2].

БВ був діагностований у 21 вагітної – у 19 (32,8%) жінок основної групи і у 2 (13,3%) – контрольної групи ($p < 0,05$). Привертає увагу той факт, що серед пацієток основної групи з БВ переважали пацієтки з вираженим дефіцитом вітаміну D (11,78±2,96 нг/мл) ($p < 0,01$ по відношенню до вагітних основної групи з дефіцитом вітаміну D).

У даний час отримані докази того, що 1,25(OH)2D регулює ефективність імунної відповіді і має протизапальну дію. Ураховуючи отримані дані, можна припускати, що дефіцит вітаміну D може бути додатковим неklasичним фактором ризику розвитку дисбактеріозу слизових оболонок генітального тракту.

Аналіз розподілу D-статусу свідчить, що при рівні 25(OH)D 20–29 нг/мл БВ не був виявлений в жодному випадку спостережень; при рівні 25(OH)D від 19 до 10 нг/мл БВ був діагностований у 71,4% випадків. Частота БВ серед вагітних основної групи з дефіцитом 25(OH)D склала 14 (40,0%) випадків, а серед пацієток з рівнем 25 (OH) D менше за 10 нг/мл – 50,0%, тоді як серед вагітних з концентрацією 25(OH)D у сироватці крові більше за 20 нг/мл – 9,1% ($p < 0,01$).

Цілком імовірно, що антимікробна активність вітаміну D опосередкована його здатністю індукувати експресію антимікробних пептидів – HBD-2 і кателіцидину (LL-37) [1]. Терапія, орієнтована на вітамін D, може сприяти розробленню нових методів лікування і профілактики інфекцій в якості основної або ад'ювантної терапії вірусних, бактеріальних і грибкових інфекцій, при цьому вітамін D є недорогим варіантом профілактичного та терапевтичного лікування.

ВИСНОВКИ

1. У 40,0% вагітних з неускладненим перебігом гестаційного процесу у III триместрі вагітності, незважаючи на періодичне вживання полівітаміно-мінеральних комплексів, що містять вітамін D у вигляді холекальциферолу в кількості 400 МО (10 мкг) переважає дефіцит вітаміну D (13,58±1,06 нг/мл), недостатність D-статусу (21,77±3,13 нг/мл) має місце у 35,0% випадків.

2. Для репродуктивного анамнезу вагітних з дефіцитом вітаміну D характерні часті запальні процеси слизових оболонок генітального тракту, обтяжений репродуктивний анамнез.

3. Для більшій частини вагітних із загрозою передчасних пологів (60,3%) характерний дефіцит вітаміну D (14,60±3,14 нг/мл), а у 13,8% пацієток виявляється важкий дефіцит вітаміну D (7,16±1,40 нг/мл).

4. При дефіциті вітаміну D частота виявлення бактеріального вагінозу у вагітних із загрозою передчасних пологів зростає з 9,1% в разі недостатності вітаміну D до 50,0% при вираженому D-дефіциті.

Проблему низького статусу вітаміну D вагітних у контексті розвитку ускладнень гестаційного процесу слід розглядати як серйозну проблему, що вимагає подальшого вивчення і розроблення алгоритмів обстеження і лікування. Своєчасний скринінг та ліквідація дефіциту вітаміну D дозволять знизити ризик розвитку деяких порушень гестаційного процесу та попередити виникнення захворювань новонароджених, пов'язаних із дефіцитом вітаміну D в майбутньому.

Изучение D-статуса беременных с осложненным гестационным процессом
В.И. Пирогова, Н.И. Жемела

В статье представлен анализ D-статуса беременных с угрозой преждевременных родов и бактериальным вагинозом (БВ). Установлено, что у подавляющего большинства беременных выявляют недостаточность витамина D. Для 60,3% беременных с угрозой преждевременных родов характерен дефицит витамина D ($14,60 \pm 3,14$ нг/мл), а для 13,8% пациенток – тяжелый дефицит витамина D ($7,16 \pm 1,40$ нг/мл). Доказано, что частота обнаружения БВ у беременных с угрозой преждевременных родов возрастает с 9,1% при недостаточности витамина D до 50,0% при выраженном D-дефиците.

Ключевые слова: беременность, бактериальный вагиноз, преждевременные роды, витамин D, D-дефицит.

Study of D-status of pregnant women with complicated gestation process
V.I. Pyrohova, N.I. Zhemela

The paper presents an analysis of the D-status of pregnant women with threatened preterm labor and bacterial vaginosis. It was found that the vast majority of pregnant women revealed a lack of vitamin D. For 60.3% of pregnant women with threatened preterm labor is characterized by a deficiency of vitamin D ($14,60 \pm 3,14$ ng/ml), while 13.8% of patients have a severe deficiency of vitamin D ($7,16 \pm 1,40$ ng/ml). It is proved that the detection rate of BV in pregnant women with threatened preterm labor increases from 9.1% for vitamin D deficiency to 50.0% when expressed D-deficiency.

Key words: pregnancy, bacterial vaginosis, preterm birth, vitamin D, D-deficiency.

Сведения об авторах

Пирогова Вера Ивановна – Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. E-mail: pyroh@mail.lviv.ua

Жемела Наталья Игоревна – Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абатуров А.Е. Витамин-D-зависимая продукция антимикробных пептидов / А.Е. Абатуров // *Клінічні лекції*. – 2012. – № 1 (36). – С. 105–111.
2. Поворознюк В.В. Дефіцит вітаміну D у населення України та фактори ризику його розвитку / В.В. Поворознюк, Н.І. Балацька // *Боль. Суставы. Позвоночник*. – 2012. – Т. 4 (08). – С. 24–29.
3. Савичева А.М. Бактериальный вагиноз и беременность (обзор литературы) / А.М. Савичева, Е.В. Шипицына // *Гинекология*. – 2008. – Т. 14, № 3. – С. 38–43.
4. Шилин Д.Е. Витамин-гормон D в клинике XXI столетия: плейотропные эффекты и лабораторная оценка (лекция) // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2010. – № 12. – С. 17–23.
5. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency / P. Pudowski [et al.] // *Endokrynologia Polska*, 2013.
6. Lapiionne A. Vitamin D deficiency during pregnancy may impair maternal and fetal outcomes / A. Lapiionne // *Med. Hypotheses*. – 2010. – Vol. 74 (1). – P. 71–75.
7. Holick M.F. Vitamin D status: measurement, interpretation, and clinical application / M.F. Holick // *Ann. Epidemiol.* – 2009. – Vol. 19 (2). – P. 73–78.
8. Bodnar L.M. Maternal Vitamin D Deficiency Is Associated with Bacterial Vaginosis in the First Trimester of Pregnancy / L.M. Bodnar, M.A. Krohn, H.N. Simhan // *J. Nutrition*. – 2012. – Vol. 8. – P. 1157–1161.
9. Wagner C.L. Prevention of ricks and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents / C.L. Wagner, F.R. Greer // *Pediatrics*. – 2008. – Vol. 122, № 5. – P. 1142–1152.
10. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline / M.F. Holick, N.C. Binkley, H.A. Bischoff-Ferrari [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2011. – Vol. 96, № 7. – P. 1911–1930.
11. Verstraelen H. Cutting edge: the vaginal microflora and bacterial vaginosis / H. Verstraelen // *Acad. Geneesk. Belg.* – 2008. – Vol. 3. – P. 147–174.

Статья поступила в редакцию 17.02.2015

Диференційований підхід до лікування загрозливого викидня ранніх термінів гестації

І.Б. Вовк¹, Н.Г. Горovenko², О.В. Трохимович¹, З.І. Россоха³

¹ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

²Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

³ДУ «Референс-центр з молекулярної діагностики МОЗ України», м. Київ

У роботі представлені результати вивчення ефективності диференційованого підходу до лікування жінок із загрозливим викиднем ранніх термінів із урахуванням гормональних, доплерометричних та генетичних досліджень. Проведено комплексне обстеження та лікування 101 жінки із загрозою переривання вагітності, які були розподілені на групи залежно від отриманої терапії. Результати дослідження засвідчили високу ефективність запропонованого підходу до лікування, що дало змогу зменшити частоту ранніх репродуктивних втрат в 2,4 рази.

Ключові слова: загрозливий викидень, прогестеронова недостатність, ген рецептора прогестерону PGR, ген рецептора естрогенів ESR1, ген множинної лікарської стійкості MDR1, доплерометричне дослідження, лікування.

Ураховуючи високу частоту ранніх втрат вагітності, яка в умовах сьогодення сягає 10–20% від загальної кількості вагітностей із відсутністю тенденції до її зниження, а також їх негативний вплив на репродуктивне здоров'я жінки, питання раціонального ведення ранніх термінів вагітності з метою запобігання репродуктивним втратам є вкрай важливим [1, 2].

Саме в ранні терміни вагітності закладаються основи плацентарної недостатності та затримки розвитку плода, реалізуються дефекти прегравідарної підготовки, втрачаються великі профілактичні можливості, які при невеликих затратах можуть сприяти зниженню перинатальної та материнської смертності. Основним резервом зниження ранніх репродуктивних втрат є створення належного рівня моніторингу та створення ефективної системи профілактики, лікування загрозливого викидня [3, 4].

В умовах сьогодення патогенетична обгрунтованість застосування гестагенів з метою лікування загрозливого викидня не викликає будь-яких сумнівів. Оскільки абсолютний або відносний дефіцит прогестерону є однією з основних ланок патогенезу ранніх репродуктивних втрат, призначення препаратів прогестерону вважається цілком доцільним незалежно від генезу невиношування вагітності [5, 6]. При цьому, привертає увагу і насторожує той факт, що в низці випадків гормональна терапія не дає належного ефекту, це стимулює пошук нових підходів до корекції гормональних порушень. Отже, розроблення диференційованих схем лікування загрозливого викидня як предиктора ранніх репродуктивних втрат із урахуванням патогенетичних аспектів є надзвичайно актуальним завданням.

Мета дослідження: розробити заходи та вивчити ефективність диференційованого підходу до лікування загрозливого викидня ранніх термінів гестації з метою запобігання репродуктивним втратам.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено комплексне обстеження та лікування 101 жінки із загрозливим викиднем ранніх термінів, які були розподілені на групи залежно від отриманого лікування. В основну групу увійшла 51 жінка, яким було проведено молекулярно-генетичне дослідження із визначенням поліморфних варіантів гена рецептора прогестерону PGR, гена рецептора естрогенів ESR1, гена множинної лікарської стійкості MDR1 з метою підбору препарату гормонотерапії та методу застосування в комплексі розробленої нами схеми диференційованого лікування. Групу порівняння склали 50 жінок із загрозливим викиднем, які отримували лікування згідно з протоколом МОЗ України (наказ МОЗ України № 624 від 03.11.2008). В контрольну групу увійшли 30 жінок із фізіологічним перебігом вагітності.

З метою оцінювання ефективності розробленого диференційованого лікування загрозливого викидня враховували суб'єктивні скарги жінок, результати комплексного обстеження пацієнток в динаміці лікування.

Дослідження гормонального гомеостазу передбачало вивчення концентрації статевих гормонів в сироватці крові (естрадіолу та прогестерону) за допомогою імуноферментного методу з використанням тест-системи ХЕМА (Росія). Вимірювання оптичної щільності проведено на фотометрі MSR-1000. Паралельно проводили дослідження гормональної кольпоцитології. Забарвлення піхвових мазків проведено за поліхромним методом Шорра.

Ультразвукове та доплерометричне дослідження гемодинаміки матки проводили на апараті VOLUSON 730 EXPERT трансвагінальним доступом з використанням датчика 8 МГц.

Молекулярно-генетичні дослідження проводили стандартними методами. Для визначення поліморфізму гена PGR (Progens Alu) застосовували алейспецифічну полімеразну ланцюгову реакцію (ПЛР). При дослідженні поліморфних варіантів генів ESR1 (A-351G, T-397C), MDR1 (C3435T) проводили аналіз поліморфізму довжини рестрикційних фрагментів (ПДРФ) після ПЛР. Продукти ампліфікації фрагментів ДНК генів ESR1, MDR1 підлягали гідролітичному розщепленню за допомогою ендонуклеаз рестрикції XbaI, PvuII і MboI відповідно. Результати ПДРФ-аналізу враховували, проводячи електрофорез отриманих фрагментів в 2% агарозному гелі.

Отримані цифрові дані обробляли з використанням статистичних програм Excel Microsoft Office 2003 із застосуванням методів варіаційної статистики. Для порівняння показників з нормальним характером розподілу використовували t-критерій Стьюдента. Результати молекулярно-генетичних досліджень підлягали статистичному обробленню з використанням програми STATISTICA 8.0.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження гормонального гомеостазу жінок із загрозовим викиднем ранніх термінів передбачало дослідження сироваткових концентрацій статевих гормонів (прогестерону та естрадіолу), а також проведення гормональної кольпоцитології з метою визначення ступеня прогестеронової насиченості.

Середній показник концентрації прогестерону у жінок із загрозовим викиднем в термінах 4–8 тиж вагітності склав $112,1 \pm 17,5$ нмоль/л, а в гестаційному терміні 9–12 тиж – $128,6 \pm 19,3$ нмоль/л, що достовірно перевищувало середні показники контрольної групи згідно з терміном гестації відповідно $64,27 \pm 4,5$ нмоль/л та $78,2 \pm 3,7$ нмоль/л. Індивідуальний аналіз показників сироваткових концентрацій прогестерону встановив, що у жінок із загрозовим викиднем концентрації прогестерону знаходились в широкому діапазоні коливання, при цьому у 32% жінок показник концентрації прогестерону був низьким порівняно із показником контрольної групи (34 – 53 нмоль/мл), у 38% жінок концентрації прогестерону відповідали показнику контрольної групи, а підвищений рівень прогестерону спостерігався у 30% пацієнток із загрозовим викиднем, при цьому в кожному конкретному випадку ступінь перевищення знаходився в широких межах від 15% до 90% по відношенню до показника контрольної групи, проте вкладався в верхню межу референтного значення лабораторії – 36 – 240 нмоль/л. При детальному вивченні анамнезу у даної категорії жінок було встановлено, що всі пацієнтки з високими сироватковими концентраціями прогестерону отримували лікування препаратами прогестеронового ряду, починаючи із ранніх термінів вагітності в зв'язку із обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом, що могло призвести до відповідного викривлення результатів дослідження.

Як свідчать результати дослідження, середній показник концентрації естрадіолу у жінок із загрозовим викиднем в терміні 4–8 тиж вагітності склав $3,67 \pm 0,56$ нмоль/л, що відповідало показнику контрольної групи – $4,0 \pm 1,3$ нмоль/л. У терміні 9–12 тиж вагітності за умов загрозового викидня було встановлено достовірне зниження цього показника в порівнянні із контрольною групою, що відповідно становило $6,41 \pm 0,57$ нмоль/л проти $8,91 \pm 0,74$ нмоль/л ($p < 0,05$). Аналіз індивідуальних показників концентрацій встановив, що абсолютна гіперестрогенія в даному гестаційному терміні мала місце у 16% пацієнток. Слід зауважити, що незалежно від терміну гестації високі концентрації естрадіолу урівноважувались високими концентраціями прогестерону.

Визначення прогестеронової насиченості за даними гормональної кольпоцитології у жінок із загрозовим викиднем дозволило виявити патологічний естрогенний тип мазка у всіх обстежених жінок. При цьому, мали місце ознаки прогестеронової недостатності різного ступеня вираженості. У ході порівняльного дослідження показників сироваткових концентрацій статевих гормонів та результатів гормональної кольпоцитології було встановлено, що у 68% жінок із загрозовим викиднем мала місце невідповідність між результатами наведених вище методів оцінювання ендокринного статусу. Це свідчило, що, незважаючи на високі концентрації імунореактивного прогестерону в сироватці крові, орган-мішень не одержував прогестеронової стимуляції, яка б відповідала потребам фізіологічного перебігу вагітності. На нашу думку, виявлена невідповідність концентрацій прогестерону в сироватці крові та даних гормональної кольпоцитології у цієї категорії жінок свідчила про зменшення кількості або чутливості прогестеронових рецепторів ендометрія до впливу даного гормону, або могло бути відображенням порушення утилізації прогестерону, яке потенціувало розвиток та

підтримку загрозового викидня, що спонукало нас до проведення подальших досліджень в даному напрямку.

З метою визначення можливого впливу генетичного чинника на особливості гормонального гомеостазу та визначення тактики лікування всім жінкам основної групи було проведено молекулярно-генетичне дослідження із визначенням поліморфних варіантів гена рецептора прогестерону *PGR*, гена рецептора естрогенів *ESR1*, гена множинної лікарської стійкості *MDR1*, задіяного у транспорт та перетворення гормональних сполук ендогенного походження та ліків.

Проведені дослідження встановили, що частота поширення генотипу *T1/T1* за геном рецептора прогестерону *PGR* склала 70,59%, який, як свідчать результати проведених нами попередніх досліджень, знижував ризик ранніх втрат. Частота генотипу *T1/T2* та *T2/T2* за геном *PGR* становила відповідно 27,45% та 1,96%.

Частота генотипу *-397TT* за геном *ESR1* (*T-397C*) становила 29,41%, а відповідно у 50,98% та 19,61% жінок основної групи відзначався генотип *-397TC* та *-397CC*. При визначенні поліморфізму за геном рецептора естрогенів *ESR1* (*A-351G*) у жінок основної групи було встановлено, що генотип *-351AA* мав місце у 41,18% жінок, а генотипи *-351AG* та *-351GG* – у 47,06% та 11,76% пацієнток відповідно.

Аналіз розподілу поліморфних варіантів гена множинної стійкості до ліків у жінок основної групи показав, що частота генотипу *3435CC* за геном *MDR1* склала 41,18%, а частота несприятливого генотипу *3435TT* за геном *MDR1* становила 11,76%.

При співставленні результатів гормонального та генетичного дослідження було виявлено певні особливості, які засвідчили про взаємозв'язок генетичного поліморфізму обстежених пацієнток з особливостями гормонального гомеостазу (таблиця).

Як зазначено у таблиці, за наявності у пацієнтів генотипів *T1/T2* та *T2/T2* за геном рецептора прогестерону *PGR* відзначались достовірно вищі стартові концентрації прогестерону в сироватці крові в порівнянні із жінками з генотипом *T1/T1* ($p < 0,05$).

Поряд із цим, генотип *T1/T2* та *T2/T2* за геном рецептора прогестерону *PGR* асоціювався із достовірно вищими показниками каріопікнотичного індексу (КПІ) за даними гормональної кольпоцитології, що відображало зростання ступеня прогестеронової недостатності порівняно із генотипом *T1/T1* ($p < 0,05$).

При визначенні особливостей гормональної насиченості за результатами співставлення генотипів за геном *ESR1* (*T-397C*) було встановлено, що за умов генотипу *-397CC* відзначались достовірно вищі концентрації естрадіолу в сироватці крові в порівнянні із жінками, які мали генотип *-397TT* та *-397TC* ($p < 0,05$) (див. таблицю).

Привертало на увагу те, що за умов генотипу *3435TT* за геном *MDR1* у жінок із загрозовим викиднем відзначались достовірно зростання середнього показника концентрації прогестерону та КПІ в порівнянні із жінками, що мали генотип *3435CC*.

Це свідчило про порушення рецепції статевих гормонів із накопиченням останніх у сироватці крові за умов несприятливих поліморфних варіантів генів рецепторів прогестерону, естрогенів та гену множинної резистентності до ліків. Враховуючи виявлені особливості, жінкам основної групи із генотипом *T1/T2* та *T2/T2* за геном рецептора прогестерону *PGR* та генотипом *3435TT* за геном *MDR1* з метою гормональної корекції в комплексі зберігаючої терапії призначали мікронізований прогестерон із вагінальним застосуванням в дозі 200 мг, решта жінок отримували ін'єкційну форму прогестерону. Беручи до уваги те, що вагінальне застосування

А К У Ш Е Р С Т В О

Визначення зв'язку генетичного поліморфізму обстежених пацієнток з особливостями гормонального гомеостазу

Ген / Показник	Генотип за дослідженням геном	M±m	Генотип за дослідженням геном	M±m	p
Ген PGR/ Рівень прогестерону	T1/T1	68,81±7,01	T1/T2	85,67±10,27	<0,05
	T1/T1	68,81±7,01	T2/T2	112,00±0,01	<0,05
	T1/T2	85,67±10,27	T2/T2	112,00±0,01	<0,05
Ген PGR/ Показник КПІ	T1/T1	33,29±6,73	T1/T2	46,18±3,86	<0,05
	T1/T1	33,29±6,73	T2/T2	61,00±0,01	<0,05
	T1/T2	46,18±3,86	T2/T2	61,00±0,01	<0,05
Ген ESR1 (T-397C)/Рівень естрадіолу	ТТ	3,65±1,21	ТС	4,04±0,46	>0,05
	ТТ	3,65±1,21	СС	11,56±3,2	<0,05
	ТС	4,04±0,46	СС	11,56±3,2	<0,05
Ген ESR1 (T-397C)/ Показник КПІ	ТТ	42,83±3,79	ТС	46,2±8,7	>0,05
	ТТ	42,83±3,79	СС	49,8±6,93	>0,05
	ТС	46,2±8,7	СС	49,8±6,93	>0,05
Ген ESR1 (A-351G)/ Рівень естрадіолу	АА	3,93±0,91	АГ	5,93±1,88	>0,05
	АА	3,93±0,91	ГГ	7,94±3,28	>0,05
	АГ	5,93±1,88	ГГ	7,94±3,28	>0,05
Ген ESR1 (A-351G)/ Показник КПІ	АА	48,48±4,53	АГ	45,3±5,56	>0,05
	АА	48,48±4,53	ГГ	36,00±8,98	>0,05
	АГ	48,48±4,53	ГГ	36,00±8,98	>0,05
Ген MDR1 (C3435T)/ Рівень прогестерону	СС	56,18±8,37	СТ	80,7±8,83	<0,05
	СС	56,18±8,37	ТТ	84,97±9,06	<0,05
	СТ	80,7±8,83	ТТ	84,97±9,06	>0,05
Ген MDR1 (C3435T)/ Рівень естрадіолу	СС	5,83±1,15	СТ	5,11±1,98	>0,05
	СС	5,83±1,15	ТТ	3,76±0,94	>0,05
	СТ	5,11±1,98	ТТ	3,76±0,94	>0,05
Ген MDR1 (C3435T)/ Рівень КПІ	СС	40,0±6,99	СТ	42,48±4,76	>0,05
	СС	40,0±6,99	ТТ	59,79±4,99	<0,05
	СТ	42,48±4,76	ТТ	59,79±4,99	>0,05

препарату забезпечує швидку адресну доставку діючої речовини до органів-мішеней та виключає необхідність його довгого шляху транспортування по великому колу кровообігу, це добре поєднується та узгоджується з отриманими результатами проведеного молекулярно-генетичного дослідження обстежених жінок, які засвідчили високу частоту несприятливих комбінацій поліморфізму гена рецептора прогестерону *PGR* та гена множинної резистентності до ліків (*MDR1*), що є відповідальним за транспорт прогестерону в клітину. Таким чином, було зроблено припущення, що завдяки виключенню необхідності взаємодії транспортних білків та прогестерону буде отримано вища концентрація прогестерону в кінцевому місці призначення (в ендометрії), що зумовить підвищення ефективності лікування у даної категорії жінок.

Запропонована схема лікування передбачала проведення гормональної терапії, корекції виявлених гемодинамічних порушень, вітамінотерапію, а також використання за необхідності гемостатичних та спазмолітичних препаратів, а за наявності інфекцій статевих шляхів проведення місцевої санации (малюнок). З урахуванням результатів генетичного дослідження 23 (45,09%) пацієнтки основної групи отримували ін'єкційну форму прогестерону, а 28 (54,91%) жінок – мікронізований прогестерон вагінально (200 мг/д).

Як встановили дослідження, призначення зберігаючої терапії сприяло регресії клінічних проявів загрозливого викидня, що проявлялось зменшенням або відсутністю скарг на наявність больових відчуттів та кров'янистих виділень зі статевих шляхів, вже через 6,4±0,5 дня від початку лікування у жінок, що застосовували мікронізований прогестерон.

З метою оцінювання змін гормонального гомеостазу в динаміці лікування пацієнткам проводили визначення сироваткових концентрацій прогестерону та естрадіолу, а також кількоцитологічне дослідження.

Як свідчать результати дослідження, призначення гормональної терапії приводило до нормалізації показників сироваткових концентрацій естрадіолу, прогестерону вже через 7–10 днів. При аналізі кількоцитологічних індексів в динаміці лікування було встановлено, що наявність позитивної динаміки була відзначена вже через 10–14 днів від початку лікування, яка полягала у зменшенні ступеня прогестеронової недостатності. Нормалізація показників гормональної кількоцитології відбулась у середньому, в



Алгоритм диференційованого комплексного лікування загрозливого викидня ранніх термінів

I підгрупі протягом $3,71 \pm 0,22$ тиж, в II підгрупі – протягом $3,49 \pm 0,24$ тиж, а в групі порівняння – протягом $3,96 \pm 0,23$ тиж, що не мало статистично значущої різниці ($p > 0,05$). Поряд із цим у 3 (10,0%) жінок I підгрупи, у 3 (6,0%) жінок II підгрупи та у 7 (14,0%) жінок групи порівняння протягом зазначеного періоду не вдалось отримати повної нормалізації індексів гормональної кольпоцитології, що потребувало продовження гормональної корекції.

У динаміці лікування після зникнення клінічних симптомів загрози переривання вагітності проводили ехографічне та доплерометричне дослідження. При УЗД встановлено наявність позитивної динаміки через $9,6 \pm 1,2$ дня, що полягало у зникненні гіпертонусу матки та наявності інволютивних змін з боку субхоріальної гематоми відповідно у 33 (64,7%) вагітних основної групи та у 31 (62,0%) жінки групи порівняння.

При вивченні доплерометричних показників маткового кровотоку в динаміці лікування також відзначали позитивні гемодинамічні зміни у більшості пацієнток. Покращення гемодинаміки в маткових артеріях проявлялось зменшенням показників систоло-діастолічного співвідношення (С/Д) та пульсового індексу (ПІ) в обох маткових артеріях, при цьому відновлювалась притаманна фізіологічному перебігу вагітності асиметрія показників між домінантною та субдомінантною матковими артеріями. Відтак, середній показник ПІ в домінантній та субдомінантній артерії в динаміці лікування у обстежених жінок по групах склав відповідно в основній групі – $1,93 \pm 0,11$ та $2,33 \pm 0,12$, в групі порівняння – $1,98 \pm 0,11$ та $2,42 \pm 0,18$, що відповідало показникам контрольної групи – $1,94 \pm 0,08$ та $2,29 \pm 0,07$.

Аналіз змін С/Д в домінантній та субдомінантній артерії в динаміці лікування у обстежених жінок виявив, що його середні показники становили в основній групі – $4,43 \pm 0,38$ та $6,49 \pm 0,33$, в групі порівняння – $5,21 \pm 0,43$ та $6,82 \pm 0,41$, що також відповідало показникам контрольної групи – $3,97 \pm 0,31$ та $5,95 \pm 0,28$.

Вивчення кровотоку в спіральних артеріях в динаміці лікування жінок із загрозливим викиднем встановило змен-

шення судинного опору та покращання гемодинаміки, що проявлялось зменшенням С/Д, що відповідно склало в основній групі – $1,86 \pm 0,07$, в групі порівняння – $1,96 \pm 0,09$ та відповідало показнику контрольної групи – $1,85 \pm 0,06$ ($p < 0,05$).

Проведене комплексне лікування виявилось ефективним у більшості пацієнток, проте незважаючи на проведену терапію у 3 (5,9%) жінок основної групи та у 7 (14,0%) пацієнток групи порівняння констатоване завмирання вагітності в терміні до 12 тиж.

Отже, за умов отримання запропонованого лікування у жінок основної групи показник ефективності лікування склав – 94,1% проти 86,0% в групі порівняння. Це свідчить, що розроблений та впроваджений диференційований комплексний підхід сприяв підвищенню ефективності лікування та зменшенню репродуктивних втрат в 2,4 рази.

Таким чином, ефективність та успіх лікувально-профілактичних заходів у жінок із загрозливим викиднем ранніх термінів залежить від диференційованого комплексного підходу до кожної жінки, а також повноти обстеження та якості етіопатогенетичного підходу у виборі лікування. На нашу думку, досить важливим є врахування поліморфізму генів та їх комбінацій з метою підбору оптимальної мінімальної дози та методу введення препарату для отримання достатнього ефекту та безпечного пролонгування вагітності. Виконане дослідження певною мірою довело обґрунтованість запропонованої теорії. Отже, запропонований диференційований підхід показав свою високу ефективність на нашій вибірці пацієнток, проте це не виключає необхідності проведення масштабних рандомізованих досліджень.

ВИСНОВКИ

Запропонований новий підхід до лікувально-діагностичних заходів, спрямованих на попередження ранніх втрат вагітності, передбачає проведення комплексного обстеження із включенням доплерометричного оцінювання маткового кровотоку, дослідження поліморфних варіантів генів, що відповідають за гормональний гомео-

стаз *PGR* та *ESR1*, а також гена *MDR1*, задіяного в транспорті і метаболізмі гормонів, з метою визначення лікувальної тактики.

Установлено, що у жінок із загрозою переривання вагітності та генотипом *T1/T2*, *T2/T2* за геном *PGR* та *3435TT* за геном *MDR1* оптимальним препаратом вибору є

мікронізований прогестерон із вагінальним застосуванням, що повинно бути враховано при виборі гормонального препарату та методу введення. Застосування зазначених підходів показало високу ефективність, оскільки дало змогу пролонгувати вагітність у 94,1% жінок та в 2,4 рази зменшити частоту ранніх репродуктивних втрат.

**Дифференцированный подход к лечению угрожающего выкидыша ранних сроков гестации
И.Б. Вовк, Н.Г. Горovenko, О.В. Трохимович,
З.И. Россоха**

В работе представлены результаты изучения эффективности дифференцированного подхода к лечению женщин с угрожающим выкидышем ранних сроков с учетом гормональных, доплерометрических и генетических исследований. Проведено комплексное обследование и лечение 101 женщины с угрозой прерывания беременности, которые были распределены на группы в зависимости от полученной терапии. Результаты исследования свидетельствуют о высокой эффективности предложенного подхода к лечению, что позволяет уменьшить частоту ранних репродуктивных потерь в 2,4 раза.

Ключевые слова: угрожающий выкидыш, доплерометрическое исследование, прогестероновая недостаточность, ген рецептора прогестерона *PGR*, ген рецептора эстрогенов *ESR1*, ген множественной лекарственной устойчивости *MDR1*, лечение.

**The differential approach to the treatment of threatening miscarriage of early gestation
I.B. Vovk, N.G. Gorovenko, O.V. Trohimovych,
Z.I. Rossokha**

The results of study of the efficacy of a differentiated approach to the treatment of women with threatening miscarriage of early, considering hormonal, Doppler and genetic research. A comprehensive examination and treatment of 101 women with threatened miscarriage, which were divided into groups according to therapy received. Research results showed high efficacy of the proposed approach to treatment that helps reduce the incidence of early reproductive losses in 2,4 times.

Key words: threatening miscarriage, doppler study, progesterone deficiency, progesterone receptor gene *PGR*, estrogen receptor gene *ESR1*, multidrug resistance gene *MDR1*, treatment.

Сведения об авторах

Вовк Ирина Борисовна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-84-23

Горovenko Наталья Григорьевна – Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 205-42-12

Трохимович Ольга Витальевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-38-61

Россоха Зоя Ивановна – ГУ «Референс-центр по молекулярной диагностике МЗ Украины», 04050, г. Киев, ул. Н. Пимоненко, 10-А; тел.: (044) 205-48-13

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Жук С.И. Невынашивание беременности: новый взгляд на старую проблему / С.И. Жук, Я.Н. Калинка, В.М. Сидельникова // Здоровье Украины. – 2007. – № 5/1. – С. 35.
2. Посисеева Л.В. Ранние репродуктивные потери: проблемы и решения / Л.В. Посисеева // Гинекология. – 2012. – № 6. – С. 38–40.
3. Макаров О.В. Роль угрозы прерывания беременности в генезе развития фетоплацентарной недостаточности / О.В. Макаров, Е.И. Боровкина, Н.А. Шешукова // Гинекология. – 2010. – Т. 12, № 5. – С. 34–36.
4. Сидельникова В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии / В.М. Сидельникова – М.: Медпрессинформ, 2007. – 352 с.
5. Галич С.Р. Эффект прогестерона в обеспечении центральных механизмов гестационной адаптации / Галич С.Р. // 3 турботою про жінку. – 2012. – № 8 (38). – С. 60–61.
6. Писарева С.П. Дифференцированный подход к применению препаратов гестагенного действия при невынашивании беременности / С.П. Писарева // Здоровье женщины. – 2012. – № 1 (67). – С. 123–126.

Статья поступила в редакцию 17.02.2015

Ендометрин – збереження вагітності без зайвих навантажень гормонами¹



- ◆ максимально ефективний в мінімальних дозах¹
- ◆ рекомендований до 36 тижня вагітності²
- ◆ зручний в застосуванні, 1 таб. 2 рази на добу¹

Ендометрин – спеціально створена вагінальна форма з урахуванням рН¹

ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ	СХЕМА ДОЗУВАННЯ
ЗАГРОЗА ВИКИДНЯ	1 таб. 2-3 рази на добу
ПРОФІЛАКТИКА ЗВИЧНОГО ВИКИДНЯ	1 таб. 2 рази на добу
ЗАГРОЗА ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГІВ	1 таб. 2-3 рази на добу
НЕДОСТАТНІСТЬ ЛЮТЕЇНОВОЇ ФАЗИ	Часткова НЛФ 1 таб. 2 рази на добу протягом 10 днів з 17 по 26-й день циклу
	При повній недостатності лютеїнової фази: 1 таб. 2 рази на добу з 15 по 25-й день циклу

ЕНДОМЕТРИН (ENDOMETRIN)
Склад: діюча речовина: прогестерон;
 1 таблетка містить прогестерону мікронізованого 100 мг;
Лікарська форма. Таблетки вагінальні.
Фармакотерапевтична група. Гестагени. Прогестерон. Код АТХ G03D A04.
Показання.
 Додаткова або замісна терапія прогестероном:
 • при лікуванні безпліддя у жінок;
 • при штучному заплідненні;
 • профілактика та лікування звичного викидня або загрози спонтанного викидня;
 • загроза передчасних пологів при прогестероновій недостатності.
Противпоказання.
 • Підвищена чутливість до прогестерону або до будь-якого компонента препарату.
 • Недіагностовані вагінальні кровотечі.
 • Наявність позаматкової вагітності або вагітність, що завершена.
 • Тяжкі захворювання печінки.
 • Наявність злоякісної пухлини молочної залози і репродуктивних органів або підозра на її наявність.
 • Активна фаза артеріальної або венозної тромбоемболії або тяжкого тромбоемболіту, а також ці стани в анамнезі.
 • Порфірія.
Спосіб застосування та дози.
 Ендометрин застосовують вагінально в положенні лежачи на спині за допомогою пластикового аплікатора. У середньому доза прогестерону становить по 1 таблетці 2 або 3 рази на добу. При частковій недостатності лютеїнової фази: по 1 таблетці 2 рази на добу протягом 10 днів (з 17-го по 26-й день циклу). При повній недостатності лютеїнової фази: доза прогестерону становить 100 мг вранці і ввечері з 15-го по 25-й день циклу. Починаючи з 26-го дня, в разі ранньої діагностики вагітності, дозу збільшують на 100 мг прогестерону на добу, досягаючи максимальної дози - 300 мг на добу, яку розподіляють на три прийоми. Цього дозування слід дотримуватися до 60-го дня. При застосуванні ДРТ: по 1 таблетці 2 або 3 рази на добу, починаючи з дня імплантації ембріона. Загроза викидня або профілактика звичних викиднів та загрози передчасних пологів на тлі недостатності прогестерону: по 1 таблетці 2 або 3 рази на добу до встановлення стабільної секреції прогестерону.
Побічні реакції. З боку нервової системи: частоголовний біль, нечестозапаморочення, безсоння, невідомо: підвищена втомлюваність; з боку шлунково-кишкового тракту: часто: здуття живота, біль у животі, нудота, нечасто: діарея, запор, невідомо: блювання; з боку шкіри та підшкірних тканин: нечасто: кропив'янка, висип, невідомо: реакції гіперчутливості; порушення з боку репродуктивної системи та молочних залоз: часто: синдром гіперстимуляції яєчників, спазми м'язів матки, нечасто: вульвовагінальний дискомфорт, вагінальне печіння, вагінальні виділення, вульвовагінальна сухість, вагінальна кровотеча, вагінальний мікоз, біль, чутливість і набухання молочних залоз, свербіж генітальний; інфекційні і паразитарні захворювання: часто: інфекції сечовидільної системи; загальні порушення: нечасто: периферичний набряк. Під час лікування прогестероном можуть спостерігатися різкі перепади настрою, дратівливість та сонливість.
Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 25 °C в оригінальному контейнері, в недоступному для дітей місці.
Категорія відпуску. За рецептом.
Виробник. Бен-Шимон Флоріс Птд., Ізраїль/Ben-Shimon Floris Ltd., Israel.
Місцезнаходження. Індустріал Парк, Місрев, 20174, Ізраїль/Industrial Park, Misgav, 20174, Israel.
 Для більш детальної інформації дивитися повну інструкцію до застосування препарату Ендометрин: <http://ferring.com.ua/uploaded/file/Endometrin.pdf>
 Реєстраційне посвідчення №УА/7764/01/01

1. Згідно з інструкцією до медичного застосування препарату Ендометрин. 2. Doody et al., Endometrin for luteal phase support in randomised controlled open-label prospective IVF trial using a combination of Menopur and Bravelle for COH, Fertil Steril; 91: 1012 - 1017;



03067, м. Київ, бульвар Івана Лєнєса, 4. Тел: (044) 351-18-17 (18); www.ferring.com.ua

Синдром поликистозных яичников: лабораторная диагностика гиперандрогенного статуса женщины

(Обзор статьи «The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology», октябрь 2014 года)

О.В. Рыкова

Медицинская лаборатория «Синэво»

В статье представлены современные лабораторные аспекты оценки гиперандрогенности согласно опубликованному в октябре 2014 г. документу Европейского общества эндокринологов в вопросах диагностики и лечения синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) «The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology».

Ключевые слова: СПКЯ, гиперандрогения, бесплодие, тестостерон.

В октябре 2014 года в журнале *European Journal of Endocrinology* опубликована статья, посвященная позиции Европейского общества эндокринологов в вопросах диагностики и лечения синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) «The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology». В декабре 2013 года было опубликовано руководство общества эндокринологов США по диагностике и лечению СПКЯ. Высокий интерес к данному патологическому синдрому связан с высокой распространенностью СПКЯ. Он является наиболее распространенным нарушением яичников, которое сопровождается избытком андрогенов у женщин и приводит к нарушению репродуктивных возможностей, с одной стороны, а с другой стороны, развитие нарушений углеводного обмена, инсулинорезистентность приводят к долгосрочным нарушениям здоровья женщины, которые определяют не только качество жизни, но и ее продолжительность.

Биохимическая гиперандрогения является одним из критериев установления диагноза СПКЯ и поэтому вопросы оптимального комплекса современных лабораторных тестов и алгоритмов их использования играют ключевую роль в диагностическом алгоритме обследования данных женщин. Мы предлагаем обзор основных рекомендаций данного руководства по оценке андрогенного статуса женщины.

Оценка андрогенного статуса: лабораторная диагностика

Гиперандрогения является одним из диагностических критериев установления диагноза СПКЯ. При этом равнозначную роль в установлении диагноза имеет как биохимическая гиперандрогения, так и клиническая, и не всегда клиническая сопровождается повышенными уровнями андрогенов в крови. Это частично связано с возможностями традиционной лабораторной диагностики. В документе Европейского общества эндокринологов указаны рекомендации по современному перечню тестов, которые наиболее адекватно отражают уровень андрогенов, по методам определения гормонов – методам тандемной масс-спектрометрии, позволяющим определять наиболее точно уровни гормонов.

Какой же перечень гормонов необходим при установлении диагноза СПКЯ и какие диагностические алгоритмы предлагают практическому врачу в зависимости от результатов исследования?

Ключевым гормоном оценки андрогенного статуса первой линии остается определение уровня общего тестостерона. Это основной циркулирующий активный андроген, который у женщин в 50% образуется в результате периферической конверсии андростендиона, синтезируемого в коре надпочечников и яичниках, а остальная часть секретируется непосредственно в данных органах. В норме около 60% циркулирующего тестостерона связано с секс-связывающим глобулином (ССГ), который биологически неактивен. Остальное количество связано с альбумином (в тканях тестостерон отсоединяется от альбумина и быстро диффундирует в ткани) и 1–2% находится в виде свободной фракции. Обе фракции – свободная и связанная с альбумином – находятся в тканях (их сумма составляет биологически доступный тестостерон), в то время как ССГ эффективно ингибирует действие тестостерона. У женщин свободная фракция за счет высокого уровня синтеза ССГ, который стимулируют эстрогены, невысокая.

Определение уровня общего тестостерона в сыворотке крови проводят с целью установления биохимической гиперандрогении при установлении диагноза СПКЯ, исключения андроген-секретирующих опухолей, при которых история болезни с быстрым прогрессированием симптомов вирилизации позволяет заподозрить опухолевый источник избытка андрогенов. Согласно рекомендациям Европейского общества эндокринологов уровень тестостерона можно определять в любой день менструального цикла, так как его вариации незначительны. Однако не всегда с помощью традиционных методов лабораторной диагностики удается обнаружить повышение синтеза тестостерона, частично это связано с возможностями данных методов. Для решения этих вопросов предлагают использовать более чувствительные и специфичные методы лабораторной диагностики – газовую хроматографию в сочетании с масс-спектрометрией (ГХ-МС) или жидкостную хроматографию в сочетании с тандемной масс-спектрометрией (ЖХ-МС/МС), которые рекомендованы в качестве золотого стандарта оценки стероидных гормонов.

Оценка уровней свободного тестостерона, андростендиона и ДГЭА-С

Для оценки андрогенного статуса Европейское общество эндокринологов не рекомендует использовать оценку уровня свободного тестостерона, так как результаты могут не соответствовать истинному уровню. Наиболее чувствитель-

ным и в значительной степени предпочтительным тестом оценки биологически активного тестостерона следует рассматривать индекс свободных андрогенов или тестостерона (ИСТ), который рассчитывается как соотношение между уровнем общего тестостерона и ССГ. Оценку уровня ДГЭА-С рекомендовано использовать при подозрении на андроген-секретирующие опухоли.

Последние исследования, включая результаты определения андрогенов методами tandemной масс-спектрометрии, показали высокую диагностическую чувствительность и специфичность в отношении андрогенного статуса определения уровня андростендиона, предшественника тестостерона и эстрогенов, синтез которого происходит в коре надпочечников и гонадах под контролем аденокортикотропного гормона (АКТГ). Андростендион обладает более слабым андрогенным действием, имеет выраженные суточные колебания (до 40%) с максимальным уровнем гормона в утренние часы (7.00–10.00) и минимальным в 23.00. У женщин зависит от дня менструального цикла с максимумом в середине цикла, при физиологической беременности концентрация андростендиона в крови повышается. Уровень синтеза андростендиона отражает функциональную активность коры надпочечников и гонад: повышение синтеза может свидетельствовать о наличии гиперплазии, опухоли или раке коры надпочечников, АКТГ-продуцирующей опухоли. В более редких случаях снижение уровня андростендиона может свидетельствовать о поражении коры надпочечников или гонад. Используется в комплексе с другими андрогенами для оценки андрогенного статуса и выявления источника гиперандрогении, является одним из маркеров врожденной дисфункции коры надпочечников (ВДКН), обусловленной недостаточностью 21-гидроксилазы (совместно с 17-оксипрогестероном и кортизолом) и используется для мониторинга эффективности глюкокортикоидной терапии при данном заболевании.

Секс-связывающий глобулин (ССГ, глобулин, связывающий половые гормоны)

В документе Европейского общества эндокринологов отмечается, что низкие уровни ССГ в эпидемиологических исследованиях показали отличную точность диагностики СПКЯ, которая превосходит эффективность измерения концентраций уровня андрогенов в сыворотке крови. Это позволило рассматривать низкие уровни ССГ как суррогатный маркер резистентности к инсулину и избытка андрогенов и предиктора развития метаболического синдрома и гестационного диабета у женщин с СПКЯ. В ряде исследований установлено, что полиморфизм гена, кодирующего ССГ, может приводить к снижению уровней ССГ у женщин с СПКЯ.

Какой диагностический алгоритм при повышенных уровнях тестостерона?

При выявлении повышенных уровней тестостерона в сыворотке крови, прежде чем устанавливать диагноз СПКЯ, необходимо проведение дифференциального диагноза с другими причинами повышенной концентрации андрогенов. При повышении уровня тестостерона более чем в два раза необходимо исключить вероятность андроген-секретирующей опухоли. В данном случае в первую очередь рекомендуется определение уровня ДГЭА-С в комплексе с инструментальными методами визуализации надпочечников, так как учитывая, что данный андроген на 90% синтезируется в данных железах, он признан маркером дифференциальной диагностики источника гиперандрогении. В случае получения нормального уровня ДГЭА-С следует рассматривать диагноз гипертекоза, обычно связанного с инсулинорезистентностью или андроген-секретирующей опухолью яичников.

Однако необходимо принимать во внимание возможность определения низких уровней ДГЭА-С в случае дефекта фермента сульфатазы или рака коры надпочечников. С другой стороны, при наличии опухоли яичников, повышение уровня тестостерона может быть ЛГ-зависимым. Это может привести к снижению уровня тестостерона на фоне приема некоторых препаратов: агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), содержащих эстроген-прогестин и дигидроэстрадиол ацетат. Поэтому необходимо при интерпретации результатов оценки уровня тестостерона в крови учитывать лекарственный анамнез и дополнять инструментальными методами визуализации яичников.

В отдельных случаях увеличение уровня общего тестостерона может быть связано со значительным увеличением уровня синтеза ССГ в результате применения препаратов с эстрогенной активностью (тамоксифен, ралоксифен) или при наличии заболевания щитовидной железы (гипертиреоз), или печени, в частности портальной гипертензии с первичным циррозом.

В случаях незначительного увеличения уровня тестостерона вероятней всего (при наличии других диагностических признаков) устанавливают диагноз СПКЯ. Однако Европейское общество эндокринологов отмечает необходимость обязательного исключения неклассической формы ВДКН, обусловленной дефицитом 21-гидроксилазы – определение базального и АКТГ-стимулированного уровня 17-оксипрогестерона (17-ОНР) и синдрома Кушинга с оценкой уровня секреции кортизола, в том числе с проведением малой декса-метазоновой пробы.

Какой диагностический алгоритм при нормальном уровне тестостерона?

В практической работе специалист может столкнуться с проблемой отсутствия повышения уровня общего тестостерона на фоне наличия клиники гиперандрогении, в том числе при наличии гирсутизма. Какой алгоритм обследования в данном случае рекомендуется использовать?

Европейское общество эндокринологов рекомендует провести тестирование уровня тестостерона альтернативным методом – методом жидкостной хроматографии – масс-спектрометрии (ЖХ-МС/МС). Однако данная методика в Украине недоступна. В Европе данный лабораторный метод доступен, но не является широко распространенным, так как является достаточно дорогим. Одним из наиболее доступных диагностических тестов выявления гиперандрогении является определение уровня ССГ, который в большинстве клинических случаев СПКЯ снижен. Кроме того, низкие уровни отмечаются в случаях избыточной массы тела, метаболического синдрома и семейной истории сахарного диабета. Определение уровня ССГ и общего тестостерона с последующим расчетом индекса свободного тестостерона с использованием стандартных формул является наиболее оптимальным диагностическим решением оценки андрогенного статуса в случаях нормальных уровней тестостерона.

Европейское общество эндокринологов отмечает, что изменение чувствительности к рецепторам андрогенов (генетически детерминированное) может быть расценено как одна из причин гиперандрогении при нормальных уровнях свободного тестостерона. Однако данная мутация гена не является наследственным маркером развития СПКЯ.

ВЫВОДЫ

Гиперандрогения (клиническая и/или биохимическая) является одним из диагностических критериев установления диагноза СПКЯ согласно Роттердамским критериям 2003 г. Лабораторные методы диагностики позволяют оценить не только уровень синтеза андрогенов, но и место син-

теза (яичники или надпочечники), провести дифференциальную диагностику заболеваний, сопровождающихся гиперандрогенией. Сегодня оптимальный комплекс оценки андрогенного статуса, рекомендованный Европейским обществом эндокринологов, включает в себя:

Определение уровня общего тестостерона. Оценка уровня общего тестостерона проводится на первичном этапе для выявления избытка синтеза андрогенов.

Определение индекса свободного тестостерона. Данный расчетный показатель основан на определении уровня общего тестостерона и уровня ССТ в одной пробе, который признан наиболее чувствительным маркером биохимической гиперандрогении и отражает уровни биологически активного тестостерона, определяющего клинические проявления у женщины. Использование данного маркера особенно необходимо в случаях обнаружения нормальных уровней тестостерона.

Определение уровня андростендиона. Данный андроген, обладающий невысокой андрогенной активностью, является предшественником тестостерона и эстрогенов и предлагается сегодня как оптимальный, чувствительный скрининговый маркер оценки андрогенного статуса. Особенно определение данного андрогена необходимо в случаях получения нормальных уровней общего тестостерона.

Определение уровня ДГЭА-С. При выявлении повышенного уровня общего тестостерона необходимо исключить надпочечниковый генез гиперандрогении. В данном случае оптимальным тестом является определение уровня ДГЭА-С, 90% синтеза которого происходит в надпочечниках. Однако необходимо учитывать вероятность получения

нормальных или сниженных уровней данного андрогена при наличии дефекта энзима сульфатазы или адренокортикального рака. Поэтому визуальная оценка надпочечников для исключения объемного образования в таких случаях является необходимой.

Выявление биохимической гиперандрогении у женщины с подозрением на диагноз СПКЯ требует исключения заболеваний, сопровождающихся повышенным синтезом андрогенов и требующих этиопатогенетического лечения. Согласно данному документу Европейского общества эндокринологов необходимо обязательно исключать врожденную дисфункцию коры надпочечников, обусловленную в первую очередь недостаточностью 21-гидроксилазы. Наиболее оптимальным тестом признано определение уровня 17-оксипрогестерона (17-ОН), андростендиона, которые повышаются на фоне снижения уровня кортизола. Другая патология, которая требует исключения в данном случае, это синдром Кушинга. В качестве оптимального комплекса скрининговых тестов исключения гиперкортизолемии рекомендовано определять уровни свободного кортизола либо в суточной моче, либо в слюне в 23.00, либо в крови (малая дексаметазоновая проба с 1 мг).

Документ Европейского общества эндокринологов не содержит рекомендации по исключению гиперпродукции соматотропного гормона (акромегалии), которую согласно руководству общества эндокринологов США целесообразно исключать, учитывая, что повышенные уровни ИФР-1 являются одним из патогенетических механизмов в развитии инсулинорезистентности и гиперандрогении [2].

**Синдром полікістозних яєчників: лабораторна діагностика гіперандрогенного статусу жінки (Огляд статті «The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology», жовтень 2014 року)
О.В. Рыкова**

У статті представлені сучасні лабораторні аспекти оцінювання гіперандрогенії згідно з опублікованим у жовтні 2014 документом Європейського товариства ендокринологів у питаннях діагностики та лікування синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ) «The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology».

Ключові слова: СПКЯ, гіперандрогенія, безпліддя, тестостерон.

**Polycystic ovary syndrome: laboratory diagnosis hyperandrogenic status of women (Review article «The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology», October 2014)
O.V. Rykova**

The paper presents aspects of modern laboratory evaluation of hyperandrogenism according to published in October 2014 document of the European Society of Endocrinologists in the diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome (PCOS) «The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology».

Key words: PCOS, hyperandrogenism, infertility, testosterone.

Сведения об авторе

Рыкова Ольга Васильевна – Медицинская лаборатория «Синэво», 03680, г. Киев, ул. Академика Палладина, 46/2, корпус 3

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Conway G., Dewailly D., Diamanti-Kandarakis E., Escobar-Morreale H.F., Franks S., Gambineri A., Kelestimur F., Macut D., Micic D., Pasquali R., Pfeifer M., Pignatelli D., Pugeat M., Yildiz B.O. «The polycystic ovary syndrome: a position statement from the European Society of Endocrinology», Eur J Endocrinol. 2014 Oct; 171(4): P1–29.
2. Legro R.S., Arslanian S.A., Ehrmann D.A. et al. Diagnosis and Treatment of Polycystic Ovary Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab. Published online October 24, 2013 doi: 10.1210/jc.2013–2350.

Статья поступила в редакцию 17.02.2015

Указанные в статье лабораторные исследования выполняются в Медицинской лаборатории Синэво

НАДІЙНИЙ ЄВРОПЕЙСЬКИЙ ПАРТНЕР



СІНЕВО
медична лабораторія

Понад 140 лабораторних
центрів у 34 містах України

> 15'000 ЛІКАРІВ
ОБРАЛИ «СІНЕВО»



Міжнародний
контроль якості



Найкраще світове
обладнання

Автоматизований
лабораторний процес



Більше ніж 1500
лабораторних тестів

9001 Андростендіон

Термін виконання – 3 дні

1134 Пакет № 15

«Індекс вільного тестостерону»
(3 показники; тестостерон загальний,
глобулін, який зв'язує статеві гормони, ІВТ)

Термін виконання – 1 день

1574 Пакет № 132

**«Гормональні порушення
в репродуктивному здоров'ї»**
(5 показників; ФСГ, ЛГ, ТТГ, пролактин, ІФР-1)

Термін виконання – 2 дні

1575 Пакет № 133

«Гіперандрогенні порушення»
(5 показ.; 17-оксипрогестерон, ДГЕА-с, ІВТ)

Термін виконання – 3 дні

0 800 50 70 30

безкоштовно зі стаціонарних телефонів по Україні

www.synevo.ua



facebook.com/SynevoLab

Роль урогенитальной инфекции в прегравидарной подготовке женщин фертильного возраста

М.В. Макаренко, Д.А. Говсеев, А.С. Поповский
Киевский городской родильный дом №5

Урогенитальная инфекция, безусловно, наиболее частая причина обращения женщин репродуктивного возраста к врачам акушерам-гинекологам в наше время. Для нее характерна полимикробная этиология, так называемая микст-инфекция (смешанная), что вызывается двумя или несколькими видами патогенов, преимущественно передающимися половым путем. Это представляет значительные трудности в плане диагностики и рациональной этиопатогенетической терапии, так как наличие нескольких микроорганизмов дают смешанную клинику заболевания и требуют широкой направленности в лечении.

Ключевые слова: урогенитальная инфекция, репродуктивный возраст, иммуномодулирующая терапия.

К инфекционным заболеваниям, передающимся половым путем, относятся:

1. Бактериальные инфекции – паховая гранулема (донованоз), мягкий шанкр, сифилис, венерическая лимфогранулема, хламидиоз, гонорея, микоплазмоз, уреаплазмоз.
2. Вирусные инфекции – ВИЧ, генитальный герпес, остроконечные кондиломы, вызываемые вирусом папилломы человека, гепатит В, цитомегаловирус (герпесвирус человека – тип 5), контагиозный моллюск, саркома Капоши (герпес – тип 8).
3. Протозойные инфекции – трихомониаз.
4. Грибковая инфекция – кандидоз.
5. Паразитарные заболевания – фтириаз, чесотка.

Провоцирующими факторами являются физиологическое (менструация, роды) или ятрогенное (аборты, ВМК, гистероскопия, гистеросальпингографии, операции, ЭКО) ослабление или повреждение барьерных механизмов, что приводит к формированию входных ворот для патогенной микрофлоры и дальнейшему ее распространению.

Кроме того, необходимо подчеркнуть роль фоновых заболеваний и других факторов риска (экстрагенитальные заболевания, некоторые вредные привычки, определенные сексуальные наклонности, социально обусловленные состояния).

В норме во влагалище существуют достаточно надежные механизмы защиты от инвазии патогенных возбудителей. Это в первую очередь микробиоценоз влагалища, который посредством ряда механизмов, таких, как создание кислой среды, конкуренции на уровне пищевых субстанций и др., предотвращает возможность размножения патогенов.

Физиологическая десквамация эпителия влагалища, синтез им антимикробных веществ, обеспечение локальной иммунной защиты, как клеточной, так и гуморальной, – все это также вносит свой вклад в защиту от проникновения.

Урогенитальные инфекции представляют особую опасность, так как они могут протекать бессимптомно, но очень часто приводят к бесплодию, вызывают большой процент осложнений беременности (гестоз, угроза прерывания беременности, многоводие, пиелонефрит беременных, плацентарная

недостаточность, преждевременная отслойка плаценты и др.), внутриутробные поражения плода и новорожденного.

Последствиями нелеченой урогенитальной инфекции являются: хронические воспалительные заболевания придатков матки, трубное бесплодие, эктопическая беременность, неблагоприятные исходы беременности (неразвивающаяся беременность, самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды), внутриутробное инфицирование плода.

При поражении эндометрия возбудители инфекции нарушают процесс плацентации и развития последа, что вызывает возникновение вторичной плацентарной недостаточности. Они могут поражать плаценту (плацентит) и оболочки (хориоамнионит), приводить к образованию патогенных иммунных комплексов, что существенно нарушает функцию последа как органа, обеспечивающего плоду адекватное питание и дыхание, что в свою очередь приводит к задержке развития и гипотрофии плода и к преждевременному возбуждению родовой деятельности.

Цель исследования: изучить этиологические, патогенетические, клинические аспекты урогенитальных заболеваний у женщин репродуктивного возраста. Оценить диагностическую эффективность стандартных методов лабораторного исследования. Определить аспекты адекватного лечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В Киевском городском родильном доме № 5 в динамике было проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 273 женщин репродуктивного возраста с урогенитальной инфекцией, обратившихся с целью прегравидарной подготовки. Они были разделены на возрастные категории: 17–22; 23–27; 28–35.

К числу распространенных комбинаций урогенитальных инфекций относились:

I. *Ureaplasma urealyticum* + *Candida albicans* + *Gardnerella vaginalis*.

II. *Mycoplasma genitalium* + *Gardnerella vaginalis* + *Staphylococcus aureus*.

III. *Escherichia coli* + *Gardnerella vaginalis* + *Enterococcus faecalis*.

Эти инфекции имеют сходные черты:

- проявляются болью, зудом, неприятными ощущениями, высыпаниями в области половых органов, выделениями из них;
- источником инфекции является больной человек или носитель;
- распространено бессимптомное носительство, особенно у мужчин;
- нелеченые инфекции часто были причиной бесплодия и невынашивания беременности;
- могли передаваться от матери к ребенку.

Своеобразие этих микроорганизмов – способность к длительному персистированию в организме человека – обуслов-

ливают развитие, как правило, вялотекущих длительных заболеваний, характеризующихся скудной, «абстрактной» симптоматикой. Отсутствие патогномичных симптомов затрудняет клиническую диагностику этих урогенитальных инфекций, и как следствие, в установлении диагноза решающее значение приобретали лабораторные методы исследования.

Поскольку симптоматика урогенитальных инфекций неспецифична, установить диагноз, опираясь только на клинические проявления, невозможно. Диагностика урогенитальных инфекций включала следующие основные методы:

- бактериоскопическое и культуральное исследование;
- полимеразная цепная реакция;
- серологические методы исследования.

Бактериоскопическое исследование представляет собой микроскопию биологического материала, как правило, отделяемого из влагалища и мочеиспускательного канала. Для культурального исследования этот материал высевают на особую питательную среду. Размножение микроорганизмов облегчает идентификацию возбудителя заболевания. Кроме того, на посеве возможно проверить чувствительность микроорганизма к антибактериальным препаратам.

Наиболее современным и чувствительным методом диагностики урогенитальных инфекций является полимеразная цепная реакция (ПЦР). Этот метод основан на обнаружении в биологическом материале (отделяемом влагалища и мочеиспускательного канала) ДНК микроорганизма и на увеличении числа его копий в миллионы раз до уровня, когда возможна его идентификация. Чувствительность этого метода около 99%.

Серологические исследования проводят чаще всего методом иммуноферментного анализа (ИФА). При этом в крови пациента определяют наличие антител к возбудителям заболеваний. За счет выявления антител разных классов этот метод дает возможность судить о стадии инфекционного процесса и о возможно перенесенном заболевании в прошлом.

Накануне проведения забора материала врач акушер-гинеколог сообщал о подготовке к процедуре, соблюдение которой обеспечивало достоверность результатов:

- в течение 14 дней не принимать каких-либо антибактериальных средств до взятия биоматериала на исследование, в противном случае сообщить об этом врачу, для полноты бактериологической картины и правильного выбора тактики лечения;
- в течение трех часов воздержаться от мочеиспускания;
- в течение трех дней избегать половых контактов;
- в течение трех дней избегать спринцевания и постановки вагинальных свечей, мазей, тампонов;
- забор материала производится только через три дня после окончания менструации.

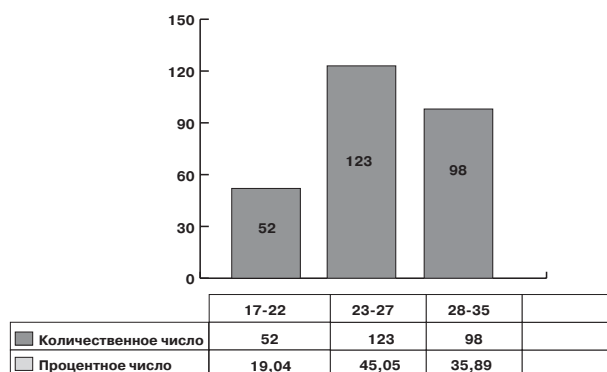


Рис. 1. Количество исследуемых женщин с распределением на возрастные группы

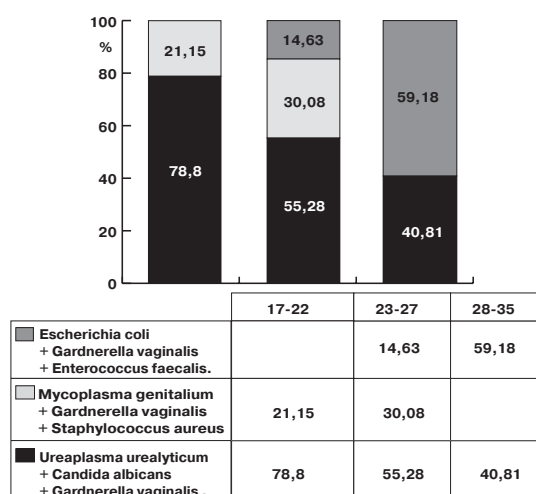


Рис. 2. Комбинации инфекций, наиболее часто встречающихся в определенных возрастных категориях

Чтобы не нанести непоправимый вред больному (прогрессирование воспалительного процесса, нарушение нормального микробного пейзажа человеческого организма) осуществлялось определение чувствительности возбудителя инфекционно-воспалительного процесса к антимикробным средствам, лечение которыми проводили на фоне иммуномодулирующей

Таблица

Клиническая характеристика исследуемых инфекций

Симптомы	Ureaplasma urealyticum + Candida albicans + Gardnerella vaginalis (n-149)		Mycoplasma genitalium + Gardnerella vaginalis + Staphylococcus aureus (n-48)		Escherichia coli + Gardnerella vaginalis + nterococcus faecalis (n-76)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Тазовая боль	92%	8,76%	79%	7,89%	69,7%	7,5%
Зуд вульвы	71,8%	1,8%	68,75%	3,03%	96,05%	4,10%
Обильные выделения	94,63%	0,7%	81,25%	2,56%	92,10%	1,42%
Неприятный запах выделений	62,41%	1,07%	87,5%	2,38%	93,42%	2,81%
Болезненное мочеиспускание	12,08%	0	12,5%	0	11,84%	0
Жжение	73,15%	0	27,08%	0	23,68%	0
Дискомфорт	96,6%	2,8%	95,8%	2,17%	94,7%	2,8%
Диспареуния	87,9%	1,5%	66,7%	3,1%	64,5%	2,04%

терапии, что позволяет уменьшить курс лечения с 21 до 10 дней путем активизации персистирующей инфекции.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенных исследований позволяют выделить три возрастные группы женщин фертильного возраста, у которых наблюдалось возникновение урогенитальной инфекции:

1-я группа – 17–22 лет; 2-я группа – 23–27 лет; 3-я группа – 28–35 лет. Общее количество исследуемых женщин 273, которые были разделены на возрастные группы: 1-я группа – 52 женщины – 19,04%, 2-я группа – 123 женщины – 45,05%; 3-я группа – 98 женщин – 35,89% (рис. 1).

Всем пациенткам проведено общеклиническое и лабораторное обследование (рис. 2, таблица). У женщин собирали детальную информацию о жалобах и моменте их возникновения. В ходе опроса выяснилось, что период урогенитальной инфекции колебался от 6 мес до 2–3 лет.

При гинекологическом осмотре определяли наличие и степень воспалительного процесса, который подтверждался или опровергался путем взятия материала для диагностики.

Были определены критерии выбора антибактериального препарата:

- полимикробная этиология воспаления требовала приема препаратов широкого спектра действия, лекарственное средство должно оказывать универсальное действие независимо от локализации патологического процесса;

- выбор препарата в полной мере соответствовал антибиотикограмме с учетом возможного риска уже имеющейся резистентности, желательнее с бактерицидным эффектом;

- лекарственные средства имели максимально широкий спектр действия, позволяющий назначать их пациентам с сочетанными поражениями урогенитальной сферы;

- достигалась максимальная тканевая концентрация антибактериального препарата в очаге воспаления.

В этих группах на фоне иммуномодулирующей терапии использовали такие схемы лечения:

1. Макролидный антибиотик для перорального применения + комплексный антибактериальный и противогрибковый препарат интравагинально + антибиотик группы линкозамидов местно.

2. Антибиотик из группы макролидов перорально + антисептический и противомикробный препарат интравагинально + антибиотик группы линкозамидов местно.

Роль урогенітальної інфекції в прегравідарній підготовці жінок фертильного віку М.В. Макаренко, Д.О. Говсеєв, А.С. Поповський

Урогенітальна інфекція, безумовно, найбільш часта причина звернення жінок репродуктивного віку до лікарів акушерів-гінекологів у наш час. Для неї характерна полімікробна етіологія, так звана мікст-інфекція (змішана), що викликається двома або кількома видами патогенів, які переважно передаються статевим шляхом. Це представляє значні труднощі в плані діагностики і раціональної етіопатогенетичної терапії, оскільки наявність декількох мікроорганізмів дають змішану клініку захворювання і вимагають широкої спрямованості в лікуванні.

Ключові слова: урогенітальна інфекція, репродуктивний вік, імунomodulatory терапія.

3. Антибиотик аминогликозидного ряда широкого спектра действия перорально + противомикробное средство группы нитрофуранов перорально + антибиотик группы линкозамидов местно.

Положительный клинический результат был получен у всех пациенток. Препараты назначали на фоне иммуностимуляции, до вовлечения новых клеток в патологический процесс, что позволило улучшить результат и сократить срок лечения. Оценка эффективности проведенного лечения базировалась на динамике объективных клинических признаков, данных бактериоскопии и контрольного бактериологического исследования, ИФА и ПЦР.

Партнеры проходили обследование и терапию у врачей урологов в силу специфики лечения инфекционных заболеваний, передающихся половым путем, у мужчин.

На фоне лечения пациентки в 20 – 7,3% случаев отмечали повышение температуры тела до 37,8 °С, тошнота несмотря на прием пробиотиков отмечена в 35 – 12,7% случаев.

Не менее чем через 30 дней после принятия последней дозы препарата проводили взятие материала для контроля элиминации возбудителя.

В течение двух менструальных циклов женщины воздерживались от половых контактов для восстановления защитных механизмов влагалища. Отделяемые бели не превышали 2 мл/сут, в которых доминировали лактобактерии. Установление кислой среды, отсутствие грамотрицательной микрофлоры, спор, мицелия, псевдогифов, лейкоцитов свидетельствует о типичном состоянии нормального состояния влагалища.

ВЫВОДЫ

Этот опыт дал возможность определить, что наибольшее число женщин репродуктивного возраста, переносящих урогенитальную инфекцию, находятся в возрасте 22–27 лет (45,05%).

Поскольку симптоматика урогенитальных инфекций неспецифична, установление диагноза сопровождалась использованием бактериоскопического и культурального исследования, ИФА и ПЦР.

Лечение начинали до поражения новых клеток патологическим процессом на фоне проводимой иммуномодулирующей терапии, посредством чего курс лечения составлял 10 дней.

Ликвидация хронического воспалительного процесса органов малого таза оказала положительное влияние на репродуктивную систему с последующим планированием беременности через 3–6 мес после лечения.

Value of urogenital infection for preparation to pregnancy in fertile age woman M.V. Makarenko, D.A. Govseev, A.S. Popovskiy

Urogenital infection, certainly, is one of the most common reason for treatment by gynecologists today. It is characterized by polymicrobial etiology, so-called multi-infection, which is caused by two or more types of sexually transmitted pathogen. For this reason it is really difficult to diagnose and to make rational etiopathogenetic therapy due to several pathogens which evoke mixed clinic and require extensive treatment.

Key words: sexually transmitted infection, fertile age, immunomodulated therapy.

Сведения об авторе

Макаренко Михаил Васильевич – Киевский городской родильный дом № 5, 03027, г. Киев, пр. Краснозвездный, 2
Говсеєв Дмитрій Александрович – Киевский городской родильный дом № 5, 03027, г. Киев, пр. Краснозвездный, 2
Поповський Андрей Станиславович – Киевский городской родильный дом № 5, 03027, г. Киев, пр. Краснозвездный, 2.
E-mail: popovskiy@ukr.net

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Berg T.G., Philpot K.L., Welsh M.S., et al. Ureaplasma/Mycoplasma-infected amniotic fluid: pregnancy outcome in treated and nontreated patients // J Perinatol. – 2009. – Vol. 19, № 4. – P. 275–277.
2. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – М., 2003. – С. 100–102.
3. Прилепская В.Н. НоваРинг – контрацепция, анатомия, сексология // Гинекология, 2005, № 6. – С. 306–308.
4. Рудакова Е.Б. Влагалищный дисбиоз и патология шейки матки. – журн. патология шейки матки // Генитальные инфекции, 2006, № 1. – С. 52–55.
5. Veres S. и соавт. A comparison between the vaginal ring and oral contraceptives. Obstet Gynecol 2004; 104 (3):555–563.
6. Novak A, de la Loge C, Abetz L, van der Meulen EA The combined contraceptive vaginal ring NuvaRing: an international study of user acceptability. Contraception 2003; 67:187–94.
7. Demenkova Patogeneticheskoe obosnovaniye profilaktiki rasprostraneniya patologicheskogo protsessа pri provedenii immunostimulatsii KRSU/2006; с. 10–19.
8. Салехов С.А., Алайк Т.Ю., Деменкова С.В. Состояние иммунной системы слизистых оболочек в патогенезе урогенитальной хламидийно-микоплазменно-уреаплазменной инфекции // Клиническая медицина. – Великий Новгород–Алматы, 2004. – Т. 10. – С. 40–41.
9. Деменкова С.В. Профилактика распространения воспалительного процесса на фоне активизации воспалительного процесса. // Мат. научной конференции НовГУ «Актуальные проблемы современной медицины». – Великий Новгород, 2006. – Т. 8. – С. 211–213.

Статья поступила в редакцию 04.12.2014

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

УЧЕНЫЕ РАССКАЗАЛИ, КОГДА БЕРЕМЕННЫМ ЖЕНЩИНАМ БЕЗОПАСНО ЛЕТАТЬ

Безопасный период для полетов во время беременности составляет срок до 37 недель, а для многоплодной беременности – до 32 недель, сообщают британские специалисты из Королевского колледжа акушеров и гинекологов.

Однако специалисты предупреждают, что есть ряд рекомендаций относительно перелетов женщин в период беременности. Например, после 28 недели беременности женщина должна получить справку от врача общей практики перед полетом. Кроме того, многие авиакомпании имеют свои собственные

правила относительного того, до какого времени могут летать беременные женщины. Это нужно учесть и поинтересоваться. Также важно обсудить любые проблемы со здоровьем или осложнения беременности со своим врачом, прежде чем лететь.

Несмотря на то, что во время полета все пассажиры подвергаются небольшому излучению, нет никаких доказательств, что это может быть причиной выкидыша, преждевременных родов или отхода вод у женщины. Изменение давления воздуха и снижение влажности на борту самолета также не представляет

угрозы для здоровья женщины и плода. Если беременность протекает нормально, то полет на самолете не представляет никакой опасности.

Ранее женщинам с многоплодной беременностью рекомендовалось воздержаться от полетов после 34 недели, теперь эти рекомендации изменены Международной ассоциацией воздушного транспорта до 32 недель беременности. После 37 недели беременности схватки у женщины могут начаться в любой момент, отметили специалисты.

www.medicinform.net

Удосконалення методів профілактики та лікування доброякісних дисплазій грудних залоз у жінок із вторинним безпліддям і ранніми репродуктивними втратами в анамнезі

О.Д. Дубенко

ДУ « Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України », м. Київ

У статті представлені результати вивчення стану грудних залоз у жінок із вторинним безпліддям і ранніми репродуктивними втратами в анамнезі (жінки, вагітність у яких закінчилася мимовільним викиднем в ранні терміни, жінки з викиднем, що не відбувся («завмерла вагітність»), жінки з позаматковою (трубною) вагітністю). Проведені дослідження свідчать, що жінки з порушеною репродуктивною функцією на тлі ранніх репродуктивних втрат становлять групу зі значним ризиком щодо виникнення дисгормональних захворювань грудних залоз, потребує диференційованого підходу до лікування репродуктивних порушень і профілактики мамологічної патології. Обґрунтовано доцільність застосування фітоселективної терапії з метою зменшення впливу факторів ризику та визначення засобів нормалізації дисбалансу гормонального фону для підвищення ефективності реабілітації репродуктивної функції за умови зниження ризику розвитку патології грудних залоз. Реабілітаційні заходи у жінок із вторинним безпліддям після ранніх репродуктивних втрат повинні включати в якості терапії супроводу фітомамопротектор (Тазалок™) в післяабортний, післяопераційний період, під час прегравідарної підготовки та в разі застосування допоміжних репродуктивних технологій.

Ключові слова: доброякісна дисплазія грудних залоз, репродуктивні втрати, безпліддя, фітомамопротектори.

Етіологія ранніх втрат вагітності є різноманітною та залежить від багатьох чинників. Поняття ранніх втрат вагітності включає мимовільний викидень, завмерлу вагітність та позаматкову вагітність. Практично ранні втрати вагітності – це інтегрована універсальна відповідь жіночого організму на будь-яке суттєве неблагополуччя в стані здоров'я жінки, плода, оточуючого середовища та багатьох інших чинників. Причинами репродуктивних втрат є патологія матки, ендокринопатії, інфекційні фактори, імунологічний дисбаланс, коагулопатії. Одні з них безпосередньо призводять до закладки аномального ембріона, інші – складають несприятливі умови для нормального розвитку [1–3].

Відповідно до визначення Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я викиднем є «вигнання або видалення з організму матері ембріона (або плода) масою 500 г і менше». Частота мимовільного переривання вагітності складає до 15–20% від загального числа всіх виявлених вагітностей. У ранні терміни вагітності (6–8 тиж) відбуваються 40–80% від усіх мимовільних викиднів. Переривання вагітності та вишкрібання стінок порожнини матки стає причиною подальшого розвитку запальних захворювань статевих органів, спайкового процесу, патології матки та маткових труб, звичного невиношування вагітності, безпліддя та захворювань грудних залоз [4].

Як відомо грудні залози (ГЗ) відносяться до репродуктивної системи і є органами-мішенями для стероїдних гормонів,

гормонів кори надниркових залоз, щитоподібної залози, гіпофізу та різноманітних біологічно активних сполук та ростових чинників. Патологічні стимули, які виникають в результаті порушення складного ланцюга гормональної взаємодії можуть призвести до розвитку як гіпер-, так і гіпопластичних змін [5–7]. У структурі захворюваності жіночого населення патологічні процеси ГЗ посідають основне місце, з частотою від 40% до 80%, за даними різних авторів [5, 7].

Згідно з даними американських дослідників J. та I. Russo, у жінок відзначається морфологічна еволюція в процесі росту та розвитку ГЗ може формуватися 4 типи часточок [9]. У жінок, котрі не народжували, як правило, спостерігаються недиференційовані структури (часточки 1-го та 2-го типів, рідко – 3-го типу), а у жінок, які народили, вони представлені диференційованими часточками 3-го типу, котрі складають 70–90% від їхньої загальної кількості, при цьому при досягненні 40-річного віку їхня кількість зменшується. Установлено, що в протоках часточок 1-го типу можуть спостерігатися пренеопластичні зміни, подібні до атипової гіперплазії, що можуть прогресувати в рак протоки та інвазивний рак грудних залоз (РГЗ) [8, 9]. У часточках 2-го типу можуть розвиватися часточкова атипова гіперплазія та рак, в часточках 3-го типу виникають секреторні аденоми, фіброаденоми, склерозувальний аденоз та апокринові кісти [9]. Аналіз клітинної кінетики часточок різних типів показав, що жінки, які народили, менш схильні до ризику розвитку РГЗ. При застосуванні міченої ДНК було виявлено, що часточки 1-го та 2-го типів містять більшу кількість мітозів і ростуть швидше, ніж часточки 3-го типу. Повне диференціювання ГЗ – це послідовний процес, який займає декілька років, і в деяких випадках, якщо вагітність не настала, ніколи не доходить до кінця. Таким чином, вагітність, що закінчується пологами, та наступна лактація сприяють завершеному диференціюванню часточок [8, 9] і є засобом профілактики проліферативних процесів в ГЗ.

В останні роки народжуваність знижується, що впливає на збільшення частоти порушень репродуктивного здоров'я жінок. Можливо, це є однією з причин росту частоти захворювань ГЗ [9]. Аналізуючи захворюваність жінок у регіонах різного рівня народжуваності дослідники констатують, що на території з низькою народжуваністю найбільш частою є гормонозалежна патологія матки і ГЗ [10]. Відсутність пологів, пологи після 35 років збільшують ризик розвитку доброякісних захворювань грудних залоз (ДЗГЗ) [11, 12]. Жінки, що народили двох дітей у віці до 25 років, мають втричі менший ризик розвитку захворювань ГЗ у порівнянні з жінками, що мають одну дитину [13]. За літературними даними переривання вагітності в I і II триместрах значно підвищує ризик розвитку патології ГЗ. За наявності в анамнезі в жінок трьох і більше медичних абортів, ризик розвитку ДЗГЗ в 7,2 разу вище, ніж у жінок, що не мали медичних абортів [4]. Штучне переривання вагітності

зупиняє проліферативні процеси в ГЗ, гіперплазована залозиста тканина піддається зворотному розвитку, частково заміщується жировою і сполучною тканиною, зменшується її васкуляризація та гідрофільність. Регресивні процеси в ГЗ відбуваються не завжди одночасно та рівномірно, що може стати пусковим моментом для формування дифузних або вузлових змін тканини ГЗ [11]. Важливе значення мають терміни переривання вагітності, гормональний гомеостаз до вагітності, психосоматичний стан та інше [12, 13]. Тому, штучний аборт у віці 20–24 роки збільшує ризик виникнення РГЗ у 2 рази [9]. До 30 років кожна вагітність захищає жінку від виникнення РГЗ, тоді як кожна вагітність після цього віку підвищує ризик цього захворювання [13, 14]. Вивчаючи вплив термінів переривання вагітності на стан ГЗ, автори виявили, що безпечніше є ранній термін, тому що проліферативні процеси в ці строки ще не настільки інтенсивні [13, 14]. Переривання вагітності в більш пізній термін може призвести до дегенеративних змін ГЗ [14]. Хоча рандомізоване дослідження 1,5 мільйони жінок, виконане датськими вченими, показало, що штучний аборт не впливає в цілому на ризик розвитку РГЗ [14].

Дослідження молекулярних механізмів проліферативних (гіперпластичних) процесів показали, що основний шлях стимуляції клітинного росту реалізується через гормонозалежні канали. Для всіх гіперпластичних процесів характерно найсильніший вплив стероїдних гормонів. Так, у жіночій репродуктивній системі ключову роль у проліферації відіграють естрогени: естрон, естрадіол, естріол [7, 8]. Домінантою в розвитку диспластичних змін у ГЗ є прогестерондефіцитний стан на тлі абсолютної або відносної гіперестрогенії, що призводить до проліферації тканини ГЗ і порушення її рецепторного апарату. Також доведено значну роль пролактину у патогенезі ДЗГЗ, але слід зазначити, що на патологічну гіперсекрецію цього гормону впливають численні фактори, серед яких особливе місце посідають безпосередньо естрогени, які активують експресію гена, відповідального за синтез пролактину, а також сенсибілізують лактотрофи до стимулювального впливу інших пролактин-релізінг-факторів. [13]. Пролактин в свою чергу спричинює активне зростання епітеліальних клітин, стимулює синтез естрогенів і підвищує кількість естрогенових рецепторів в тканині ГЗ, таким чином, формуючи замкнуте коло секреції естрогену і пролактину. Отже, гіперпролактинемія в поєднанні з гіперестрогенією – зона високого ризику розвитку доброякісних захворювань і РГЗ [14, 15]. Дисбаланс нормального функціонування гіпоталамо-гіпофізарної системи, що виник після репродуктивних втрат, може призвести до порушення фізіологічних перетворень у ГЗ і розвитку патологічної проліферації [4, 9].

Для лікування ДЗГЗ застосовують вітаміни, ензимотерапію, інгібітори простагландинів, седативні препарати, фітота гормонотерапію. В останні роки спостерігається збільшення частоти використання препаратів рослинного походження, які створені на основі лікарських рослин, як правило, добре засвоюються, мають незначні побічні ефекти, можливість тривалого застосування як в якості монотерапії, так і в сполученні з іншими препаратами, і практично не мають протипоказань. Викладене вище змушує ставитися до реабілітаційної терапії після репродуктивних втрат більш обережно, в зв'язку з цим необхідно розробляти та вдосконалювати шляхи профілактики розвитку патології ГЗ у жінок з нереалізованою репродуктивною функцією [9–11].

У післяабортний та післяопераційний періоди (протягом 3 міс), враховуючи результати мамологічного скринінгу (результати мамосонографії) та необхідність застосування специфічних лікувальних заходів (гормональна терапія) з урахуванням призначень мамолога, з метою «захисту» ГЗ, ми застосовували багатокомпонентний рослинний негормональний препарат Тазалок™, є настоянкою (1:10) суміші лікарської

рослинної сировини: кореня лабазника шестипелюсткового, свіжого коріння петрушки кучерявої, свіжого коріння селери, трави підмаренника справжнього, трави льонку звичайного, квіток нагідок. У реалізації клінічної ефективності препарату Тазалок™ лежить синергічний ефект біологічно активних речовин, які входять до його складу, що нормалізують гормональний фон жіночого організму, а саме ритмічність секреції і співвідношення гонадотропних гормонів, перебіг другої фази менструального циклу, баланс між естрадіолом та прогестероном за рахунок антиестрогенної та прогестеронмодулювальної дії. Фітокомпоненти лікарського засобу Тазалок™ володіють анальгезивними, протизапальними, спазмолітичними, седативними, сечогінними та антипроліферативними властивостями. При кістозних ураженнях яєчників та ГЗ Тазалок™ сприяє розм'якшенню капсули кисти, зменшенню її напруження за рахунок резорбтивної дії, сприяє активній резорбції вмісту кіст та посиленню функції неушкодженої тканини. Крім того, підмаренник та петрушка, що входять до складу препарату Тазалок™, мають деякі протипухлинні властивості [10, 13], що є дійсним важливим фактором профілактики злоякісного переродження. В експериментальному дослідженні продемонстровано механізм антиестрогенної активності фітокомплексу Тазалок™, що дозволяє говорити про даний препарат як про «природний антиестроген» і патогенетично обґрунтувати його призначення жінкам після репродуктивних втрат та з дисгормональними захворюваннями ГЗ [10, 13]. Гостра актуальність проблеми і обмеженість її вивчення послужили підставою для проведення даної роботи.

Мета дослідження: удосконалити методи профілактики та лікування доброякісних дисплазій ГЗ у жінок із вторинним безпліддям та ранніми репродуктивними втратами в анамнезі шляхом клінічного оцінювання застосування фітоселективної терапії.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Завданням дослідження було оцінити клінічну ефективність впливу фітокомплексу Тазалок™ на стан ГЗ у жінок з вторинним безпліддям та доброякісними захворюваннями ГЗ після репродуктивних втрат на етапах реабілітації (в післяопераційний та в післяабортний період). Призначали Тазалок™ по 30 крапель 3 рази на день за 30 хв до їди безперервним курсом до 3 міс.

Для оцінювання ефективності лікувальної дії на ГЗ фітотерапії проводили скринінгове клінічне дослідження до початку терапії та з інтервалом 3 міс. У комплекс обстеження входили, крім гінекологічного скринінгу, анкетування, шкальна (0–10 балів) оцінка вираженості масталгії, клінічний огляд ГЗ та сономамографія, за результатами якої були верифіковані патологічні зміни в ГЗ. Сонографічне дослідження ГЗ проводили на 6–11 день менструального циклу або в будь-який день за його відсутності за допомогою ультразвукових апаратів «SIEMENS SONO LINK G 40», «SIEMENS SONO LINT SL - 21» лінійним датчиком з частотою 7,5 МГц за розробленим протоколом всім жінкам з безпліддям (Центр променевої діагностики НАМНУ, Центр ендокринної хірургії МОЗ та відділення УЗД ІПАГ НАМНУ). Визначали наявність патологічних утворень, їхній розмір, ехогенність, ширину молочних проток, розмір та локалізацію лімфатичних вузлів. Ультразвуковими ознаками мастопатії була гіпертрофія стромы у вигляді нерівних шарів, розширення та деформація молочних проток, неоднорідність структури ГЗ. За наявності вузлових та рідинних утворень за показаннями мамолога проводили рентгеномаммологічне дослідження та пункційну біопсію. При ехографії щитоподібної залози (ЩЗ) вимірювали довжину, ширину, передньозадній розмір кожної частки і перешійка, а також оцінювали стан шийних лімфатичних вузлів, пацієнтки були проконсультовані ендокринологом.

Частота та структура мамологічної патології у обстежених жінок з репродуктивними втратами, абс. число (%)

Групи хворих	n	Вид мастопатії (дифузна)			Вузлова	Кісти
		Фіброзна	Аденозна	Кістозна		
1 - а	44	14 (31,6)	16 (36,8)	2 (5,3)	7 (15,9)	5 (10,6)
2 - а	5	3 (60,0) *	-	2 (40,0)*	-	-
3 - я	16	5 (31,3)	5 (31,3)	1 (6,3)	5 (31,3)*	-
4 - а	26	5 (19,2) *	3 (15,5)*	6 (23,0)	5 (10,2)	7 (26,9)*
Усього:	91	27 (29,6)	24 (26,4)	11 (12,0)	17 (18,3)	12 (10,7)

Примітка. * – різниця достовірна відносно показників всіх обстежених жінок ($p < 0,05$).

Дослідження пацієнток проводили за розробленою єдиною програмою, яка включала як гінекологічне, так і мамологічне обстеження. З обов'язковим оглядом і мануальним дослідженням ГЗ, під час якого вивчали ступінь розвитку, форму, розміри, стан шкірних покривів, соска і регіональних лімфатичних вузлів. Визначали наявність виділень із соска з наступним цитологічним дослідженням. Проводили визначення стану ЩЗ. Із анамнезу життя пацієнток звертали увагу на сімейний анамнез, наявність порушень менструальної та репродуктивної функцій, гінекологічних захворювань та захворювань ГЗ.

Для оцінювання стану ГЗ користувалися найбільш поширеною класифікацією М. Рожкової, за якою розрізняють такі форми мастопатії:

- а) дифузна залозисто-фіброзна мастопатія з перевагою залозистого компонента;
- б) дифузна фіброзно-кістозна мастопатія з перевагою фіброзного компонента;
- в) дифузна кістозно-фіброзна мастопатія з перевагою кістозного компонента;
- г) змішана форма дифузної фіброзно-кістозної мастопатії;
- д) вузлова фіброзно-кістозна мастопатія.

З урахуванням анамнестичних, клінічних і лабораторних даних та виду ранніх репродуктивних втрат (РРВ) всі пацієнтки ($n=203$) були розподілені на 4 групи: 1-а група – вагітні із загрозою переривання вагітності ($n=97$); 2-а група – жінки, вагітність у яких закінчилась мимовільним викиднем в ранні терміни ($n=12$); 3-я група – жінки з викиднем, який не відбувся («завмерла вагітність») ($n=52$); 4-а група – жінки з позаматковою (трубною) вагітністю ($n=42$).

Фітоселективну терапію отримували лише жінки з вторинним безпліддям та нереалізованою вагітністю в анамнезі ($n=115$), які були розподілені на 3 групи: 1-а група – жінки, вагітність у яких закінчилась мимовільним викиднем в ранні терміни ($n=21$); 2-а група – жінки з викиднем, який не відбувся («завмерла вагітність») ($n=52$); 3-я група – жінки з позаматковою (трубною) вагітністю ($n=42$).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік обстежених жінок склав $29,1 \pm 4,1$ року, що відповідає активному репродуктивному віку.

З метою визначення сонографічних особливостей стану ГЗ на попередніх етапах було обстежено 203 (100,0%) жінки, залежно від виду репродуктивних втрат вони були розподілені на 4 групи. У 91 (44,8%) були виявлені різноманітні види доброякісної дисгормональної патології ГЗ. При УЗД ЩЗ патологія виявлена у 70 (44,8%) жінок. У 27 (13,3%) пацієнток виявлена поєднана патологія ГЗ та ЩЗ, вона зустрічалася лише в 1-й – 24 (24,6%) та в 3-й (8,0%) групі жінок.

Найчастіше ДЗГЗ зустрічалася в групі пацієнток з трубною вагітністю – 62,2% та загрозою переривання вагітності – 44,9%, саме в цих групах також зустрічалася і патологія ЩЗ –

41,4% і 48,3% відповідно. Поєднана патологія ЩЗ та ГЗ також найчастіше – 24 (24,6%) зустрічалася у жінок 1-ї групи. Високу кількість патології ГЗ та ЩЗ можна пояснити тим, що 80% жінок мали в анамнезі повторні нереалізовані вагітності (від 2 до 4 випадків).

За даними таблиці можна виділити низку особливостей: із 203 пацієнток з РРВ у 91 (44,8%) обстеженої були виявлені різноманітні форми мастопатії, у 62 (68,0%) – різні форми дифузних мастопатій, у 12 (10,7%) – кісти ГЗ, у 17 (18,3%) – вузлові форми. За наявності вузлових та рідинних утворень за показаннями мамолога проводили рентгеномаммологічне дослідження та пункційну біопсію з гістологічною верифікацією (атипія виявлена в одному випадку). Найчастіше – у 27 (29,6%) обстежених жінок визначали дифузну фіброзну мастопатію (ДФМ), у 24 (26,4%) переважав залозистий компонент (аденоз), у 11 (12,0%) – виявлена кістозна форма мастопатії. Залежно від виду РРВ виявлені певні особливості патології ГЗ. У жінок 1-ї групи із загрозою переривання вагітності зустрічались всі види мастопатії, найчастіше – у 16 (36,8%) пацієнток дифузна мастопатія з переважанням залозистого компонента. У пацієнток 2-ї групи з мимовільними викиднями визначали лише дві форми дифузної мастопатії, у 5 (60,0%) випадків з переважанням фіброзного та у 2 (40,0%) – з переважанням кістозного компонентів.

У жінок 3-ї групи із завмерлою вагітністю визначали майже всі види мамологічної патології (крім кіст), найчастіше з однаковою частотою, – по 5 (19,2%) випадків зустрічалася ДФМ, дифузна аденозна мастопатія (ДАМ) та вузлові форми. У жінок 4-ї групи з трубною вагітністю з однаковою частотою зустрічалася різноманітна патологія. Найчастіше кісти – 7 (26,9%) та дифузна кістозна мастопатія (ДКМ) – 6 (23,0 5%) випадків, залозиста та фіброзна мастопатія по 5 (50,0%) випадків. У 5 (19,2%) жінок виявлені вузлові форми маммологічної патології.

Залежно від виду мастопатії також виявлено низку особливостей: ДФМ частіше (60,0%) визначали у жінок 2-ї групи; аденоз (або ДЗМ) у жінок з загрозою переривання вагітності – 36,8%, а ДКМ також у жінок 2-ї групи з мимовільними викиднями. Вузлова патологія була частіше виявлена у 5 (31,3%) жінок 3-ї групи та у 7 (15,9%) – 1-ї групи. Привертає увагу кількість виявлених незмінених лімфатичних вузлів у 23 (26,4%) жінок з РРВ, що потребує додаткового обстеження та осмислення в порівнянні з мікробіологічними, імунологічними та цитологічними даними виділень із ГЗ в зв'язку з первинним бактеріальним чинником ушкодження [5–7].

При співставленні термінів, які пройшли після останньої вагітності, зі станом ГЗ встановлено, що жінки, у яких пройшло більше 1 року після останньої вагітності, у 56,3% випадках виявлені ДЗГЗ, у яких пройшов 1 рік – в 25%, у яких обстежували ГЗ під час госпіталізації з приводу репродуктивної втрати у 18,8% випадків визначали мастопатію. Галакторею у обстежених жінок визначали у 25 (27,3%) випадках.

Головним клінічним проявом ДЗГЗ був біль або больові відчуття в ГЗ, які посилювались за декілька днів до менструації і припинялися або зменшувалися після її закінчення. Біль мав різну інтенсивність і характер. У частини з них біль іррадіював у пахвову западину, плече, лопатку. Одним з проявів захворювання був синдром передменструального напруження, який виражався в нагубанні залоз, збільшенні кровонаповнення, появи ущільнень у ГЗ в лютеїнову фазу менструального циклу. У 1-й групі він зустрічався у 18 (40,9%), в 3-й – у 5 (30,8%), в 4-й – у 12 (47,6%).

Серед обстежених жінок, які під час госпіталізації мали вагітність, що не розвивається, мимовільні викидні та позаматкові вагітності, 35% відзначали помірний біль, 65% – незначний, але зникнення болю в більшості випадків свідчило про відсутність прогресування вагітності.

Високий інфекційний та алергійний індекс деякою мірою відображає стан імунної системи. Високий показник інфекційних захворювань впливає на процес становлення центрів регуляції функцій репродуктивної системи, що призводить до розладів менструального циклу, репродуктивної функції і розвиток нейроендокринних захворювань. Структура соматичної патології та її рівень за окремими класами хвороб достовірно не відрізнялись між групами. Із цього випливає, що у всіх обстежених жінок був несприятливий преморбідний фон. При аналізі соматичної патології у жінок виявлено, що частіше зустрічались хвороби органів кровообігу (31,1%), дихання (25,3%), хвороби нирок (18,6%), органів травлення у (22,6%), які були представлені гепатитом, холециститом. Дані літератури свідчать, що у 25% жінок з мастопатією спостерігаються гепатит та холецистит [4–6]. Захворювання печінки відіграють суттєву роль у виникненні патології ГЗ і часто супроводжуються розвитком хронічної гіперестрогенії, внаслідок повільної утилізації естрогенів в печінці, що призводить до розвитку гіперпластичних процесів у ГЗ [4, 5].

У світлі сучасних даних гіпофізарно-тиреїдна система є певною мірою саморегулювальною системою, яка підпорядковується механізму зворотного зв'язку. Правильний розвиток статевої системи відбувається тільки при нормальному функціонуванні ЩЗ [4]. Привертає увагу висока частота супутньої тиреоїдної патології, яка виявлена у 70 (34,5%) пацієнок при проведенні УЗД жінок з РРВ.

Фітоселективну терапію отримували лише жінки з нералізованою вагітністю (n=115), яким було призначено лікарський засіб Тазалок™ курсом на 3 міс. Отже, після проведеного курсу лікування фітопрепаратом Тазалок™ за результатом комплексного обстеження отримали такі результати: загальний позитивний ефект було зареєстровано у 74,6% жінок. Ці зміни супроводжувалися зменшенням масталгії та позитивною динамікою пальпаторних ознак у вигляді зменшення щільності, тяжистості та відчуття напруження в ГЗ.

За даними сономамографії після 3-місячного курсу застосування препарату Тазалок™ зменшення ехогенності залозистих структур та зменшення товщини паренхіми ГЗ було зареєстровано у 31 (52,5%) пацієнтки з дифузними мастопатіями з переважанням фіброзного компонента, у 18 (69,2%) пацієнок з переважанням залозистого компонента і у 9 (81%) жінок з мастопатією, де переважав кістозний компонент.

У жінок, прооперованих з приводу фіброаденоми ГЗ, після 3-місячного протирецидивного курсу вживання препарату Тазалок™ новоутворень не виявлено.

Особливо слід зазначити, що Тазалок™ позитивно впливав і на нормалізацію менструального циклу. У 42% обстежених жінок поряд з мастодінією відзначали порушення менструального циклу за типом олігоменореї, гіпоменструального синдрому, патологічний перебіг передменструального синдрому, мігреноподібні та депресивні стани. Більшість жінок – 103 (89,6%) – відзначили, що препарат сприяв не тільки змен-

шенню передменструального напруження, нагубання ГЗ, але і нормалізації менструального циклу (36%), лютеїнової фази (27%) та нормалізації психоемоційного стану. У 23% пацієнок через 3 міс була відзначена позитивна клініко-сономамографічна динаміка за даними УЗД.

Прогресивною є думка [7, 13] про те, що вдосконалені лікувальні заходи для терапії гінекологічних порушень у жінок після репродуктивних втрат при поєднаній доброякісної мамологічної патології, повинні відповідати таким вимогам: зменшенню або ліквідації провокаційного чинника та нормалізації імунонейроендокринної системи.

Проведені дослідження свідчать, що жінки з порушеною репродуктивною функцією на тлі РРВ складають групу зі значним ризиком виникнення ДЗГЗ, що вимагає диференційованого підходу до лікування репродуктивних порушень та профілактики мамологічної патології. Значна частота ендокринної патології ЩЗ та ГЗ свідчать про:

- єдині патогенетичні механізми органів-мішеней;
- необхідність проведення скринінгових сономамографічних обстежень для формування груп ризику та виявлення мамологічної патології у жінок із вторинним безпліддям та РРВ в анамнезі;

- підбор лікувальних схем та визначення лікувальної тактики на етапах реабілітації репродуктивної функції після різноманітних репродуктивних втрат слід проводити при співставленні необхідності очікуваного результату терапії (гормонального, хірургічного лікування) та ступеня ризику можливих ускладнень з боку ГЗ з урахуванням УЗД верифікованої патології.

Таким чином, застосування фітоселективної терапії є ефективним при лікуванні дифузних форм мастопатії у жінок із вторинним безпліддям після РРВ на етапах реабілітації в післяабортний та післяопераційний періоди. Застосування фітомамопротекторів є спробою знизити вплив чинників ризику та знайти засоби нормалізації дисбалансу гормонального фону з метою підвищення ефективності реабілітації репродуктивної функції за умови зниження ризику розвитку патології ГЗ [12, 14].

ВИСНОВКИ

1. Доброякісні захворювання грудних залоз (ДЗГЗ) виявили у 91 (44,6%) жінки, ізольовану патологію щитоподібної залози (ЩЗ) у 70 (34,5%), частота виявлення поєднаної патології ГЗ та ЩЗ у жінок з вторинним безпліддям та ранніми репродуктивними втратами в анамнезі склала 27 (13,3%).

2. Характер структурних змін в тканині грудних залоз (ГЗ) та ступінь проявів мастопатії залежать від функціонального стану ЩЗ, що зумовлений різними патологічними варіантами тиреоїдної патології, гінекологічною основною патологією (причина безпліддя) та кількістю репродуктивних втрат (нералізованих вагітностей).

3. Після застосування курсу фітоселективної терапії на етапах реабілітації репродуктивної функції у жінок із вторинним безпліддям та ранніми репродуктивними втратами в анамнезі, за результатом комплексного обстеження, загальний позитивний ефект було зареєстровано у 103 (89,6%) обстежених жінок.

Практичні рекомендації

1. В алгоритм обстеження жінок з ранніми репродуктивними втратами (РРВ) в анамнезі повинен обов'язково входити клінічний скринінг ГЗ та ЩЗ та консультації ендокринолога і мамолога.

2. Реабілітаційні заходи у жінок із вторинним безпліддям після РРВ повинні включати в якості терапії супроводу фітомамопротектор (Тазалок™) в післяабортний, післяопераційний періоди, при прегравідарній підготовці та разі застосування допоміжних репродуктивних технологій.

Совершенствование методов профилактики и лечения доброкачественных дисплазий грудных желез у женщин с вторичным бесплодием и ранними репродуктивными потерями в анамнезе
О.Д. Дубенко

Improving of methods of prevention and treatment of benign dysplasia breast for women with secondary infertility and reproductive losses in anamnesis
O.D. Dubenko

В статье представлены результаты изучения состояния грудных желез у женщин с вторичным бесплодием и ранними репродуктивными потерями в анамнезе (женщины, беременность у которых закончилась самопроизвольным выкидышем в ранние сроки, женщины с выкидышем, который не состоялся («замершая беременность»), женщины с внематочной (трубной) беременностью). Проведенные исследования свидетельствуют, что женщины с нарушенной репродуктивной функцией на фоне ранних репродуктивных потерь составляют группу со значительным риском по возникновению дисгормональных заболеваний грудных желез, требует дифференцированного подхода к лечению репродуктивных нарушений и профилактики маммологической патологии. Обоснована целесообразность применения фитоселективной терапии с целью уменьшения влияния факторов риска и определения средств нормализации дисбаланса гормонального фона для повышения эффективности реабилитации репродуктивной функции при условии снижения риска развития патологии грудных желез. Реабилитационные мероприятия у женщин с вторичным бесплодием после ранних репродуктивных потерь должны включать в качестве терапии сопровождения фитомаммопротектор (Тазалок™) в послеабортный, послеоперационный периоды, при прегравидарной подготовке и в случае применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Ключевые слова: доброкачественная дисплазия грудных желез, репродуктивные потери, бесплодие, фитомаммопротекторы.

The article presents the results of studying the condition of breast for women with secondary infertility and early reproductive losses in anamnesis (women whose pregnancies resulted in miscarriage in the early stages, women with miscarriage, which failed («missed abortion»), women with ectopic (tubal) pregnancy). Our studies indicate that women with impaired reproductive function in the background early reproductive losses are at a significant risk for the occurrence of breast diseases dishormonal that requires a differentiated approach to the treatment of reproductive disorders and prevention mamology pathology. Expediency use selective therapy to reduce the impact of risk factors and determine means of normalizing the imbalance in hormonal levels to improve reproductive function rehabilitation provided reduced risk of breast pathology.

Rehabilitation measures for women with secondary infertility after early reproductive losses should include a therapy support fitomamoprotektor (Tazalok™) in post-abortion, after surgery and the application of assisted reproductive technologies.

Key words: benign breast dysplasia, reproductive losses, infertility, fitomamoprotektor (Tazalok™).

Сведения об авторе

Дубенко Ольга Дмитриевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (050) 332-28-31. E-mail: dubenko.od@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Венцовский Б.М. Ранние потери беременности – новое понимание гормональных нарушений / Б.М. Венцовский, В.В. Каминский, Т.Ф. Татарчук [и др.] // Здоров'я України. – 2006. – № 8. – С. 20–25.
2. Подзолкова Н.М. Невынашивание беременности: учебно-методические рекомендации / Н.М. Подзолкова, М.Ю. Скворцова. – М., 2010. – 52 с.
3. Радзинский В.Е. Неразвивающаяся беременность / В.Е. Радзинский, В.И. Димитрова, И.Ю. Майскова // М.: Гэотар-Медиа, 2009. – 200 с.
4. Лetyагин В.П. Первичные опухоли молочной железы: практ. руководство по лечению / Лetyагин В. П. – М.: Изд-во «Миклош», 2004. – С. 332.
5. Корнацька А.Г. Оптимизация комплексной современной терапии у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием и доброкачественной дисплазией молочных желез / А.Г. Корнацька, О.Д. Дубенко // Здоровье женщины. – 2001. – № 1 (37). – С. 43–48.
6. Ильин А.Б. Диагностика и лечение доброкачественных заболеваний молочных желез: метод. рекомендации / Ильин А.Б., Цвелев Ю.В., Аболшин В.Г. – СПб., 2005. – 43 с.
7. Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Ефименко О.А. Опыт применения Мастодинона Н для профилактики мастодии при ЗГТ // Здоровье женщины. – 2001. – № 3 (7). – С. 5–8.
8. Габуния М.С. Репродуктивное здоровье женщин и состояние молочных желез: автореф. дисс. ... д-ра мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология» / М.С. Габуния. – М., 2001. – 41 с.
9. Russo J.J. In the progress in the management of the menopause / J.J. Russo, I.H. Russo, B.G. Wren // Parthenon Publ. – 1996. – P. 184–193.
10. Резніков О.Г. Антиестрогенна активність фітопрепарату Тазалок™: результати експериментального дослідження / О.Г. Резніков, Л.В. Тарасенко, П.В. Сініцин та ін. // Репродуктивна ендокринологія. – № 1 (3). – 2012. – С. 90–92.
11. Алиева С.К. Клиническое значение фактора роста эндотелия сосудов при раке молочной железы: Дисс. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Алиева Светлана Константиновна. – М., 2003. – 185 с.
12. Волошина М.Н. Фітотерапія системних порушень у пацієнок з мастопатією та передменструальним синдромом / М.Н. Волошина, С.Н. Пациенко, Н.Ф. Щуров // Таврический медицинский биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 2, ч. 2 (58). – С. 45–49.
13. Корнацька А.Г. Фітоселективна терапія у жінок з безплідністю та доброякісними захворюваннями молочних залоз на етапах реабілітації репродуктивної функції / А.Г. Корнацька, О.Д. Дубенко // Здоровье женщины. – 2012. – № 6 (72). – С. 76–78.
14. Заболотнов В.А. Негормональная реабилитация после аборта / В.А. Заболотнов, А.Н. Рыбалка // Здоровье женщины. – 2005. – № 4 (24). – С. 56–58.
15. Манухин И.Б. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии / Манухин И.Б., Тумлович Л.Г., Геворкян М.А. – М.: МИА, 2001. – 26–31 с.

Статья поступила в редакцию 05.02.2015

The influence of extragenital diseases on quality of woman life in the period of late reproductive and premenopausal age with endometrial pathology

S.M. Kornienko², V.P. Kvashenko¹, I.K. Akimova¹

¹Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynaecology

²Institute Planning of Family

325 women aged 35–55 years with different clinical endometrial pathology were examined. Extra genital diseases burdened anamnesis of 181 (55.69%) women with endometrial pathology. Correlation analysis revealed a statistically significant inverse relationship between the severity of vegetative disorders and all the estimated parameters of quality of life. The key parameters of quality of life associated with extra genital pathology in women with endometrial pathology in the late reproductive age and premenopausal patients are pain intensity, general health and vital activity; and in the structure of extra genital factors negatively affecting subjective quality of life of these patients, by far the most vegetative dysfunction, cardiac pathology and diseases of the nervous system. Thus, the presence of concomitant extra genital diseases should be considered as an adverse prognostic phenomenon for the positive dynamics of quality of life in the late reproductive and premenopausal age, which justifies the need for effective rehabilitation techniques focused on the restoring their physical and social status.

Key words: endometrial pathology, late reproductive and premenopausal age, quality of life, extragenital pathology.

Late reproductive and premenopausal age is one of the most important periods in a woman's life, because in this time woman reach the peak of its prosperity of self-identity, professional and social activities. However, in this age the overall women health deteriorating the most, increases the risk of endometrial pathology, manifest vegetative-vascular and psycho-emotional disorders. Premenopausal associated with physiological changes, which in some cases have a negative effect on quality of life (QoL) and increase the incidence of cardiovascular disease [3, 5, 6, 8, 9].

The onset of perimenopause leads to lower quality of life, regardless of age and other socio-demographic indicators. One of the main factors negatively affecting the quality of life in premenopausal women is a change in the level sexual steroids [8]. The combination of gynecological and extragenital pathology creates complications that require integrated approach and special attention of doctors of many specialties on treatment and prevention of diseases.

Unlike psychiatry somatic medicine, which has deeper roots in the study of natural finest scientific mechanisms of the body and pathological disorders, faced difficulties in making a humanistic vision that involves whole body study with individual value-semantic specifics. The concept of quality of life becomes a link in the development of interdisciplinary concepts that can provide a methodological basis for interaction somatology and psychology [2].

Assessing patients' quality of life the severity of the pathological process does not play the leading role, but the totality of his relationships and emotional conditions, mental adaptation in the context of all the circumstances relating to health problems become most important issues.

Thus, it is proved [4, 10–12] that satisfaction / dissatisfaction with life is much more dependent on the degree of self-confidence and the availability of anxiety and depressive disorders, rather than from

a serious physical illness. Interaction with the patient in the assessment of life quality shall bring a special meaning to the doctors' work – the comprehension of how the disease is transformed into a unique patient's experience of their situation. The new paradigm in understanding the disease and its treatment should be guided not only therapeutic, but also on socio-recovering activities [2], therefore, an important task of complex diagnosis of endometrial pathology (EP) is the study of subjective patient satisfaction with their lives. The new paradigm of understanding of the disease and its treatment should be guided not only therapeutic, but also on socio-reduction activities [2], therefore, an important task of complex diagnosis of endometrial pathology (PE) is the study of subjective patient satisfaction with their lives.

Objective: to study the effect of extragenital diseases on women quality of life of late reproductive and premenopausal with PE.

MATERIAL AND METHODS

Were examined 325 women aged 35–55 years (mean age 41,1±0,27 years) with different clinical forms of EP: endometrial polyp was detected in 59.1%, endometrial hyperplasia – at 30.5%, chronic endometritis – in 34.8%, adhesions – at 6.2%, adenomatosis – at 2.2%. The examination included the study of complaints, anamnesis, clinical examination and questioning.

To study the QoL the SF-36 health questionnaire been used, assessing subjective satisfaction with the physical and mental condition of the respondent. [7] Test questions SF-36 are grouped into 8 scales: physical functioning (low score on the scale indicates that physical activity is significantly lowered because of the state of health); role functioning due to physical condition (the lower score, the more health problems limit daily activities); level pain (low score indicates that the pain significantly limits livelihoods); general state of health (the lower score, the worse the condition of health); viability (low score indicates fatigue, reduced vitality); social functioning (low score correspond to a significant restriction of social contacts, reduce the level of communication due to the deterioration of health); role functioning due to emotional state (the lower score, the greater the emotional state limits the activities of daily living); psychological health (lowest figure indicates the presence of depression, anxiety, mental ill). Each question is used in calculating the score once. Evaluation of each scale range from 0 to 100, where 100 means completely healthy.

Diagnostics of vegetative disorders was performed using Wayne (1998) questionnaire.

The data analysis done using the methods of variation statistics (median, interquartile range) rank test Mann-Whitney and Spearman rank correlation.

RESULTS AND DISCUSSION

In the study age has a little effect on the satisfaction of patients with EP with the quality of their lives. The most significant correlation coefficients were observed with age scale of physical functioning ($\rho=-0,22$, $p<0,001$) and general health ($\rho=-0,20$, $p<0,001$). Analysis of the social status of women surveyed indicated that prevailed among them

Table 1

Estimates on the scales of SF-36 patients with EP on a different background extragenital pathology, Me (Q1-Q3) in points

Indicator	Cohort	Physical functioning	Role functioning	The intensity of pain	Overall health	Viability	Social functioning	Emotional functioning	Mental health
Overall extragenital pathology	no, n=144	90 (85-95)	100 (50-100)	100 (74-100)	67 (57-72)	65 (45-75)	75 (62,5-87,5)	66,7 (66,7-100)	64 (48-72)
	yes, n=181	85 (75-95)*	75 (50-100)	74 (52-100)***	60 (50-75)*	60 (40-70)*	75 (62,5-87,5)	66,7 (33,3-100)	60 (48-68)
Pathology of the digestive system	no, n=230	85 (80-95)	75 (50-100)	80 (62-100)	62 (52-72)	60 (40-70)	75 (62,5-87,5)	66,7 (33,3-100)	64 (48-72)
	yes, n=95	90 (80-95)	100 (50-100)	80 (62-100)	60 (50-75)	65 (40-75)	75 (62,5-87,5)	66,7 (33,3-100)	64 (48-72)
Obesity	no, n=265	90 (80-95)	100 (50-100)	84 (62-100)	62 (51-75)	60 (45-70)	75 (62,5-87,5)	66,7 (33,3-100)	60 (48-68)
	yes, n=60	85 (75-93,75)	75 (50-100)	74 (61-100)*	57 (46,3-67)*	70 (40-78,75)	75 (75-87,5)	66,7 (33,3-100)	68 (52-72)*
Allergic reactions	no, n=269	90 (80-95)	75 (50-100)	80 (62-100)	60 (50-72,75)	60 (40-70)	75 (62,5-87,5)	66,7 (33,3-100)	64 (48-72)
	yes, n=56	90 (85-100)	100 (75-100)*	80 (74-100)	70 (50-72)	60 (45-70)	75 (75-87,5)	100 (66,7-100)*	56 (52-72)
The pathology of the nervous system	no, n=272	90 (80-95)	100 (50-100)	84 (62-100)	65 (55-75)	65 (45-75)	75 (62,5-87,5)	66,7 (41,7-100)	64 (52-72)
	yes, n=53	85 (75-95)	75 (50-100)	74 (51,5-80)***	47 (37-67)***	45 (35-65)***	62,5 (56,3-87,5)***	66,7 (33,3-100)*	44 (40-56)***
Cardiovascular pathology	no, n=289	90 (80-95)	100 (50-100)	84 (72-100)	65 (55-75)	65 (45-75)	75 (62,5-87,5)	100 (66,7-100)	64 (48-72)
	yes, n=36	85 (80-90)*	75 (25-100)**	67 (43,5-84)***	55 (45-67)***	45 (35-65)***	75 (62,5-87,5)	66,7 (33,3-100)***	54 (40-68)**
Thyroid disease	no, n=294	90 (80-95)	100 (50-100)	84 (62-100)	65 (55-75)	65 (40-75)	75 (62,5-87,5)	66,7 (33,3-100)	64 (48-72)
	yes, n=31	80 (65-90)***	75 (50-100)	74 (62-81)**	50 (40-67)**	60 (40-65)	75 (62,5-87,5)	66,7 (33,3-100)	48 (40-64)***
Hypertonic disease	no, n=308	90 (80-95)	100 (50-100)	80 (62-100)	62 (50-72)	60 (40-70)	75 (62,5-87,5)	66,7 (33,3-100)	60 (48-72)
	yes, n=17	77,5 (75-90)**	75 (50-93,75)	68 (41-93,5)	50 (45-70)*	75 (61,25-80)*	75 (62,5-87,5)	66,7 (33,3-100)	68 (64-79)*
Renal failure	no, n=310	90 (80-95)	100 (50-100)	80 (62-100)	62 (50-75)	60 (45-70)	75 (62,5-87,5)	66,7 (33,3-100)	64 (48-72)
	yes, n=15	80 (71,25-90)*	62,5 (12,5-100)*	62 (43,5-96)*	51 (45,5-69,25)*	47,5 (31,25-68,75)*	75 (40,63-87,5)	66,7 (0-66,7)*	66 (41-71)
Vegetative dysfunction	no, n=83	95 (80-95)	100 (75-100)	100 (84-100)	67 (57-75)	70 (60-80)	87,5 (75-100)	100 (66,7-100)	68 (52-80)
	yes, n=242	85 (80-95)*	75 (50-100)***	74 (51-100)***	60 (50-72)*	55 (40-70)***	75 (62,5-87,5)***	66,7 (33,3-100)**	56 (44-68)***

Note: *, **, *** – Significant difference from the reference groups by rank test Mann-Whitney test for $p < 0,05$, $p < 0,01$ and $p < 0,001$.

officers – 173 (53.23%); one-third of the patients was housewives – 109 (33.54%); workers – 43 (13.23%).

The median score on a scale of physical functioning in a group of civil employees was 90 (80–95), a group of workers – 85 (75–95) in the group of housewives – 90 (85–95) points; scale role functioning due to physical condition, respectively 75 (50–100) 75 (50–100) and 100 (75–100) points; pain intensity scale – 84 (62–100) 74 (42–92) and 100 (74–100) points; scale general health – 62 (52–72) 60 (47–73,5), and 72 (45–82) points; scale viability – 60 (40–70) 55 (35–65) and 70 (50–80) points; on the scale of social functioning – 75 (62,5–87,5), 75 (62,5–87,5) and 75 (75–87,5) points; on a scale of role emotional functioning – 66,7 (33,3–100), 100 (33,3–100) and 100 (66,7–100) points; on a scale of psychological health – 60 (48–70) 64 (40–68) and 64 (44–72) points. Evaluation cohort housewives were significantly higher ratings of women working trades on the scales of physical role functioning, pain, and vitality (respectively $p < 0,003$, $p < 0,002$ and $p < 0,001$) and evaluations of employees on the scales of physical and emotional role functioning (respectively $p < 0,03$ and $p < 0,02$). Civil employees were more satisfied with their physical condition ($p < 0,02$), suffer less from pain ($p < 0,009$) and were more viable ($p < 0,02$), rather than the workers.

The study of quality of life parameters of patients with EP depends on chronotype found that women are more active in the morning, the above estimate their physical functioning (90 (80–95) vs. 85 (80–90), $p < 0,02$), viability (65 (50–75) vs. 50 (35–70), $p < 0,001$), emotional functioning (100 (58,3–100) against 66,7 (33,3–100), $p < 0,006$) and mental health (64 (48–72) vs. 56 (40–68), $p < 0,002$). Other indicators of quality of life did not have significant difference.

Extra-genital diseases burdened anamnesis of 181 (55.69%) women with PE (Table. 1). Cohort with somatic pathology has significantly worse QoL scales for pain ($p < 0,001$), physical functioning ($p < 0,02$) general health ($p < 0,03$) and vitality ($p < 0,05$).

Intense pain, especially reduced QoL of women, a history with cardiac pathology, diseases of the nervous system and vegetative dysfunction (VD). Also, low scores on this scale were observed in cohorts with obesity, thyroid disorders and kidney (Table. 1).

Reduced quality of life in the parameter general health was most pronounced in respondents with the pathology of the nervous system, thyroid disease and cardiovascular system. Less pronounced deterioration of QoL on this scale was observed in cohorts with hypertension, kidney disease, obesity, and VD (Table. 1).

Decrease in vitality in women with PE was associated with cardiovascular diseases and nervous systems, VD and kidney disease, and

patients with hypertension, on the other hand, often feel themselves full of strength and energy (Table. 1).

Daily physical activity (self-care, walking, climbing stairs, carrying weights, perform physical activity) was significantly limited in patients with thyroid disorders, hypertension, kidney disease and cardiovascular system, as well as on the background of VD (Table. 1).

The deterioration of mental health complained women with the pathology of the nervous system, thyroid, and VD. Heart disease also have a negative impact on the mental well-being of patients. But respondents with hypertension and obesity has a high level of evaluations on the scale (Table. 1).

Low satisfaction with social functioning was characteristic of patients with pathology of the nervous system and VD, emotional functioning – for women with cardiovascular disease, VD, nephropathy, and nervous system disorders. Women with allergies reactions rated their emotional state and role physical functioning significantly higher than other respondents. Reducing the role physical functioning was observed on the background of VD, heart and kidney disease (Table. 1).

Correlation analysis revealed a statistically significant inverse relationship between the severity of vegetative disorders and all the estimated parameters of QoL. In the triad is most closely correlated with scoring the questionnaire included Wayne pain score ($\rho = -0,43$, $p < 0,001$), viability ($\rho = -0,38$, $p < 0,001$) and mental health ($\rho = -0,37$, $p < 0,001$). Rank correlation coefficient with the scale of social functioning was $\rho = -0,31$ ($p < 0,001$), role physical functioning – $\rho = -0,29$ ($p < 0,001$), role emotional functioning – $\rho = -0,28$ ($p < 0,001$), general health – $\rho = -0,27$ ($p < 0,001$), physical functioning – $\rho = -0,17$ ($p < 0,002$). These results indicate the importance of interaction in the formation of psychosomatic integrative sense of satisfaction/dissatisfaction with the quality of life.

Thus, the key parameters of quality of life associated with extragenital pathology in women with EP in the late reproductive age and premenopausal patients are pain intensity, general health and vital activity; and in the structure of extragenital factors negatively affecting subjective QoL of these patients, by far the most VD, cardiac pathology and diseases of the nervous system. This triad of evidence in favor of the concept of «psychosomatic ring-somatopsychic dependence», which considers physical and mental disorders as a single disease process in which there is a vicious circle of their interaction [2]. As mediating links of this dependence release accompanying neuroendocrine changes, limiting the efficiency, increasing stressful interpersonal relationship abnormality treating physician and the contact [1, 4, 5, 11, 12]. Underlining the complexities multifactorial

mechanisms of pathogenesis of mental disorders in somatic patients, many authors point to the impossibility of a clear boundary between so-called somatogenius and nozogenius – manifestations of neurotoxic effects of illness and maladaptive personality reaction to it [11, 12].

This distinction is problematic, especially in the absence of definitive causal relationships within the biopsychosocial system, which is manifested both in the intra and inter-layer in the interaction. In our study on the background of obesity and hypertension have better self-reports of mental health, and role-emotional functioning and were less likely limited in patients with allergic reactions, therefore, in certain situations disease restructuring structural links between biological and social levels of the complex system organization allows you to restore the violated human subjective feeling of well-being at the expense of adaptive physical resources.

Finally, the professional status of the surveyed women influence the pain level perception and on vitality does not influence less than the most significant predictors of extragenital and chronotype patients which defined peaks of activity of the nervous system, depending on the time of day, in a comparable measure affects their vitality, mental

Влияние экстрагенитальных заболеваний на качество жизни женщин позднего репродуктивного возраста и периода менопаузы с патологией эндометрия
С.М. Корниенко, В.П. Квашенко, И.К. Акимова

Изучены клинико-анамнестические особенности, психологический статус и показатели качества жизни (КЖ) 325 женщин 35–55 лет с патологией эндометрия. Экстрагенитальные заболевания отягощали анамнез 181 (55,69%) женщины с патологией эндометрия. Установлена статистически значимая обратная зависимость между тяжестью вегетативных нарушений и оцениваемыми параметрами КЖ жизни. Выявлено, что основными параметрами КЖ, ассоциированными с экстрагенитальной патологией, у данных пациенток являются интенсивность боли, общее здоровье и жизненная активность, а в структуре экстрагенитальных факторов, негативно влияющих на субъективные оценки КЖ респонденток доминируют вегетативная дисфункция, кардиальная патология и заболевания нервной системы. Сделан вывод о том, что наличие сопутствующих экстрагенитальных заболеваний следует рассматривать как неблагоприятный прогностический феномен для позитивной динамики КЖ у женщин позднего репродуктивного и менопаузального возраста с патологией эндометрия, что обосновывает необходимость создания эффективных реабилитационных методик, ориентированных на восстановление соматического и социального статуса данных пациенток.
Ключевые слова: патология эндометрия, поздний репродуктивный и менопаузальный возраст, качество жизни, экстрагенитальная патология.

health, emotional and physical functioning. All above suggests that considering quality of life of patients in late reproductive and premenopausal with EP should primarily focus on the psychosocial multi-dimensional function of adaptation.

FINDINGS

The presence of extra genital diseases on the background of EP is due to the deterioration of the subjective QoL of patients in late reproductive and premenopausal age because of limitations of daily activity due to pain and physical deterioration, as well as reducing the vitality and general health.

Comorbidity EP with VD, cardiovascular diseases and nervous systems associated with the lowest QoL.

The presence of concomitant extra genital diseases should be considered as an adverse prognostic phenomenon for the positive dynamics of women QoL of the late reproductive and premenopausal age with EP, which justifies the need for effective rehabilitation techniques focused on multi-dimensional process of restoring their physical and social status.

Вплив екстрагенітальних захворювань на якість життя жінок пізнього репродуктивного віку і періоду менопаузи з патологією ендометрія
С.М. Корнієнко, В.П. Квашенко, І.К. Акімова

Вивчено клініко-анамнестичні особливості, психологічний статус і показники якості життя (ЯЖ) 325 жінок 35–55 років з патологією ендометрія. Екстрагенітальні захворювання отяжували анамнез 181 (55,69%) жінки з патологією ендометрія. Встановлена статистично значуща зворотна залежність між тяжкістю вегетативних порушень і оцінюваними параметрами ЯЖ. Виявлено, що основними параметрами ЯЖ, асоційованими з екстрагенітальною патологією, у даних пацієнток є інтенсивність болю, загальне здоров'я і життєва активність, а в структурі екстрагенітальних факторів, що негативно впливають на суб'єктивні оцінки ЯЖ респонденток домінують вегетативна дисфункція, кардиальна патологія і захворювання нервової системи, зроболено висновок про те, що наявність супутніх екстрагенітальних захворювань слід розглядати як несприятливий прогностичний феномен для позитивної динаміки ЯЖ у жінок пізнього репродуктивного та менопаузального віку з патологією ендометрія, що обґрунтовує необхідність створення ефективних реабілітаційних методик, орієнтованих на відновлення соматичного і соціального статусу даних пацієнток.

Ключові слова: патологія ендометрія, пізній репродуктивний і менопаузальний вік, якість життя, екстрагенітальна патологія.

Сведения об авторах

- Корниенко Светлана Михайловна** – ГУИПАГ НАМН Украины, 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8. E-mail: kornisv@rambler.ru
- Квашенко Валентина Павловна** – ООО «Институт планирования семьи», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8. E-mail: fp.kvashenko@gvmail.com
- Акимова Ирина Константиновна** – ООО «Институт планирования семьи», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8. E-mail: fp.akimairina@gvmail.com

LITERATURE

1. Blinov W Quality of life of patients with arterial hypertension and metabolic disorders, depending on the dynamics of the degree of obesity at different multiplicity dispensary observation / W Blinov, YI Skvortsov, AP Burlaka // BМIK – 2013. – № 2. – S. 140–141.
2. Wasserman U. The methodology of the study of quality of life in the context of psychosomatic and somatopsychic relations / U Wasserman, EA Trifonov // Siberian psychological journal. – 2006. – № 4. – S. 12–15.
3. Krivenko V.I. Quality of life in patients with hypertension: a gender perspective/ V.I. Krivenko, I.E. Kachan// Ukr. therapist. Zh. – 2012. – № 2. – S. 61–66.
4. Levchenko I.L. Psychological characteristics and quality of life of patients with chronic neuroinfections / IL Levchenko // Experimental and Clinical Medicine. – 2009. – № 2. – S. 109–114.
5. Lebed E.I. Study internal components structure of the changes of the quality of life of women with coronary heart disease, exertional angina, influenced by different treatments EI Lyebeyed, OM Kryuchkov // Ukrainian Journal of Cardiology. – 2011. – № 4. – P. 39–42.
6. Tywunchuk AS. Quality of life in patients with morbid obesity / OS Tywunchuk, AS Lavryk // Clinic surgery. – 2012. – № 8. – P. 38.
7. Frolov EB The study of quality of life in patients with COPD combined with chronic heart failure based on the use of SF-36 / EB Frolov, MF Yaushev // Bulletin of modern clinical medicine. – 2013. – № 4. – S. 21–25.
8. Khabibulin MM Hypoestrogenemy influence on the quality of life of women with hypertension in premenopausal / MM Khabibulin // Cardiology. – 2013. – V. 53, № 11. – S. 45–48.
9. Homazyuk TA Hypertension: risk stratification and quality of life in women during perimenopause / TA Homazyuk, NV Horach // Galician doctor. Gazette. – 2010 – Vol. 17, № 4. – P. 79–82.
10. Psychological correlates of quality of life in atrial fibrillation / L. Ong, R. Cribbie, L. Harris et al. // Qual. Life Res. – 2006. – Vol. 15, № 8. – P. 1323–1333.
11. Surtees P.G. Functional health status, chronic medical conditions and disorders of mood / PG Surtees, N.W.J. Wainwright // The British Journal of Psychiatry. – 2003. – № 183. – P. 299–303.
12. The influence of personality factors on health-related quality of life of patients with inflammatory bowel disease / B. Moreno-Jimenez, B. Lopes Blanco, A. Rodriguez-Murioz, E. Gar-roza Hernandez // J. Psychosom. Res. – 2007. – Vol. 62, № 1. – P. 39/

Обґрунтування етіотропної терапії жінок репродуктивного віку із гострим неускладненим та загостренням хронічного пієлонефриту та з супутніми інфекційно-запальними процесами статевих шляхів, зумовленими збудниками різного таксономічного положення

А.В. Руденко, С.П. Пасечніков, М.В. Мітченко

ДУ «Інститут урології Національної академії медичних наук України», м. Київ

Мета: підвищити ефективність лікування жінок репродуктивного віку (ЖРВ), хворих на гострий неускладнений пієлонефрит (ГНП), шляхом використання комбінованої терапії інфекційно-запальні процеси як сечових, так і статевих шляхів, з урахуванням біологічних властивостей збудників.

Матеріали та методи: комбінована терапія проведена у 25 ЖРВ, хворих на гострий пієлонефрит та супутні інфекційно-запальні процеси статевих шляхів. Контрольну групу склали 16 хворих, які не отримували додаткового лікування. На етапі стаціонарного лікування в урологічному відділенні хворі отримували екстрену емпіричну антибактеріальну терапію антибіотиками широкого спектра дії (цефалоспорины та фторхінолони) згідно існуючого протоколу. Після закінчення даної терапії та виписки зі стаціонару основна група хворих, інфікована молекутами (міко- та уреоплазми), спостерігалася гінекологом і отримувала доксициклін та флуконазол згідно з протоколом. Далі проводили специфічну імунотерапію імуноглобулінами людини і терапію пробіотиками Біоспорин і Лактобактерин.

Результати. При контрольному обстеженні після лікування у 77,3% пацієнток спостерігали хороший клініко-лабораторний і мікробіологічний результат. Кількість звернень до уролога з приводу рецидивуючих циститів і гострого пієлонефриту знизилася з 75,0% до 26,9% (в середньому з 1,3 до 0,39 випадки на рік).

Висновки. Запропонована комбінована терапія підвищує ефективність лікування, забезпечує ерадикацію збудників не тільки з сечових, а й зі статевих шляхів, які є джерелом інфекції, що попереджає рецидиви сечової інфекції в майбутньому.

Ключові слова: гострий пієлонефрит, запальні захворювання статевих шляхів, жінки репродуктивного віку, молекути, антибактеріальна терапія, Біоспорин, специфічна імунотерапія.

Проблема лікування хворих із гострим неускладненим та загостренням хронічного пієлонефриту, особливо у випадку його рецидивного перебігу, залишається актуальною. Особливої значущості ця проблема набуває у жінок репродуктивного віку (ЖРВ), які одночасно страждають на запальні захворювання статевих шляхів, спричинені збудниками різного таксономічного положення. Актуальність інфекцій сечових шляхів (ІСШ) як медико-соціальної проблеми у жінок репродуктивного віку визначається не тільки значною поширеністю, але й відомими труднощами етіологічної діагностики та протирецидивних заходів [20].

В Україні спостерігається зростання рівня захворюваності як на гострий, так і на хронічний пієлонефрит. Так, у 2012 році захворюваність на гострі інфекції нирок серед дорослих становила 677 779 (1808,3/100 000 населення). Темп приросту захворюваності на хронічний пієлонефрит серед дорослих становив у 2010 році – 1461,2 на 100 000 населення, у 2011 р. – 1473,4, у 2012 р. – 1677,9 на 100 000 населення [18]. В Україні щорічно вперше реєструється більше ніж 170 тис. хворих на цистит та більше ніж 110 тис. – на пієлонефрит [18].

Провідну роль в етіології гострих запальних захворювань нирок відіграють бактеріальні збудники – представники ентеробактерій (*E.coli*) та стафілококи [7, 15, 16, 20]. Відомо, що у жінок проблему захворювання сечових і статевих шляхів об'єднує перш за все те, що чинниками запального процесу можуть бути одні й ті самі мікроорганізми, тропні до слизових оболонок як сечових, так і статевих шляхів. Виходячи з нашого досвіду, джерелом інфекції у жінок із гострим та загостренням хронічного пієлонефриту, в першу чергу, можуть бути статеві шляхи, а одними із провідних збудників – представники бактерій, що не мають клітинної оболонки – молекути (*Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium* та *Ureaplasma urealyticum/parvum*) [3, 14, 16].

Вважаємо, що збудники інфекційно-запальних процесів статевих шляхів, а саме молекути (мікоплазми та уреоплазми), хламідії, віруси, можуть бути одночасно причетними до розвитку запальних процесів у нирках. Перебіг цих запальних процесів буде атипичним, враховуючи біологічні особливості збудників, наприклад молекутів [8, 12].

Нами було вперше доведено, що *M.hominis* – один із представників молекутів, спричинює запальні захворювання не тільки статевих шляхів у жінок і чоловіків, але є чинником запального процесу в нирках [14].

На час створення моделей з використанням *M.hominis* частота виявлення цього збудника від хворих на певні форми пієлонефриту складала 25–30% [14], а у пацієнтів з захворюваннями статевих шляхів сягала 50% випадків [12]. В останнє десятиріччя різко зросла частота виявлення представників родини молекутів – *Ureaplasma urealyticum/parvum*. Згідно з нашими попередніми дослідженнями [15, 16], у 30–60% пацієнтів із запальними захворюваннями нирок та статевих шляхів виділяються молекути як у монокультури, так і в асоціаціях з бактеріями.

Вхідними воротами для більшості інфекцій є слизові оболонки і від функціональної активності останніх зале-

Питома вага збудників гострого неускладненого та загострення хронічного пієлонефриту та запального процесу статевих шляхів у жінок репродуктивного віку (%±m)

Діагноз	n	Сеча		Статеві шляхи (піхва та канал шийки матки)	
		Бакт.	Ur.+Myc.	Бакт.	Ur.+Myc.
ГП	95	21,0±4,2 8,4±3,1	47,3±5,4 31,3±5,0	15,8±3,9 6,3±2,7	60,0±5,0 47,4±5,8
Хронічний пієлонефрит у стадії загострення	49	28,6±6,7 6,1±2,9	53,1±7,1 28,6±6,7	18,4±6,3 8,2±3,2	63,2±7,3 51,0±7,0

Примітки: чисельник – мікст-інфекція, знаменник – монокультури. Бакт. – бактерії, Ur. – уреоплазми, Myc. – мікоплазми

жить розвиток інфекційного процесу [9]. Для попередження проникнення в організм та знешкодження носіїв чужорідної генетичної інформації існує система захисту – місцево діючий комплекс, який включає елементи неспецифічного та специфічного імунітету, що складають основу так званого мукозального імунітету, тобто місцевого імунітету слизових оболонок [6].

Фактори вірулентності збудників, з однієї сторони, та цілісність різнопланових механізмів захисту хазяїна – з іншої, визначають перебіг та прогноз інфекційно-запального процесу. Здатність прикріплюватись (адгезія) до уроепітелію дозволяє мікроорганізмам протистояти механічному вимиванню із сечових шляхів, а ендотоксичний ефект, який виникає за рахунок високої концентрації метаболітів, що продукують збудники, може сприяти просуванню бактерій по стінці сечоводу до нирки.

Не дивлячись на чутливість збудників (in vitro) до антибактеріальних препаратів, ефективність лікування хворих на гострий пієлонефрит (ГП) є суттєво недостатньою, про що свідчить частота рецидивів та перехід у хронічну форму захворювання, що зумовлює розвиток хронічної ниркової недостатності, нефросклерозу, артеріальної гіпертензії, патології вагітності, безпліддя [1, 12, 13, 24]. Причин існує декілька: не встановлено чинник і відповідна терапія не є адекватною, висока резистентність збудника, розвиток ускладнень у вигляді супутніх мікозів, суттєве зниження імунного (в першу чергу – локального) захисту макроорганізму, й головне, що для збудників другої генерації досконало не вивчено імунопатогенез, що не дозволяє застосувати етіотропну та адекватну імуноотропну та патогенетичну терапію.

За даними літератури, частота рецидивного перебігу ІСШ сягає 30%, що не може задовольняти урологів і вимагає прийняття дієвих рішень [4]. Не викликає сумніву, що вирішення проблеми інфекційно-запальних захворювань як сечової, так і статевої систем у жінок репродуктивного віку, лежить у площині об'єднання зусиль всіх зацікавлених спеціалістів – урологів, гінекологів, мікробіологів та імунологів. Звідси набуває значної ваги необхідність створення чіткого, науково обгрунтованого алгоритму протирецидивного лікування пацієнток з гострим неускладненим пієлонефритом та супутніми запальними процесами статевих шляхів. Особливо складною є ситуація із рецидивним перебігом пієлонефриту за наявності інфікованості статевих шляхів збудниками різного таксономічного положення, коли лікування перетворюється на довготривалий та витратний процес.

В Україні екстрену емпіричну антибактеріальну терапію хворим на ГП починають відразу після госпіталізації за життєвими показаннями відповідно до протоколу ведення хворих на ГП, затвердженого Наказом МОЗ України [21], та протоколів Європейської асоціації урологів [23].

За протоколом [21] лікування хворих на гострий чи загострення хронічного неускладненого пієлонефриту в урологічному стаціонарі призначають цефтріаксон (або інший цефалоспорин) 1,0 – 2,0 г внутрішньом'язово, 1 раз на добу,

протягом 5–7 діб, надалі – ципрофлоксацин (або інший фторхінолон) 0,5 г перорально 2 рази на добу протягом 7–10 діб.

Лікування хворих на мікоплазмоз та уреоплазмоз проводять згідно з Наказом МОЗ України [10], за яким рекомендують призначати пацієнтам тетрациклін та його похідні, макроліди та фторхінолони перорально протягом 10–14 днів та піхвові ванночки лікувальною сумішшю (желатину – 50 мл, олійного вітаміну А – 500 МО, інсуліну – 200 ОД, тетрацикліну – 1 000 000 ОД). Наведені рекомендації носять протокольний характер щодо застосування антибактеріальної терапії перорально та інтравагінально і не враховують як наслідок такої терапії розвиток дисбактеріозу травного тракту та піхви, що є його суттєвим недоліком.

Існують також способи лікування хворих на гострий та хронічний пієлонефрит, у тому числі – у жінок репродуктивного віку, які, крім антибактеріальної терапії (АБТ), додатково включають застосування препаратів противірусної та імуномодуючої дії рослинного походження – Протефлазид, Імуновіт, Галавіт [5, 11, 20]. Основний наголос в імуномодулювальній терапії роблять на рослинні препарати, які не відновлюють нормофлору піхви, але є флавоноїдними глікозидами і мають здатність поглинати вільні радикали, гальмувати перекисне окиснення ліпідів, та є стимуляторами Т-клітинної ланки імунітету, яка відіграє важливу роль в патогенезі інфекційно-запальних захворювань.

Окремі автори наголошують на важливості діагностики та лікування супутніх генітальних інфекцій у хворих з інфекційно-запальною патологією сечових шляхів, у тому числі – з гострим неускладненим пієлонефритом [1, 8, 24]. Так, Н.М. Степанова [20] пропонує після проведення екстреної емпіричної антибактеріальної монотерапії ІСШ цефалоспоринами або фторхінолонами додатково включати комбіновану антибактеріальну терапію доксицикліном та азитроміцином для етіотропного лікування супутнього сечостатевого мікоплазмозу та уреоплазмозу. В якості імуномодуляторів автор застосувала фітопрепарати Протефлазид та Галавіт. Слід зазначити, що в лікуванні не застосовують місцеву інтравагінальну терапію для відновлення нормофлори та мукозального імунітету піхви.

Мета дослідження: підвищити ефективність лікування жінок репродуктивного віку, хворих на гострий неускладнений пієлонефрит, шляхом застосування комбінованої терапії хворим на інфекційно-запальні процеси сечових шляхів та статевих шляхів з урахуванням біологічних властивостей збудників.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У відділі запальних захворювань та лабораторії мікробіології, вірусології і мікології ДУ «Інститут урології НАМН України» і на базі 2-го урологічного відділення Олександрівської клінічної лікарні м. Києва комбіновану терапію отримали 25 жінок, хворих на гострий неускладнений та загострення хронічного пієлонефриту, у

яких були виділені бактерії та/або молікоти і які отримували курс терапії в урологічному стаціонарі й надалі продовжували лікування у гінеколога. Контрольну групу склали 16 хворих на ГП, що супроводжувався запальними процесами статевих шляхів, але не отримували додаткового лікування у гінеколога.

Методи дослідження:

- клініко-лабораторні дослідження (лейкоцитарний показник, ШОЕ, аналіз крові та сечі);
- апаратні (УЗД, оглядова та інфузійна урографія, реносцинтиграфія з рефлюксною програмою);
- лікування хворих на ГП за протоколом та запропонованою схемою.

Матеріалом для досліджень в лабораторії мікробіології були: сеча, мазки та змиви з піхви, зіскреби зі слизових оболонок сечівника та каналу шийки матки, периферійна кров. Використовували наступні методи: мікробіологічні, молекулярно-генетичні, серологічні, цитоморфологічні, імунологічні, статистичні, які розраховували за непараметричним критерієм Манна–Уїтні.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У хворих із гострим неускладненим та, особливо, загостренням хронічного пієлонефриту одночасно мали місце: гострий цистит (29,1%), хронічний цистит у стадії загострення та ремісії (43,8%), гострий кольпіт (79,9%), ерозія шийки матки (40,3%), хронічний аднексит (18,8%). Спектр збудників у 144 хворих із ГП та запальними процесами статевих шляхів, що були обстежені у відділі запальних захворювань, наведений у табл. 1.

Як свідчать дані табл. 1, мікоплазми і уреоплазми виділялись досить часто як із статевих, так і з сечових шляхів, з деяким перевищенням для статевих шляхів, що сягало 62,3±7,3% у групі загострення хронічного пієлонефриту, але різниця не була достовірною ($p < 0,05$).

У зв'язку з отриманим даминою щодо високого ступеню інфікованості сечових та статевих шляхів молікотів ЖРВ з ГНП нами запропоновано й впроваджено в практику наведений нижче метод.

У досліджуваній групі з 25 хворих лікування виконували таким чином: на етапі стаціонарного лікування в урологічному відділенні хворим жінкам застосовували екстрену емпіричну АБТ антибіотиками цефалоспоринового та фторхінолонового рядів за існуючим протоколом. Призначали цефтріаксон 1,0–2,0 г, внутрішньом'язово, 1 раз на добу, протягом 5–7 днів, надалі – ципрофлоксацин 0,5 г, перорально, 2 рази на добу, протягом 7–10 днів. Після перебування хворих в стаціонарі та закінчення призначеної урологом терапії, за наявності супутнього запального процесу статевих шляхів, зумовленого мікоплазмами та уреоплазмами, хворі продовжували лікування у гінеколога. Призначали доксициклін по 0,1 г (в першу добу – 0,2 г), перорально, два рази на добу, протягом 9 днів. Одночасно з курсом доксицикліну призначали антимікотик, наприклад флуконазол, по 50 мг, перорально, щоденно, протягом 9 днів, і тільки після призначеного курсу хворі отримували специфічну імунотерапію рідкими імуноглобулінами людини проти мікоплазми та уреоплазми (Уреоплазма-іmun, Мікоплазма-іmun) по 3 мл, внутрішньом'язово, через 48 год, 7 ін'єкцій. Одночасно з імуноглобулінами, виключно після антибіотиків, додатково призначали перорально та інтравагінально пробіотик Біоспорин (одна лікувальна доза сухої речовини препарату вміщує $1-10 \times 10^9$ живих мікробних клітин, із них *Bacillus subtilis* – $1-8 \times 10^9$ та *Bacillus licheniformis* – $0,1-2 \times 10^9$, яку розводять в 3 мл фізіологічного розчину), по 1 лікувальній дозі, перорально, 2 рази на добу за 30–40 хв до їди, протягом 10 днів. Інтравагінально застосовували Біоспорин шляхом введення тампонів, змо-

чених у розчині, або зрошень по 2 лікувальні дози, 1 раз на добу на ніч, протягом 10 днів (експозиція – 6–12 год), а закінчували курс лікування призначенням Лактобактерину інтравагінально шляхом введення тампонів, змочених у розчині, по 1 лікувальній дозі, 1 раз на добу на ніч або у вигляді зрошень, протягом 5 днів, з експозицією 6–12 год (розводили в 3 мл фізіологічного розчину) [17].

Як відомо, Біоспорину властива висока антагоністична активність щодо патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів. При цьому, Біоспорин не впливає на нормальну мікрофлору кишечника. Ці бактерії синтезують комплекс ферментів, які сприяють не тільки поліпшенню засвоєння їжі, а й відновленню нормобіоценозу, корекції мікробіоценозу, деструкції патогенних бактерій. Пробиотичні ефекти досягаються переважно за рахунок антагоністичної дії дипіколінової кислоти спор бактерій. Вегетативні ж клітини продукують антибіотики, літичні ферменти, лізоцими, бактеріоцини. За рахунок активації імунокомпетентних клітин, стимуляції синтезу імуноглобулінів посилюються захисні імунні реакції макроорганізму в цілому та місцево у піхві. Таким чином, наведені дані про різнобічну дію Біоспорину свідчать, що препарат ефективний як для корекції спектру мікрофлори, так і як імуномодулятор [2, 19, 22]. Цей самий ефект виникає і при локальному застосуванні – введенні Біоспорину у піхву. Результати контрольного мікробіологічного дослідження, виконаного не рідше як через 2 тижні після проведеного лікування, наведені в табл. 2.

Як свідчать наведені дані, ерадикація бактеріальних збудників із сечі у хворих з досліджуваної групи після лікування становила 70,6% випадків порівняно з 37,5% – в контрольній групі ($p < 0,05$). Відповідні показники для молікотів (мікоплазми та уреоплазми) склали 77,3% та 6,7% ($p < 0,05$). Показники ерадикації молікотів зі статевих шляхів в досліджуваній групі були ідентичними. Таким чином, зроблено висновок, що лікування ГП згідно з протоколом не призводить до санації від мікоплазми та уреоплазми у 93,3% випадків з сечових та у 81,2% – зі статевих шляхів. Подальша персистенція цих збудників слугує причинним фактором рецидивного перебігу пієлонефриту.

Наводимо приклади застосування комбінованої терапії.

Приклад 1. Хвора Р., історія хвороби № 6201263, 23 роки, поступила до 2-го урологічного відділення Олександрівської клінічної лікарні м. Києва з діагнозом: загострення хронічного правобічного неускладненого пієлонефриту. Після взяття патологічного матеріалу для дослідження розпочата екстрена емпірична АБТ згідно з Протоколом: цефтріаксон 1,0 г, 1 раз на добу, внутрішньом'язово, протягом 5 днів. Надалі – левофлоксацин 0,5 г, 1 раз на добу, перорально, протягом 10 днів. Після закінчення терапії, призначеної урологом, розпочато додаткове лікування: доксициклін по 0,1 г (перша доба – 0,2 г), перорально, два рази на добу, протягом 9 днів. Одночасно призначали флуконазол по 50 мг, перорально, щоденно, протягом 9 днів. Після закінчення цього курсу розпочато специфічну імунотерапію Уреоплазма-іmun по 3 мл, внутрішньом'язово, через 48 год, 7 ін'єкцій, одночасно – пробіотик Біоспорин перорально, по 1 лікувальній дозі, 2 рази на добу, протягом 10 днів та інтравагінально шляхом зрошень по 2 лікувальні дози, 1 раз на добу, протягом 10 днів, з експозицією 6–12 год. Закінчили курс лікування призначенням Лактобактерину інтравагінально шляхом зрошень по 1 лікувальній дозі, 1 раз на добу, протягом 5 днів, з експозицією 6–12 год.

За результатами мікробіологічного дослідження виділено й ідентифіковано: *Ureaplasma urealyticum* ($>10^4$ КУО/мл) – у зразках сечі, зіскребах із сечівника та каналу шийки матки та *E.coli* (5×10^4 КУО/мл) – в сечі. Також виділені гриби роду *Candida* (10^4 КУО/мл) – у зіскребах із сечівника та мазках піхви. Лабораторно: лейкоцитоз – $9,8 \times 10^9$ /л, лейкоцитурія – 25 у полі зору. Клініко-лабораторний результат лікування на момент виписки та контрольного обстеження через 8 тижнів

Показники мікробіологічних досліджень сечі, мазків з піхви та зіскребів з каналу шийки матки у хворих із гострим неускладненим пієлонефритом та супутнім запальним процесом статевих шляхів в динаміці лікування

Місце взяття матеріалу для дослідження	Показники мікробіологічних досліджень по групах					
	Виявлено збудники до лікування у хворих (абс. число)	Контрольна (без додаткового лікування), n=16		Виявлено збудники до лікування у хворих (абс. число)	Після лікування за запропонованим способом, n=25	
		Збудники	Позитивний ефект – ерадикація збудників, абс. число/%±m		Збудники	Позитивний ефект – ерадикація збудників абс. число/%±m
Сечові шляхи (сеча)	8	бактерії	3/37,5±18,0	17	бактерії	12/70,6±11,5*
	15	молікут	1/6,7±6,6	22	молікут	7/77,3±9,1*
Статеві шляхи (піхва та канал шийки матки)	6	бактерії	4/66,7±21,0	13	бактерії	6/46,2±14,3
	16	молікут	3/18,8±9,7	22	молікут	17/77,3±9,1*

Примітка: * – достовірні відмінності p<0,05.

оцінений як хороший (відсутні клінічні прояви захворювання, рівень лейкоцитів в загальному аналізі крові – $5,8 \times 10^9$ /л, в аналізі сечі – 2 у полі зору). Мікробіологічний результат – ерадикація уреоплазми, кишкової палички, кандид у зразках із сечових та статевих шляхів. Важливо, що були відсутні клініко-лабораторні ознаки дисбіозу піхви та кишечника, побічні токсичні та алергійні ефекти АБТ. Спостереження за хворою протягом року не зафіксувало рецидивів сечової інфекції.

Приклад 2. Хвора Я., історія хвороби № 6303800, 26 років, поступила з діагнозом: гострий цистит, гострий неускладнений правобічний пієлонефрит. Екстрена емпірична АБТ проведена аналогічно в умовах урологічного стаціонару. За результатами мікробіологічного дослідження виділені та ідентифіковані: *Ureaplasma urealyticum* ($>10^4$ КУО/мл) у зразках сечі, зіскребах із сечівника та каналу шийки матки, а також ентерокок (10^4 КУО/мл) – в сечі та змивах з піхви. Також виділені гриби роду *Candida* (10^5 КУО/мл) у зіскребах з каналу шийки матки та змивах з піхви

Рекомендоване гінекологічне лікування після виписки зі стаціонару хвора не виконала. Клінічний результат лікування оцінено урологом через 4 тижні та визначено як хороший. Але під час огляду гінеколога були задокументовані явища кольпіту.

Лабораторно: лейкоцитурія 20 у полі зору. Мікробіологічний результат – персистенція уреоплазм (10^4 КУО/мл) у зразках сечі, зіскребах із сечівника та каналу шийки матки та ентерокока (10^4 КУО/мл) – у зразках сечі.

За результатами спостереження за хворою протягом року з'ясувалось, що хвора тричі зверталася до уролога з приводу загострення циститу та двічі до гінеколога зі скаргами на виділення та дискомфорт у піхві.

Клінічні результати лікування ЖРВ з ГНП наведені в табл. 3. Урологічне обстеження на момент повторного візиту до клініки хворих обох груп констатувало задовільний стан усіх пацієнок як клінічно, так і за даними клініко-лабораторного обстеження. Загальні аналізи крові та сечі клінічно значущих відхилень від норми не виявило. Визначення скарг та фізикальне обстеження мали задовільні результати.

Відносно даних анамнезу та за результатами гінекологічного огляду простежено чіткі відмінності. Так, 3/4 пацієнок контрольної групи протягом періоду спостереження демонстрували рецидиви інфекцій сечової системи (загострення пієлонефриту та/або циститу) у середньому 1,3 випадки на рік. Відповідні дані для хворих дослідної групи склали 0,39 випадка на рік. Щодо пацієнок дослідної групи, то всі випадки рецидивування гострої сечової інфекції стосувались 7 (26,9±9,0%) хворих з незадовільними результатами лікування ІПСШ за даними контрольного лабораторного об-

стеження та заключення гінеколога. Переважна більшість хворих цієї групи (73,1%) не виявила жодного рецидиву ІСШ протягом періоду спостереження.

Як видно з табл.3, у пацієнок контрольної групи частіше виявляли ознаки гінекологічної патології, ніж у жінок, що отримували специфічне лікування у гінеколога.

Варто звернути увагу на хронічну інфекційно-запальну патологію статевих шляхів і відзначити, що 2/3 (62,5%) хворих контрольної групи на момент контрольного обстеження мали кольпіт та/або бактеріальний вагіноз. Хронічний аднексит та ерозія шийки матки склали 43,8% та 25,0%, відповідно.

Жодна із пацієнок, яка приймала Біоспорин, не мала алергічних реакцій та побічних ефектів від застосування препарату.

Наведені дані доказово підтверджують, що, крім клінічної ефективності, застосування удосконаленої схеми комплексного лікування жінок, хворих на ГП та ІПСШ, за рахунок включення Біоспорину та імунотерапії, забезпечується економічний та соціальний ефекти (зменшення кількості рецидивів ІСШ та відповідно частоти звернень до уролога й гінеколога, відсутність госпіталізацій з втраченою працездатності).

Отримані в ході дослідження результати підтверджують ефективність застосування препарату Біоспорин в комплексі з пасивною імунотерапією жінок, хворих на ГП та ІПСШ.

Такі властивості препарату, як конкурентна дія відносно патогенних мікроорганізмів, створення несприятливих умов для їх життєдіяльності за рахунок зміни рН середовища, забезпечує ефективну ерадикацію збудників захворювань, що передаються статевим шляхом.

Таким чином, комбіноване лікування жінок, хворих на гострий неускладнений та загострення хронічного пієлонефриту із супутнім запальним процесом статевих шляхів, зумовленим мікоплазмами, уреоплазмами або їх асоціаціями з бактеріями, є безпечним, підвищує ефективність лікування, забезпечує ерадикацію збудників не тільки з сечових, а й зі статевих шляхів, які є джерелом інфекції, що запобігає рецидивам сечової інфекції в майбутньому. Підтвердженням позитивного ефекту лікування є суттєве зниження кількості звернень до уролога з приводу рецидивування ІСШ та ГП (з 75,0% до 26,9%) у хворих протягом періоду спостереження (в середньому з 1,3 до 0,39 випадка на рік).

Враховуючи той факт, що ІПСШ набули або наближаються до стану пандемії, слід розробити національну програму повноцінного обстеження населення, особливо молоді, що дасть можливість не тільки заощадити кошти на довготривалому

Клинические результаты лечения женщин репродуктивного возраста, больных на острый неосложненный пиелонефрит

Клинические критерии	Дослідна група (n=26)	Контрольная группа (n=16)
Рецидивування ІСШ та ГП (кількість хворих), абс. число/%±m	7/26,9±8,7	12/75,0±11,0*
Середня кількість випадків рецидивування на рік	0,39	1,30
Наявність супутньої інфекційно-запальної гінекологічної патології, абс. число/%±m:		
кольпіт та/або бактеріальний вагіноз	7/26,9±8,7	10/62,5±12,1*
хронічний аднексит	5/19,2±7,7	7/43,8±12,4
ерозія шийки матки	4/15,4±7,0	4/25,0±10,8

Примітка: * – достовірні відмінності (p<0,05) порівняно до хворих дослідної групи.

лікуванні хворих з ускладненнями від запальних процесів в сечових та статевих шляхах, але й зберегти повноцінне життя тим, хто має народитись.

ВИСНОВКИ

1. Доведено, що після стандартного урологічного лікування дві третини (63,2±7,3%) жінок репродуктивного віку, хворих на гострий неоскладнений пієлонефрит, вимагають додаткової антибактеріальної терапії, спрямованої на ерадикацію молікутів та інших збудників генітальних інфекцій різного таксономічного положення (хламідії) як етіологічну та патогенетичну ланку розвитку та рецидивування інфекцій сечових шляхів.

Обоснование этиотропной терапии женщин репродуктивного возраста с острым неосложненным и обострением хронического пиелонефрита и с сопутствующими инфекционно-воспалительными процессами половых путей, обусловленными возбудителями разного таксономического положения
А.В. Руденко, С.П. Пасечников, Н.В. Митченко

Цель: повысить эффективность лечения женщин репродуктивного возраста (ЖРВ), больных острым неосложненным пиелонефритом, путем использования комбинированной терапии инфекционно-воспалительных процессов как мочевых, так и половых путей, с учетом биологических свойств возбудителей.

Материалы и методы: комбинированная терапия проведена у 25 ЖРВ, больных острым пиелонефритом и сопутствующими инфекционно-воспалительными процессами половых путей. Контрольную группу составили 16 больных, которые не получали дополнительного лечения. На этапе стационарного лечения в урологическом отделении больные получали экстренную эмпирическую антибактериальную терапию антибиотиками широкого спектра действия (цефалоспорины и фторхинолоны) согласно существующего протокола. После окончания данной терапии и выписки из стационара основная группа больных, инфицированная молликутами (мико- и уреоплазмы), наблюдалась гинекологом и получала доксициклин и флуконазол согласно протоколу. Далее проводилась специфическая иммунотерапия иммуноглобулинами человека и терапия пробиотиками Биоспорин и Лактобактерин.

Результаты. При контрольном обследовании после лечения у 77,3% пациенток наблюдался хороший клинико-лабораторный и микробиологический результат. Количество обращений к урологу по поводу рецидивирующих циститов и острого пиелонефрита снизилось с 75,0% до 26,9% (в среднем с 1,3 до 0,39 случая в год).

Выводы. Предложенная комбинированная терапия повышает эффективность лечения, обеспечивает эрадикацию возбудителей не только из мочевых, но и из половых путей, которые являются источником инфекции, что предупреждает рецидивы мочевой инфекции в будущем.

Ключевые слова: острый пиелонефрит, воспалительные заболевания половых путей, женщины репродуктивного возраста, молликуты, антибактериальная терапия, Биоспорин, специфическая иммунотерапия.

2. Доведено, що застосування вдосконаленої схеми лікування із призначенням доксицикліну, пасивної імунотерапії рідкими імуноглобулінами людини (Уреаплазма-імун, Мікоплазма-імун) та препарату Біоспорин (Біофарма) було ефективним у 77,3% жінок репродуктивного віку, хворих на гострий пієлонефрит та супутні генітальні інфекції, зумовлені як бактеріями так і молікутами. Доведена безпечність запропонованої схеми.

3. Клинический эффект удосконаленої схеми лікування полягав у достовірному зменшенні кількості звернень жінок до уролога з приводу рецидивування інфекційно-запальних процесів сечових шляхів у три рази протягом періоду спостереження і склав у середньому 0,39 випадка на рік проти 1,3, що лікувалися тільки за протоколом.

Feasibility of etiotropic therapy of women of reproductive age with acute uncomplicated pyelonephritis as well as acute chronic pyelonephritis and assident infectious and inflammatory processes of reproductive tracts, caused by associated agents of different taxonomic position
A.V. Rudenko, S.P. Pasichnikov. M.V. Mitchenko

Goal: to enhance treatment efficiency of women of reproductive age (WRA), affected with acute uncomplicated pyelonephritis by using combined therapy of infectious and inflammatory processes both in urinary and reproductive tracts with due regard to biological qualities of agents.

Patients and methods: combined therapy was conducted for 25 WRA, affected with pyelonephritis and assident infectious and inflammatory processes of reproductive tracts. Control set comprised 16 persons which were not subject to any additional treatment. During the stage of hospital treatment in urology department the patients were provided with urgent empiric antibacterial treatment by broad-spectrum antibiotic drugs (cephalosporin and fluoroquinolone) according to the existing protocol. Having completed the therapy procedures and being discharged from hospital, the main group of patients, infected with mollicutes (myco- and ureaplasma), was then constantly examined by gynecologist and provided with doxycycline and fluconazole according to the protocol. Then a specific immune therapy on the base of immune protein was carried out along with the therapy on the base of probiotics Byosporin and Lactobacterin.

Results. During the monitoring survey which took place 6-8 weeks after treatment, 77,3 % of patients got a good clinical – laboratory and microbiological result. A number of visits to the gynecologist in view of recurrent cystitis and acute pyelonephritis dipped from 75,0% to 26,9% (on average from 1,3 to 0,39 cases per year).

Conclusions. The proposed combined therapy enhances treatment efficiency, provides eradication of agents not only in urinary tracts, but also in there productive ones, which prevents recurrence of urinary infection in future.

Key words: acute pyelonephritis, inflammatory diseases of reproductive tracts, women of reproductive age, mollicutes, antibacterial therapy, Biosporin, specific immune therapy.

БИОСПОРИН-БИОФАРМА

- ✓ Самоэлиминирующий антагонист*
- ✓ Вырабатывает антибиотикоподобные вещества*
- ✓ Оказывает высокую антагонистическую активность по отношению к патогенной и условно-патогенной микрофлоре*
- ✓ Не влияет на представителей нормальной микрофлоры*



Р. с. № 677/12-300200000 приказ МЗ Украины № 554 от 23.07.2012

**Разрешен к применению
у беременных женщин и кормящих матерей.****

**Используется для лечения вульвовагинального
кандидоза и бактериального вагиноза.****

Способ применения.** По 2 дозы (2 чайные ложки) 1 раз в день на протяжении 5–10 дней в виде орошений и аппликаций, с экспозицией 6–12 часов.

Показания к применению:

- Лечение вульвовагинального кандидоза**
- Лечение бактериального вагиноза**
- Лечение острых кишечных инфекций(ОКИ)**
- Реконвалесценты после ОКИ**
- Лечение дисбактериоза кишечника**.

Информация о лекарственном средстве для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических специалистов. Перед применением необходимо проконсультироваться с врачом и ознакомиться с инструкцией. Хранить в недоступном для детей месте.

* Похиленко В.Д., Перельгин В.В. Пробиотики на основе спорообразующих бактерий и их безопасность // Химическая и биологическая безопасность. – 2007. – № 2–3. – С. 27–28, 32–33.

** Выдержка из инструкции по медицинскому применению препарата.

ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ИНФОРМАЦИЯ

03680, г. Киев,
ул. Николая Амосова, 9



тел./факс (044) 277 36 10
www.biofarma.ua

Сведения об авторах

Руденко Ада Викторовна – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а.
E-mail: niclab@mail.ru

Пасечников Сергей Петрович – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а.
E-mail: inflam@ukr.net

Митченко Николай викторович – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а.
E-mail: inflam@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Білоголовська В.В. Діагностика та лікування хронічних інфекцій сечової системи у жінок репродуктивного віку: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Київ, 2007. – 25 с.
2. Борщ С.К., Середюк Н.М., Куцик Р.В., Мізюк Р.М. Вивчення антагоністичної активності апатогенних представників роду *Vaccillus*, введених в про біотичний препарат Біоспорин, щодо етіологічно значущих збудників дисбактеріозу кишечника та гнійно-запальних процесів// *Матер. міжнар. НПК «Пробіотики – ХХІ сторіччя»*. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 12–16.
3. Возіанов О.Ф. Гострий пієлонефрит у жінок репродуктивного віку. Чинники запального процесу нирок й фактори, що сприяють його розвитку / О.Ф. Возіанов, С.П. Пасечников, А.В. Руденко [та ін.] // *Урологія*. – 2010. – Т. 14 (додаток). – С. 97–102.
4. Григорян В.А. Антибактериальная терапия при инфекциях урогенитального тракта / В.А. Григорян, Н.В. Петровський, Е.А. Султанова, Е.В. Шпоть // *РМЖ*. – 2007. – № 12. – С. 1123–1127.
5. Использование Иммуновита как иммуномодулятора в комплексной терапии вторичного пиелонефрита/ Казько И.И., Жмуров В.А., Добровольская М.О. и соавт./ www.tma.tmn.ru/urology/vestnik/statya
6. Карамов Э.В., Гарманова А.В., Хаитов Р.М. Мукозный иммунитет и его особенности // *Иммунология*. – 2008. – № 6. – С. 377–384.
7. Колесник М.О., Степанова Н.М., Дряньська В.С., Руденко А.В. Рецидивуюча інфекція сечової системи у жінок: етіологічна структура та сучасна концепція патогенезу (огляд та власні дослідження)// *Журнал НАМНУ*. – 2013. – № 2. – С. 194–204.
8. Кульчавеня Е.В., Бреусов А.А. Эффективность комплексной терапии женщин, больных хроническим циститом, ассоциированным с внутриклеточными инфекциями// *Урология*. – 2010. – № 4. – С. 25–29.
9. Маянский А.Н. Цитокины и медиаторные функции уроэпителия в воспалительных реакциях мочевыводящей системы // *Цитокины и воспаление*. – 2003. – № 3. – С. 15–18.
10. Наказ МОЗ України № 286 від 07.06.2004 р. Про удосконалення дерматовенерологічної допомоги населенню України. Методики діагностики, лікування і профілактики ІПСШ. *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum*.
11. Пат. № 22359, Україна, 61 К 305/78, А61Р 13/10. Спосіб лікування хворих на хронічний пієлонефрит/ Степанова Н.М. (Україна), Дряньська В.Є., Король Л.В., Руденко А.В., Калініна Н.А., Сідоренко Є.В. – № И 200611240; 25.10.2006; Опубл. 25.04.07, Бюл. № 5. – 3 с.
12. Ромашенко О.В. Запальні захворювання геніталій у дівчат та підлітків (етіологія, патогенез, прогнозування, лікування). Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Київ, 2000. – 40 с.
13. Ромашенко О.В., Білоголовська В.В., Лебідь Л.О., Хімич В.І., Луб'янець Б.К. Комплексна терапія хронічного пієлонефриту у жінок репродуктивного віку // *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. – 2008. – № 1. – С. 85–87.
14. Руденко А. В. Роль *Mycoplasma hominis* в етіології та патогенезі нефрологічних і урологічних захворювань: Дис. ... докт. биол. наук. – Киев, 1985. – 368 с.
15. Руденко А.В., Пасечников С.П., Митченко Н.В. Новые данные об этиологических факторах острого пиелонефрита// *Микробиологический журнал*. – 1997. – Том 59, № 5. – С. 34–41.
16. Руденко А.В., Пасечников С.П., Митченко Н.В., Корніліна О.М. Етіологічна діагностика та клінічний статус жінок, хворих на гострий пієлонефрит// *Лабораторна діагностика*. – 2013. – Том 66, № 4. – С. 33–38.
17. Пат. 95818 У Україна, МПК (2006) А61К31/65. / Руденко А.В., Пасечников С.П., Митченко М.В.; заявник і патентовласник ДУ «Інститут урології НАМН України». – № u201407507; заявл. 04.07.2014; опубл. 12.01.2015, Бюл. № 1, 2015.
18. Сайдакова Н.О., Старцева Л.М., Кравчук Н.Г. Основні показники урологічної допомоги в Україні за 2010–2011 роки (відомче видання). – Київ, 2012. – 208 с.
19. Споробразующие пробиотики – продукт будущего // *УралАгроПресс*, 2006. www.uralagro.ru
20. Степанова Н.М. Етіологія, топічна діагностика та лікування інфекцій сечової системи: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Київ, 2008. – 40 с.
21. Урологія. Діючі протоколи надання медичної допомоги / Науково-методичне видання // За ред. С.П. Пасечникова. – К.: ТОВ «Доктор-Медіа», 2011. – 626 с.
22. Чернякова В.И., Береза Н.М., Селезнева С.И. и соавт. Бактериологическая и иммунобиологическая эффективность Биоспорина при неспецифическом язвенном колите// *Провизор*. – 1998. – № 11. – С. 12–14.
23. Grabe M. Guidelines EAU: guidelines on urological infections / M. Grabe, T.E. Bjerklund-Johansen, N. Botto [et al.]. – 2013. – 106 p.
24. Minardi D. Urinary tract infections in women: etiology and treatment options// *Inf. J. Gen. Med.* – 2011. – № 4. – P. 333–343.

Статья поступила в редакцию 17.02.2015

Лікування доброякісної мікрогландулярної гіперплазії у жінок фертильного віку з порушеннями вегетативного гомеостазу

В.В. Подольський, Вл.В. Подольський

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

Проведені цитологічні та кольпоскопічні дослідження щодо стану слизової оболонки шийки матки у жінок фертильного віку з порушеннями вегетативного гомеостазу та змінами репродуктивного здоров'я. Визначена ефективність лікування мікрогландулярної гіперплазії.

Ключові слова: жінки фертильного віку, шийка матки, кольпоскопія, цитологія, порушення вегетативного гомеостазу, зміни репродуктивного здоров'я, лікування, мікрогландулярна гіперплазія.

Ерозія шийки матки є доброякісним захворюванням шийки матки, що часто зустрічається у практиці лікаря акушера-гінеколога [1, 2]. Окрім запальних захворювань шийки матки, в патогенезі цього захворювання важливу роль відіграє коливання рівня статевих гормонів. При цьому не кожен практикуючий спеціаліст має можливість кольпоскопічного контролю характеру уражень шийки матки у таких жінок [2, 3]. У такому випадку методом вибору стає мазок із забарвленням за Паппаніколау [1, 3, 4] та наступна мікроскопія. Мікрогландулярна гіперплазія – це зміни, які дуже часто спостерігаються під час взяття мазка за Паппаніколау у жінок з ерозією шийки матки, яку ще називають «мікрогландулярний аденоз» [5–8]. Мікроскопічно дані процеси виявляють у поодиноких препаратах, але за наявності коливань рівня статевих гормонів можуть призвести до утворення добре видимого ураження і клінічно з'являються в якості ерозії або поліпа, а також за підозри на злоякісний процес [5, 7, 8]. Такі зміни, як правило, виникають у жінок у репродуктивному віці (<5% хворих в постменопаузі).

Характер змін структури епітелію каналу шийки матки та ділянки зони трансформації мікроскопічно може відрізнитися від норми і в деяких випадках «мімікрувати», нагадуючи недоброякісні захворювання шийки матки. Помилкова діагностика в такому випадку призводить до електрокоагуляції шийки матки або до гістеректомії, що має драматичні наслідки для жінок, які не повною мірою виконали репродуктивну функцію. У випадку доброякісного процесу немає необхідності у радикальних заходах лікування і корекція порушень досягається медикаментозним методом. Принциповою різницею між доброякісною мікрогландулярною гіперплазією та чистоклітинною аденокарциномою є атипівні зміни в ядрі клітини, що спостерігаються у великій кількості клітин і головне – наявність мітотичної активності [8, 9, 11, 12]. Характер коливань рівня статевих гормонів залежить як від ендогенних (порушення функції репродуктивних органів), так і від екзогенних факторів (стрес, значні психічні та фізичні навантаження на організм). Відомо, що регуляторні механізми вегетативної нервової системи за рахунок міжнейронних зв'язків та катехоламінінергічних волокон тісно пов'язані з механізмами підтримки гормонального гомеостазу [10]. Таким чином, існує прямий зв'язок між коливаннями рівня статевих гормонів та порушеннями вегетативного гомеостазу у жінок фертильного віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У ході дослідження порушень вегетативного гомеостазу у жінок фертильного віку нами було обстежено 40 пацієнток з ерозією шийки матки. Наявність циліндричного епітелію поза зоною трансформації діагностувалась при первинному огляді пацієнток та підтверджувалась кольпоскопічно. Усім обстеженим пацієнткам було проведено взяття мазка з зони трансформації за Паппаніколау, оцінювання диспластичних процесів в шийці матки виконували згідно з класифікацією «Bethesda system». Кольпоскопічні дослідження в динаміці до та після лікування проводили на апараті «Olympus OCS 500» (виробництво Японії), кольпоскопічні фотографії виконані за допомогою Digital Microscope (виробництво Китаю).

Стан вегетативної нервової системи визначали за допомогою: шкали вегетативних симптомів за А.М. Вейном, проведення функціональних проб (ортостатичної, кліностатичної, проби Ашнера, солярний рефлекс Тома-Ру, шкірно-серцевий рефлекс) та комп'ютерної кардіоінтервалографії, після чого всі обстежені жінки були оглянуті лікарем-терапевтом і відповідно до типу порушення вегетативного гомеостазу пацієнтки були розподілені на групи з:

- синдромом вегетативної дисфункції (СВД, n=10);
- соматоформною дисфункцією вегетативної нервової системи (СДВНС) за гіпертонічним типом (n=10);
- соматоформною дисфункцією вегетативної нервової системи (СДВНС) за гіпотонічним типом (n=10);
- соматоформною дисфункцією вегетативної нервової системи (СДВНС) за кардіальним типом (n=10).

У обстежених жінок спостерігали різні порушення репродуктивного здоров'я. Серед них були жінки фертильного віку, які перенесли артифіційний аборт, жінки з безпліддям та жінки з доброякісною пухлинною маткою (лейоміома матки).

Усі обстежені жінки отримували комплексну терапію, спрямовану на корекцію змін репродуктивного здоров'я та порушень вегетативного гомеостазу.

Для лікування виявлених при цитологічному та кольпоскопічному дослідженні захворювань в комплексній терапії були використані вагінальні супозиторії Cicatridina® (Цикатридина). Як показали попередні дослідження [13–15], якісним методом лікування слизової оболонки піхви та шийки матки можуть бути вагінальні супозиторії Цикатридина. Це вагінальні супозиторії зі складним вмістом гіалуронової кислоти та екстрактів 4 лікарських рослин.

Особливістю вагінальних супозиторіїв є вміст гіалуронової кислоти, що є сполукою природного походження, яка є головним анатомо-функціональним елементом тканин організму, молекули якої здатні утримувати вологу, таким чином зволожуючи та захищаючи піхву від сухості протягом тривалого часу. Поряд із цим, ця сполука є медіатором регенерації тканин, що сприяє загоєнню без рубцевих змін. Інші компоненти вагінальних супозиторіїв Цикатридина рослинного походження: це екстракт календули (60 мг), що має ан-

Характер цитологічних змін у жінок фертильного віку залежно від типу порушень вегетативного гомеостазу до лікування

Цитологічні показники	Групи жінок фертильного віку з порушеннями вегетативного гомеостазу (n=40)								
	Синдром вегетативної дисфункції (n=10)		СДВНС за гіпертонічним типом (n=10)		СДВНС за гіпотонічним типом (n=10)		СДВНС за кардіальним типом (n=10)		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	
<i>Розмір залоз:</i>									
- великий	-	-	8	20,0	3	7,5	6	15,0	
- малий	10	25,0	2	5,0	7	17,5	4	10,0	
<i>Кількість залоз в стромі:</i>									
- велика	5	12,5	7	17,5	9	22,5	7	17,5	
- мала	5	12,5	3	7,5	1	2,5	3	7,5	
<i>Форма залоз:</i>									
- однорідна	10	25,0	2	5,0	7	17,5	5	12,5	
- неоднорідна	-	-	4	10,0	3	7,5	4	10,0	
- кістозно-розширена	-	-	4	10,0	-	-	1	2,5	
<i>Клітини залоз:</i>									
- великі кубічні	1	2,5	10	25,0	-	-	2	5,0	
- кубічні	10	25,0	7	17,5	10	25,0	10	25,0	
- "сплюснуті"	3	7,5	-	-	6	15,0	-	-	
<i>Кількість секрету залози:</i>									
- мала	1	2,5	-	-	7	17,5	-	-	
- помірною	9	22,5	2	5,0	3	7,5	6	15,0	
- велика	-	-	8	20,0	-	-	4	10,0	
<i>Шари незрілих сквамозних клітин у стромі:</i>									
- присутні	-	-	2	5,0	6	15,0	3	7,5	
- відсутні	10	25,0	8	20,0	4	10,0	7	17,5	
<i>Ознаки атиpii:</i>									
- є	-	-	-	-	-	-	-	-	
- немає	10	25,0	10	25,0	10	25,0	10	25,0	
<i>Ступінь цервікальної інтраепітеліальної неоплазії:</i>									
- CIN 1	6	15,0	9	22,5	10	25,0	8	20,0	
- CIN 2	-	-	-	-	-	-	-	-	
- CIN3	-	-	-	-	-	-	-	-	
<i>Дисплазія багат шарового сквамозного епітелію:</i>									
- лейкоплакія	6	15,0	8	20,0	7	17,5	8	20,0	
- пунктуація	-	-	1	2,5	3	7,5	-	-	
- мозаїка	-	-	-	-	-	-	-	-	

тисептичну та протизапальну дію, екстракт алое вера (60 мг) – має противірусні, антибактеріальні та протигрибкові властивості, стимулює властивий імунітет, прискорює відновлювальні процеси в пошкоджених тканинах та усуває запалення, значною протигрибковою та антимікробною активністю володіє ефірне масло чайного дерева, яке також в дозі 2 мг входить до складу супозиторіїв. Важливою складовою є екстракт центелли азійської (60 мг), який стимулює утворення колагену та надає ранозагоювальний ефект, запобігає утворенню рубців. Ці складові вагінальних супозиторіїв відновлюють продукцію і виділення піхвового слизу на тривалий час, зменшують подразнення, що сприяє відновленню слизових оболонок. Вагінальні супозиторії Цикатридина призначали двічі на добу (з ранку та на ніч) для піхвового введення протягом 14 днів.

Мета дослідження: визначити за допомогою цитологічних та кольпоскопічних досліджень зміни у стані слизової оболонки шийки матки у жінок фертильного віку з порушеннями вегетативного гомеостазу і змінами репродуктивного здоров'я та визначити ефективність лікування мікрогландулярної гіперплазії.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У жінок із СВД цитологічна картина циліндричного епітелію відповідала кольпоскопічному діагнозу ерозія шийки матки (табл. 1). Розмір залоз у стромі не збільшувався серед усіх обстежених жінок (25,0%), частина жінок мала велику кількість залоз у стромі (12,5%), частина – малу (12,5%), що може бути пов'язано, як з індивідуальними особливостями, так і з коливаннями рівня статевих гормонів.

Кольпоскопічна картина змін епітелію шийки матки у обстежених жінок фертильного віку з порушеннями вегетативного гомеостазу до лікування

Кольпоскопічні зміни	Групи жінок фертильного віку з порушеннями вегетативного гомеостазу, (n=40)								
	Синдром вегетативної дисфункції (n=10)		СДВНС за гіпертонічним типом (n=10)		СДВНС за гіпотонічним типом (n=10)		СДВНС за кардіальним типом (n=10)		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	
<i>Зона трансформації (ЗТ):</i>									
- низкоатипічна ЗТ	-	-	-	-	-	-	-	-	-
- високоатипічна ЗТ	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Відкриті залози	7	17,5	10	25,0	5	12,5	8	20,0	
Ретенційні кісти	1	2,5	4	10,0	3	7,5	3	7,5	
Судини	5	12,5	8	20,0	1	2,5	5	12,5	
Кератоз, лейкоплакія	5	12,5	3	7,5	9	22,5	4	10,0	
Мозаїка	-	-	-	-	-	-	-	-	
Пунктація	-	-	-	-	-	-	-	-	
Ацетобілий епітелій	8	20,0	9	22,5	5	12,5	7	17,5	
Ектопія	3	7,5	7	17,5	9	22,5	7	17,5	
Границі аномального епітелію	10	25,0	10	25,0	10	25,0	10	25,0	
Йоднегативна зона	10	25,0	10	25,0	10	25,0	10	25,0	
Ендометриоз	-	-	-	-	-	-	-	-	
Папілома	-	-	-	-	-	-	-	-	
Кандилома	-	-	-	-	-	-	-	-	

У всіх жінок даної групи форма залоз була однорідна і складала від загальної кількості обстежених жінок з ерозією шийки матки 25,0%. З середини залози були вистелені кубічним епітелієм, в одному випадку серед клітин залози спостерігались великі кубічні клітини і в 3 випадках «сплюснуті» клітини (flattened cells), кількість секрету в просвіті залози у більшості випадків була помірною і складала 22,5%. Шари незрілих сквамозних клітин у стромі були відсутні в усіх спостереженнях. У 15,0% жінок спостерігались ознаки CIN 1, ядра клітин були не збільшені, розподіл та забарвлення хроматину було нормальним, суб- та супрануклеарні вакуолі не виявлялися. Кольпоскопічна картина ерозії шийки матки доповнювалася поодинокими ділянками лейкоплакії.

У більшості жінок зі змінами репродуктивного здоров'я (РЗ) та порушеннями вегетативного гомеостазу у вигляді СДВНС за гіпертонічним типом виявлявся великий розмір залоз (20,0%), велика кількість залоз в стромі (17,5%). Форма залоз була неоднорідною (10,0) або кістозно-розширеною (10,0%). Структура залози була представлена великими кубічними (25,0%) та кубічними клітинами (17,5%). Просвіт залоз був заповнений великою кількістю секрету (20,0%). У деяких випадках у стромі були присутні незрілі сквамозні клітини («резервні клітини» – 5,0%). Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія легкого ступеня виявлялася у 22,5% жінок, ядра клітин були не збільшені, розподіл та забарвлення хроматину було нормальним, виявлялися поодинокі супрануклеарні вакуолі. Кольпоскопічно латеральніше від ділянки циліндричного епітелію у більшості випадків спостерігалася наявність лейкоплакії (20,0%), в одному випадку, серед ділянок лейкоплакії також було помічено пунктуацію.

У жінок з СДВНС за гіпотонічним типом цитологічні зміни переважно характеризувалися великою кількістю (22,5%) залоз малого розміру (17,5%) в стромі, форма залоз була однорідна (17,5%), просвіт залоз вистелений кубічними та «сплюснутими» клітинами та містив малу кількість

еозинофільно забарвленого муцину (17,5%). У більше ніж половині випадків у стромі спостерігались «резервні» клітини. У всіх жінок спостерігалася легка цервікальна інтраепітеліальна неоплазія, ядра клітин були не збільшені у співвідношенні ядро/цитоплазма, при цьому спостерігалася певна нерівномірність контурів мембрани та забарвлення хроматину. Кольпоскопічно окрім наявності лейкоплакії у більшій кількості жінок у порівнянні з іншими групами спостерігалася пунктуація.

Цитоморфологічна картина обстежених мазків від жінок із СДВНС за кардіальним типом була досить нерівномірною у порівнянні з іншими типами порушення вегетативного гомеостазу, у частини спостережень характеризувалася великим розміром залоз у стромі (15,0%) та великою щільністю залоз (17,5%), в частині спостережень залози мали однорідну форму (12,5%). З середини залози були вкриті кубічним епітелієм з поодинокими включеннями збільшених кубічних клітин. Кількість секрету в просвіті залози переважно була помірною (15,0%). «Резервні клітини» в стромі виявлялись рідше (7,5%). Легкий ступінь первікальної інтраепітеліальної неоплазії спостерігався у 20,0% жінок, при цьому ядра клітин були нормальної форми, розподіл та забарвлення хроматину також не відрізнялося від норми.

Ознаки атипії та мітотичної активності клітин були відсутні в усіх групах.

Отримані результати дозволяють стверджувати, що порушення вегетативного гомеостазу у жінок фертильного віку пов'язане з характером гормонального забезпечення функції органів репродуктивної системи. У жінок з СВД спостерігалася типова картина ерозії шийки матки, що майже не відрізнялася від такої, що спостерігається у жінок без ознак порушень стану вегетативної нервової системи. Цитологічна картина у жінок з СДВНС в переважній більшості спостережень співпадала з цитологічним діагнозом мікрогландулярна гіперплазія. Найбільш яскраво збільшення залоз спо-

Характер цитологічних змін залежно від типу порушення вегетативного гомеостазу після проведеного лікування

Кольпоскопічні показники	Групи жінок фертильного віку з порушеннями вегетативного гомеостазу (n=40)								
	Синдром вегетативної дисфункції (n=10)		СДВНС за гіпертонічним типом (n=10)		СДВНС за гіпотонічним типом (n=10)		СДВНС за кардіальним типом (n=10)		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	
<i>Розмір залоз:</i>									
- великий	-	-	1	2,5	-	-	-	-	-
- малий	10	25,0	9	22,5	10	25,0	10	25,0	
<i>Кількість залоз у стромі:</i>									
- велика	5	12,5	7	17,5	9	22,5	7	17,5	
- мала	5	12,5	3	7,5	1	2,5	3	7,5	
<i>Форма залоз:</i>									
- однорідна	10	25,0	8	20,0	10	25,0	10	25,0	
- неоднорідна	-	-	2	5,0	-	-	1	2,5	
- кістозно-розширена	-	-	-	-	-	-	-	-	
<i>Клітини залоз:</i>									
- великі кубічні	1	2,5	2	5,0	-	-	-	-	
- кубічні	10	25,0	10	25,0	10	25,0	10	25,0	
- "сплюснуті"	-	-	-	-	2	5,0	-	-	
<i>Кількість секрету залози:</i>									
- мала	1	2,5	-	-	3	7,5	-	-	
- помірної	9	22,5	6	15,0	7	17,5	6	15,0	
- велика	-	-	4	10,0	-	-	4	10,0	
<i>Шари незрілих сквамозних клітин у стромі:</i>									
- присутні	-	-	4	10,0	5	12,5	4	10,0	
- відсутні	10	25,0	6	15,0	5	12,5	6	15,0	
<i>Ознаки атипії:</i>									
- є	-	-	-	-	-	-	-	-	
- немає	10	25,0	10	25,0	10	25,0	10	25,0	
<i>Ступінь цервікальної інтраепітеліальної неоплазії:</i>									
- CIN 1	1	2,5	3	7,5	4	10,0	2	5,0	
- CIN 2	-	-	-	-	-	-	-	-	
- CIN3	-	-	-	-	-	-	-	-	
<i>Дисплазія багатошарового сквамозного епітелію:</i>									
- лейкоплакія	-	-	2	5,0	3	7,5	1	2,5	
- пунктуація	-	-	-	-	-	-	-	-	
- мозаїка	-	-	-	-	-	-	-	-	

стерігалось в групі з СДВНС за гіпертонічним типом і характерно для різкого коливання рівня статевих гормонів. У жінок з СДВНС за гіпотонічним типом цитологічна картина була характерною для недостатнього гормонального забезпечення.

Динаміка цитологічних змін в мазках за Паппаніколау у жінок фертильного віку з порушеннями вегетативного гомеостазу відповідала змінам на шийці матки у цих жінок, виявлених за допомогою кольпоскопічних досліджень (табл. 2).

Отримані дані свідчать, що за результатами кольпоскопічних досліджень не виявлялось «грубих» змін на шийці матки у жінок фертильного віку з порушеннями вегетативного гомеостазу, проте більш виражені зміни спостерігалися у жінок з СДВНС за гіпер- та гіпотонічними типами (фото 1а, 1б, 1в, 1г).

Дані проведеної кольпоскопії до лікування свідчать про наявність доброякісних змін шийки матки у обстежених жінок, а саме лейкоплакії та ерозії шийки матки. У всіх жінок зміни епітелію шийки матки мали чіткі границі при проведенні проби з 5% розчином Люголя границі йоднегативної зони співпадали з границями зміненого епітелію при нанесенні розчину оцтової кислоти.

Цитологічна картина після проведеного комплексного лікування з використанням вагінальних супозиторіїв Цикатридина, що містять гіалуронову кислоту та екстракти 4 лікарських трав, показала відсутність мікрогландулярної гіперплазії у обстежених жінок (табл. 3).

Проведене лікування покращило регенеративні процеси епітелію шийки матки (табл. 4), що кольпоскопічно спостерігалось у вигляді загоєння ерозії та значного зменшення кількості ділянок дисплазії.

Кольпоскопічна картина змін епітелію шийки матки у обстежених жінок фертильного віку з порушеннями вегетативного гомеостазу після лікування

Кольпоскопічні зміни	Групи жінок фертильного віку з порушеннями вегетативного гомеостазу (n=40)							
	Синдром вегетативної дисфункції (n=10)		СДВНС за гіпертонічним типом (n=10)		СДВНС за гіпотонічним типом (n=10)		СДВНС за кардіальним типом (n=10)	
	2	3	4	5	6	7	8	9
1	Абс. число		Абс. число		Абс. число		Абс. число	
	%		%		%		%	
<i>Зона трансформації (ЗТ):</i>								
- низкоатипічна ЗТ	-	-	-	-	-	-	-	-
- високоатипічна ЗТ	-	-	-	-	-	-	-	-
Відкриті залози	3	7,5	5	12,5	1	2,5	4	10,0
Ретенційні кісти	1	2,5	4	10,0	3	7,5	3	7,5
Судини	2	5,0	4	10,0	-	-	2	5,0
Кератоз Лейкоплакія	1	2,5	2	5,0	2	5,0	1	2,5
Мозаїка	-	-	-	-	-	-	-	-
Пунктація	-	-	-	-	-	-	-	-
Ацетобілий епітелій	2	5,0	3	7,5	1	2,5	2	5,0
Ектопія	-	-	2	5,0	3	7,5	2	5,0
Границі аномального епітелію	-	-	2	5,0	3	7,5	2	5,0
Йоднегативна зона	1	2,5	2	5,0	3	7,5	2	5,0
Ендометріоз	-	-	-	-	-	-	-	-
Папілома	-	-	-	-	-	-	-	-
Кандилома	-	-	-	-	-	-	-	-



а) Проба з 5% розчином оцтової кислоти. Ацетобілий епітелій



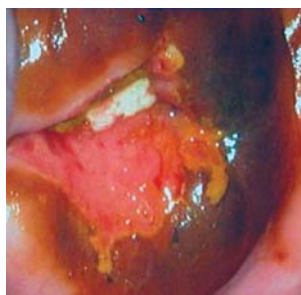
б) Проба з 5% розчином Люголю Йоднегативна зона в межах ацетобілого епітелію



Проба з 5% розчином Люголю
Фото 2. Кольпоскопічна картина змін шийки матки у жінок з порушеннями вегетативного гомеостазу у вигляді СДВНС за гіпертонічним типом після лікування



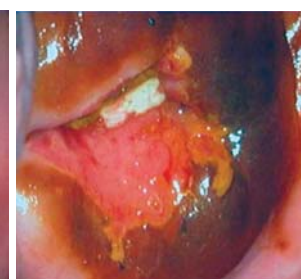
в) Проба з 5% розчином оцтової кислоти. Ектопія циліндричного епітелію



г) Проба з 5% розчином Люголю Йоднегативна зона в межах ектопії циліндричного епітелію



а) Проба з 5% розчином оцтової кислоти. Стан після лікування ектопії циліндричного епітелію



б. Проба з 5% розчином Люголю. Стан після лікування ектопії циліндричного епітелію

Фото 1. (а, б, в, г). Кольпоскопічна картина змін шийки матки у жінок з порушеннями вегетативного гомеостазу у вигляді СДВНС за гіпертонічним типом до лікування

Фото 3 (а, б). Кольпоскопічна картина змін шийки матки у жінок з порушеннями вегетативного гомеостазу у вигляді СДВНС за гіпертонічним типом після лікування. Стан після лікування запальних змін шийки матки

Після проведеного лікування препаратами гіалуронової кислоти спостерігалось заміщення зміненого епітелію багатоядерним плоским та зменшення випадків виявлення відкритих проток залоз. Наявність у обстежених жінок ретенційних кіст може свідчити як про перенесені оперативні втручання на шийці матки в анамнезі, так і про наявність хронічного запалення шийки матки.

ВИСНОВКИ

Мікрогланулярна гіперплазія в багатьох випадках є доброякісним захворюванням шийки матки, що мікроскопічно помилково діагностується, як чистоклітинна карцинома. Дані проведених нами досліджень свідчать, що ретельна цитологічна діагностика, особлива увага до струк-

тури ядра клітин, характеру забарвлення та поширення хроматину дозволяє вибрати правильний метод лікування таких жінок. Мікрогланулярна гіперплазія без ознак атипії та мітотичної активності клітин не потребує хірургічного лікування, при цьому цитологічний та кольпоскопічний контроль в динаміці для таких пацієток є обов'язковим методом вибору.

Лікування змін епітелію шийки матки, що виникли на тлі дисгормональних станів у жінок фертильного віку з порушеннями вегетативного гомеостазу та запальних захворювань шийки матки в комплексній терапії із застосуванням вагінальних супозиторіїв з гіалуроновою кислотою та екстрактами 4 лікарських рослин (вагінальні супозиторії Цикатридина) показало свою високу ефективність.

Лечение доброкачественной микрогланулярной гиперплазии у женщин фертильного возраста с нарушениями вегетативного гомеостаза В.В. Подольский, Вл.В. Подольский

Проведенные цитологические и кольпоскопические исследования состояния слизистой оболочки шейки матки у женщин фертильного возраста с нарушениями вегетативного гомеостаза и изменениями репродуктивного здоровья. Определена эффективность лечения микрогланулярной гиперплазии.

Ключевые слова: женщины фертильного возраста, шейка матки, кольпоскопия, цитология, нарушения вегетативного гомеостаза, изменения репродуктивного здоровья, лечение, микрогланулярная гиперплазия.

Treatment of benign microglandular hyperplasia in fertile aged women with violations of autonomic homeostasis V.V. Podolsky, V.V. Podolsky

Cytological and colposcopic study on the state of the mucosa of the cervix in fertile aged women with violations of autonomic homeostasis and changes of reproductive health. Efficiency of treatment benign microglandular hyperplasia.

Key words: fertile aged women, colposcopy, cytology, violations of autonomic homeostasis, violations of reproductive health, microglandular hyperplasia.

Сведения об авторах

Подольский Василий Васильевич – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

Подольский Владимир Васильевич – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 484-40-64

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Young RH, Clement PB. Pseudoneoplastic glandular lesions of the uterine cervix. *Semin Diagn Pathol* 1991 8: 234–249.
2. McCluggage WG. Glandular lesions of the uterine cervix. *Current Diagnostic Pathology* 2000; 6: 1–12.
3. McCluggage WG. Endocervical glandular lesions: controversial aspects and ancillary techniques. *J Clin Pathol* 2003; 56: 164–173.
4. McCluggage WG. Benign mimics of malignancy and premalignancy in the cervix. *ECP* 2013; Pathology – A gate to the future
5. Greeley C, Schroeder S, Silverberg SG. Microglandular hyperplasia of the cervix: a true «pill» lesion? *Int J Gynecol Pathol*. 1995 14:50–54.
6. Wilkinson E, Dufour DR. Pathogenesis of microglandular hyperplasia of the cervix uteri. *Obstet Gynecol* 1976; 47:189–95.
7. Witkiewicz AK, Hecht JL, Cviko A, et al. Microglandular hyperplasia: a model for the de novo emergence and evolution of endocervical reserve cells. *Hum Pathol* 2005;36:154–61
8. Chumas JC, Nelson B, Mann WJ, et al. Microglandular hyperplasia of the uterine cervix. *Obstet Gynecol* 1985;66:406–9.
9. Головацький А.С., Черкасов В.Г., Сапін М.Р., Парахін А.І. Анатомія людини у трьох томах. – Вінниця: Нова Книга, 2007. – Т. 2. – С. 315–325. – 4000 прим. – ISBN 978-966-382-062-0.
10. P.L. van Giersbergen, M. Palkovits & W. De Jong. Involvement of neurotransmitters in the nucleus tractus solitarius in cardiovascular regulation // *Physiological reviews*, 72 (July 1992) (3) С. 789–824.
11. Risse EK1, Holierhoek JP, Meijer-Marres EM, Ouwerkerk-Noordam E, Boon ME. Increased diagnostic accuracy of atypical glandular cells in cervical liquid-based cytology using cell blocks. *Cytopathology*. 2011 Aug;22(4): 253–60. doi: 10.1111/j.1365-2303.2010.00793.x. Epub 2010 Aug 18
12. Medeiros F1, Bell DA. Pseudoneoplastic lesions of the female genital tract. *Arch Pathol Lab Med*. 2010 Mar;134(3):393–403. doi: 10.1043/1543-2165-134.3.393.
13. Подольський В.В., Подольський Вл.В. Сучасні можливості відновлення та загоєння статевих органів нижнього відділу у жінок // *Здоров'я жінчини*, 2014. – № 8 (94). – С. 102–104.
14. Gibbs DA, Merrill EW, Smith KA, Balazs EA. Rheology of hyaluronic acid. *Biopolymers* 1968; 6: 777–791.
15. Markowska J1, Markowska A, Madry R. The effect of hyaluronic acid (Cicatridine) on healing and regeneration of the uterine cervix and vagina and vulvar dystrophy therapy. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2011; 32(1):65–8.

Статья поступила в редакцию 11.02.2015

CICATRIDINA®

ЦИКАТРИДИНА

супозиторії вагінальні з гіалуроновою кислотою та екстрактами 4-х лікарських трав



ПРИРОДНЕ ЗВОЛОЖЕННЯ ТА ЗАГОЕННЯ ТКАНИН ПІХВИ ТА ШИЙКИ МАТКИ

- Стимуляція відновлюючих процесів атрофічних і дистрофічних станів піхви і сенильної сухості у зв'язку з дефіцитом естрогенів
- Стимуляція загоєння ерозій, травм піхви після хірургічних втручань, пологів, та агресивних методів лікування
- Терapia вибору атрофічного кольпіту при протипоказаннях або неприйнятті гормональної терапії
- Стимуляція загоєння піхви після опромінення (променева терапія, брахітерапія) в області малого тазу та після хіміотерапії

Прегравідарна підготовка жінок з ожирінням та синдромом полікістозних яєчників

А.Г. Корнацька, О.Г. Даниленко, І.В. Овчар

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», м. Київ

У представлений роботі обґрунтовано необхідність проведення прегравідарної підготовки пацієнок з ожирінням та синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) після втрати вагітності. З метою реабілітації репродуктивної функції в прегравідарний період та нормалізації гомеостазу та обмінних процесів, що виникають при поєднанні ожиріння та СПКЯ, в комплексі підготовки використано препарат омега-3-ПНЖК «Омегаі Дбайлива матуся Базіс», компанії МіКомпані АГ, Швейцарія, добова доза ДГК та ЕПК складає не менше 300 мг на добу при співвідношенні їх 5:1.

Ключові слова: прегравідарна підготовка, ожиріння, СПКЯ, омега-3-ПНЖК, ДГК.

Негативна демографічна ситуація в Україні спонукає до пошуку нових шляхів зменшення репродуктивних втрат. В існуючих соціально-економічних умовах стан репродуктивного здоров'я населення залишається однією з найгостріших проблем і є фактором національної безпеки [1].

На стан репродуктивного здоров'я істотний вплив чинить соматичне, психічне здоров'я, а також умови праці як жінок, так і чоловіків, вплив навколишнього середовища, соціальні, релігійні та інші фактори [2].

За останні роки доведена кореляція між станом здоров'я матері, перебігом вагітності та здоров'ям майбутньої дитини [3]. На сьогодні у зв'язку з соціальною ситуацією спостерігається тенденція до збільшення віку перших пологів. Багато жінок надають перевагу отриманню освіти, кар'єрі, досягненню матеріального благополуччя, тому все більше подружніх пар усвідомлено підходять до народження дитини, попередньо проводячи прекоцепційну підготовку (синонім – прегравідарна підготовка) [2, 3].

Прекоцепційна підготовка – це консультування та обстеження майбутніх батьків до зачаття. Вона включає пошук та, за можливості, мінімізацію поведінкових, біомедичних та соціальних факторів ризику несприятливого закінчення вагітності як для матері, так і для плода [4]. Дані заходи охоплюють обстеження стану здоров'я подружжя і, за необхідності, лікування та стабілізацію патології, яка може підвищити ризик ускладнень вагітності та пологів, а також мінімізацію та корекцію негативно впливу соціальних, екологічних, психоемоційних факторів, хронічної інтоксикації, професійних шкідливостей, які порушують гомеостаз організму. Також проводять консультування щодо харчування та впливу лікарських препаратів на організм.

В основі прегравідарної підготовки лежать кілька основних напрямків – це діагностика та лікування соматичної та генітальної патології подружньої пари. З метою виключення її проводять дослідження на наявність уrogenітальної та вірусної інфекції.

Медичне дослідження із застосуванням необхідних лабораторних досліджень та консультації фахівців з урахуванням анамнестичних даних; корекція харчування з застосуванням всіх необхідних компонентів та використання вітамінно-мінеральних комплексів.

За основу прегравідарної підготовки для жінок з неускладненим анамнезом запропоновано застосування вітамінів та мікроелементів протягом 3–4 менструальних циклів [5].

У жінок із супутньою соматичною патологією та обтяженим акушерсько-гінекологічним анамнезом необхідною умовою прегравідарної підготовки є корекція наявних та виявлених змін (корекція соматичної патології під спостереженням фахового спеціаліста, курс комплексної протизапальної терапії, з подальшою розсмоктувальною терапією, санаторно-курортним лікуванням). Обов'язковою умовою та запорукою успіху є комплексне лікування подружньої пари.

Основною причиною порушень гомеостазу організму є рівень ушкодження та зміни, які вони спричинили, а також ступінь розладу вітальних функцій [5, 6].

Наявність у материнському організмі бактеріально-вірусної інфекції призводить до метаболічних та морфологічних змін в тканинах ендометрія та порушення його рецепторного апарату, а також посилює ендокринопатію у матері, що в свою чергу супроводжується порушеннями в системі гомеостазу, та до метаболічних змін в слизовій оболонці матки і спричинює порушення в розвитку плодового яйця або завмирання вагітності [7]. Порушення імунної відповіді на плодове яйце відбувається також на фоні змін гомеостазу. Цитокиновий каскад може бути запущений не тільки інфекційним агентом, але і ендогенними причинами [8].

Ураховуючи багатогранність причин, що зумовлюють порушення гомеостазу, необхідно в комплекс прегравідарної підготовки включати препарати, що будуть усувати дані причини. На початку 80-х років ХХ століття було виявлено, що омега-3-поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) поряд з гіполіпідемічним ефектом здійснюють гіпокоагуляційну, антиагрегатну, протизапальну та імунокоригувальну дію [9, 10]. Протизапальні та вазодилатативні властивості омега-3-ПНЖК пов'язані з їхнім впливом на метаболізм простагландинів через каскад арахідонової кислоти та з наявністю паралельних молекулярних механізмів регуляторної дії омега-3-ПНЖК на запалення, функцію ендотелію, коагуляцію та інші ейкозопентаєнова (ЕПК) та докозагексаєнова (ДГК) кислоти, що складають основу омега-3-ПНЖК, конкурують з арахідоновою кислотою через взаємодію з циклооксигеназами та ліпооксигеназами, що не тільки знижує синтез прозапальних простагландинів, але й одночасно стимулює синтез простагландинів, які здійснюють вазодилататію [11, 12]. Гіполіпідемічна дія базується на пригніченні синтезу ліпопротеїдів дуже низької та низької щільності, що покращує їхній кліренс та збільшує екскрецію жовчі [11, 12].

Дослідження останніх років [11, 13] підтвердили важливу роль омега-3-ПНЖК в нормалізації гомеостазу. Особливе значення його зумовлене широким спектром дії формування мембран клітин усіх органів і тканин організму, синтез тканинних гормонів-ейкозаноїдів (простагландини, простагландини, тромбоксани, лейкотрієни), що здійснюють регуляцію місцевого клітинного та тканинного функціонування. Вони контролюють функціонування тромбоцитів, лейкоцитів та еритроцитів, звуження та розширення судин, а також формують адекватну реакцію – відповідь клітин організму на зовнішні патогенні фактори, регулюють ліпідний обмін, попереджають розвиток запальних процесів, розвиток тромбів.

Обмін ліпідів в динаміці і спостереження (ммоль/л)

Показники ліпідного обміну	I група (n-23)		II група (n-20)		Контрольна група
ЗХ, ммоль/л	8,3*	5,3*	8,38*	4,34*	6,2*
ТГ, ммоль/л	2,3	1,79	2,40	1,34	2,01
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,13	1,68	1,14	1,98	1,47
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	4,12	3,0	4,11	2,87	3,4

Примітка: – *різниця показників достовірна порівняно зі здоровими жінками (p<0,05).

Згідно з рекомендаціями Європейської Асоціації Перинатальної Медицини добова доза ДГК та ЕПК для вагітних та жінок, що годують груддю, складає не менше 300 мг на добу при співвідношенні їх 5:1 (ВООЗ 1998, 2001 pp. www.early-nutrition.org.)

Таким чином, широкий спектр дії омега-3-ПНЖК і можливість покращання показників гомеостазу при його застосуванні в комплексі прегравідарної підготовки надає актуальності її проведенню.

Мета дослідження: вивчення ефективності застосування ПНЖК в комплексі прегравідарної підготовки жінок із синдромом полікістозних яєчників та з ожирінням.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено обстеження та призначено прегравідарну підготовку 43 пацієнткам з ожирінням та синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) за результатами УЗ-діагностики та клінічними критеріями. Обстежені жінки були розділені на дві групи – I група – 23 жінки, яким після комплексного обстеження та лікування була призначена відповідна коригувальна терапія ожиріння в комплексі прегравідарної підготовки з додатковим використанням препарату «Омегамі Дбайлива Матуся Базіс» та II група – 20 пацієнок, які після комплексного дообстеження та необхідного лікування отримували комплексну прегравідарну підготовку разом з відповідною коригувальною терапією ожиріння. Тривалість прегравідарної підготовки в обох групах 3–4 менструальних циклів.

Препарат компанії «Омегамі Дбайлива Матуся Базіс» в 1 капсулі містить рибачого жиру 500 мг, до складу якого входять омега-3-ПНЖК, ДГК – 250 мг, ЕПК – 50 мг, а також вітамін Е – 120 мг, що відповідає рекомендаціям Європейської асоціації перинатальної медицини за змістом і співвідношенням кількості ПНЖК для вагітних.

Контроль за зниженням маси тіла проводили щотижня. Ультразвуковий моніторинг фолікулогенезу розпочинали після двохмісячного курсу і проводили на 12–16-й день менструального циклу, біохімічний скринінг ліпідів проводили до початку прегравідарної підготовки і в динаміці лікування.

Усім жінкам I та II груп визначали антропометричні показники (масу тіла, зріст, з подальшим розрахунком ІМТ, окружність талії (ОТ) та стегон). Реєстрували показники вуглеводного (глюкоза натще, інсулін, індекс НОМА, за необхідності пероральний глюкозотолерантний тест) і ліпідного (загальний холестерин (ЗХ), тригліцериди (ТГ), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ)) обмінів.

Подружні пари отримували психологічну підтримку та коригувальну терапію.

Пацієнтки обох груп були репрезентативні за віком, фактом та методами лікування.

Клінічна характеристика жінок

Середній вік пацієнок був 27±0,9 року. Одну вагітність в анамнезі мали 18 (41,7%) жінок, дві вагітності – 12 (27,9%) жінок, решта 13 (30,4%) жінок не вагітніли. Пологи в анамнезі були у 17 (39,53%) пацієнок, завмерлі вагітності у 8 (18,6%) жінок, мимовільні викидні в ранніх термінах у

5 (11,6%) пацієнок. На час обстеження ановуляторний цикл діагностований у 28 (65,1%) жінок, недостатність лютеїнової фази у 13 (30,4%) пацієнок, двофазний цикл у 2 (4,5%) жінок. Порушення менструального циклу від менархе відзначали 23 жінки (53,5%). Гірсутний синдром спостерігали майже у 38% (16 жінок).

Усі обстежені жінки мали надмірну масу тіла різного ступеня. У 39,5% (17) пацієнок визначено 2а ступінь ожиріння (індекс Кетля 30–34,9); 44,2% (19) жінок мали 2б ступінь ожиріння (індекс Кетля 35,0–39,9); 16,3% (7) жінок мали 3-й ступінь (індекс Кетля 40,0).

Ураховуючи ступінь ожиріння пацієнткам була призначена відповідна коригувальна терапія, що включала препарат «Омегамі Дбайлива Матуся Базіс» в дозі 1 капсула на добу під час їди, протягом трьох-чотирьох місяців на фоні прегравідарної підготовки з використанням дієти та відповідно розроблених фізичних вправ.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Зменшення маси тіла контролювалось, починаючи з другого тижня після початку лікування. За перший тиждень до 3 кг маси тіла втратили близько 21% (9 жінок); 2 кг – близько 49% (21 жінка); 1 кг втратили близько 11,6% (5 обстежених) і не втратили масу тіла 8 жінок (18,4%).

На кінець третього місяця надмірну масу тіла або 1-й ступінь ожиріння мали 25 жінок (індекс Кетля – 25,0–29,9), що становило 58%, не втратили масу тіла – 5 пацієнок (11,6%) і 13 жінок (30,4%) частково зменшили масу тіла.

Зміни менструальної функції контролювали за допомогою ультразвукового моніторингу стану яєчників, вимірюванням базальної температури та контролю тестами овуляції протягом усього часу прегравідарної підготовки. Через три місяці прегравідарної підготовки овуляторний цикл за допомогою всіх трьох методів зафіксовано у 51,2% пацієнок (22 жінки) у порівнянні з 4,5% (2 жінки) до початку прегравідарної підготовки, з них в I групі двофазний цикл зафіксовано у 14 жінок (32,6%), а в II групі у 8 жінок (18,6%). Недостатність лютеїнової фази перед початком прегравідарної підготовки було діагностовано у 13 (30,4%) пацієнок, а через три місяці – у 8 пацієнок (18,6%), з них як в I, так і в II групах, по 4 жінки (9,3%). Ановуляторний цикл виявлений у 13 жінок (30,4%) в порівнянні до початку підготовки – у 28 (65,1%) жінок.

Зміни ліпідного спектра при комплексному обстеженні пацієнок з ожирінням та СПКЯ, перед початком прегравідарної підготовки, виявили у 76,7% (33) жінок. Дані зміни були переважно за рахунок підвищеного рівня загального холестерину (ЗХ) та ХС ЛПНЩ, незалежно від ступеня ожиріння. Порушення всіх видів ліпідного обміну спостерігалось майже в 2 рази частіше у пацієнок старшої репродуктивної групи (30–39 років).

Результати динаміки спостереження зміни ліпідного обміну на фоні комплексної прегравідарної підготовки наведені в таблиці.

Як видно з представлених результатів, пацієнтки обох груп мали порушення ліпідного обміну досить значні, що давало можливість віднести їх до групи високого ризику щодо

розвитку ускладнень з боку серцево-судинної системи, порушення процесів обміну та гомеостазу. Високий рівень ЗХ до початку підготовки в обох групах відповідно становив 8,3 ммоль/л та 8,38 ммоль/л (норма – менше 5 ммоль/л), ТГ – 2,3 ммоль/л та 2,4 ммоль/л (при нормі – в межах 0,14–1,82 ммоль/л), ХС ЛПНЩ (в нормі – менше 3 ммоль/л) та ХС ЛПВЩ (в нормі – більше 1,14 ммоль/л).

Проведена комплексна прегравідарна підготовка в одній з груп з використанням препарату «Омегаі Дбайлива Матуся Базіс» в дозі 1 капсула на добу, а також застосуванням дієти та комплексу фізичних навантажень протягом 3–4 міс виявила, що надмірну масу тіла або 1-й ступінь ожиріння мали 25 жінок (індекс Кетля – 25,0–29,9), що становило 58%, не втратили маси тіла 5 пацієнток (11,6%) і 13 жінок (30,4%) частково зменшили масу тіла. Також у обстежених жінок в обох групах спостерігалась нормалізація менструальної функції, яка проявлялась у відновленні овуляторних циклів, зафіксованих за допомогою трьох методів у 51,2% пацієнток (22 жінки) в порівнянні з 4,5% (2 жінки). У I групі двохфазний цикл зафіксовано у 14 жінок (32,6%), а в II групі у 8 жінок (18,6%). Недостатність лютеїнової фази виявлено у 8 пацієнток (18,6%), з них як в I, так і в II групі, по 4 жінки (9,3%). Ановуляторний цикл виявлений у 13 жінок (30,4%) в порівнянні до початку підготовки – 28 (65,1%) жінок.

Виявлено достовірну ($p < 0,05$) нормалізацію показників ліпідного спектра, особливо у жінок I групи, де в комплексі прегравідарної підготовки використовували препарат

«Омегаі Дбайлива Матуся Базіс» в дозі 1 капсула на добу під час їди. Рівні ЗХ, ТГ, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ в цій групі досягли лабораторної норми. У II групі показники ліпідного обміну покращились, знизився рівень ЗХ в порівнянні з початковим, відбулись зміни ТГ та ХС ЛПНЩ.

ВИСНОВКИ

Таким чином, комплексна прегравідарна підготовка у пацієнток з ожирінням та синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) повинна враховувати ступінь ожиріння, зміни ліпідного спектра, порушення в системі гомеостазу. Для корекції виявлених порушень рекомендовано застосування, крім базової терапії, препарату «Омегаі Дбайлива Матуся Базіс» з використанням дієти та відповідно розроблених фізичних вправ. При ефективності прегравідарної підготовки і настанні вагітності з комплексу необхідно виключити фізичні навантаження, дієту збагатити білками.

Використання в комплексній прегравідарній підготовці пацієнток з ожирінням та СПКЯ препарату «Омегаі Дбайлива Матуся Базіс» дозволяє нормалізувати ліпідний обмін (ЗХ,ТГ та ЛПНЩ), досягти нормалізації менструального циклу у 51,2% в порівнянні з 4,5% до лікування, а також знизити ступінь ожиріння, про що свідчать отримані результати – у 25 жінок, що становить 58% від загальної кількості, було виявлено надмірну масу тіла або 1-й ступінь ожиріння (індекс Кетля – 25,0–29,9) після закінчення курсу прегравідарної підготовки.

Прегравидарная подготовка женщин с ожирением и синдромом поликистозных яичников

А.Г. Корнацкая, Е.Г. Даниленко, И.В. Овчар

В представленной работе обоснована необходимость применения прегравидарной подготовки у пациенток с ожирением и синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) после потери беременности. Для реабилитации репродуктивной функции в прегравидарный период и для нормализации системы гомеостаза и обменных процессов, которые возникают при сочетании ожирения и СПКЯ, в комплексе подготовки использовали препарат омега-3-ПНЖК «Омегаи Заботливая Мама Базис» компании МиКомпани АГ, Швейцария, с суточной дозой ДГК и ЭПК не менее 300 мг и их соотношением 5:1.

Ключевые слова: прегравидарная подготовка, ожирение, СПКЯ, омега-3-ПНЖК, ДГК.

Prehavidar training of women with obesity and polycystic ovary syndrome

A.H. Kornatska, O.H. Danylenko, I.V. Ovchar

The presented research describe the necessity of prehavidar training of patients after pregnancy loss obesity and polycystic ovary syndrome. For the purpose of rehabilitation of reproductive function in prehavidar period and normalization of homeostasis and metabolism, resulting in combined obesity and PCOS, a complex preparation used drugs Omega-3, PUFA daily dose of DHA and EPA is not less than 300 mg per day with a ratio of 5:1.

Key words: prehavidar education, obesity, PCOS, Omega-3-PUFAs, DHA.

Сведения об авторах

Корнацкая Алла Григорьевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

Даниленко Елена Григорьевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8. E-mail: e-danilenko@mail.ru

Овчар Инна Владимировна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Жилка Н.Я. Соціально-економічні та медичні проблеми репродуктивного здоров'я (літературний аналіз) // Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. – 2003. – № 4. – С. 25–2.
2. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. – М: Триада-Х, 2007.
3. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему/ Рос. вестн. акуш.-гинекол. – 2007. – 2. – 62–68.
4. Радзинский В.Е. Неразвивающаяся беременность/ Радзинский В.Е., Димитрова В.И., Майскова И.Ю. – М.: Геотар-Медиа, 2009. –196 с.
5. Лекарева Т.М. Преконцепционная подготовка // Здоров'я України, № 2 (6), 2012. – С. 36–39.
6. Гаврисюк В.К. Применение Омега-3-полиненасыщенных жирных кислот в медицине/ Укр. пульмонол. журн. – 2000. – № 4. – С. 48–51.
7. Громова О.А. Течение беременности и ее исход на фоне дефицита соединительной ткани с использованием нутрициальной коррекции омега-3-ПНЖК и цитратом магния // Громова О.А., Керимкулова Н.В., Никифорова Н.В. и др. // Гинекология. – 2013. – № 1 (2). – С. 85–94.
8. Golding J, Steer C, Emmett P, Davis JM, Hibbeln JR. High levels of depressive symptoms in pregnancy with low omega-3 fatty acid intake from fish. Epidemiology. – 2009, 20 (4):598–603.
9. Ramakrishnan U, Imhoff-Kunsch B, DiGirolamo AM, Role of docosahexaenoic acid in maternal and child mental health. Am J Clin Nutr. 2009; 89 (3): 958S–962S.
10. Hibbeln JR, Davis JM. Considerations regarding neuropsychiatric nutritional requirements for intakes of omega-3 highly unsaturated fatty acid. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. – 2009;81(2–3): 179–186.
11. Makrides M, Gibson RA, McPhee AJ, et al. Neurodevelopmental outcomes of preterm infants fed high-dose docosahexaenoic acid: a randomized controlled trial. JAMA. 2009; 301 (12): 175–182.
12. Makrides M, Gibson RA, McPhee AJ, et al. Effect of DHA supplementation during pregnancy on maternal depression and neurodevelopment of young children: a randomized controlled trial JAMA. – 2010; 304 (15):1675–1683.
13. Carlson SE ,Colombo J, Gajewski BJ, et al. DHA supplementation and pregnancy outcomes. Am J Clin Nutr. – 2013; 97:808–15.

Статья поступила в редакцию 03.02.2015

Оценка эффективности использования препарата Повидин (повидон-йод) у пациенток перед хирургическим лечением CIN II

Г.В. Чайка, О.А. Таран, Т.В. Лобастова

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) – нарушение строения, дифференциации и созревания эпителия шейки матки, которая встречается с частотой от 5% до 17% женского населения. На сегодняшний день не отмечают снижения частоты этой патологии, несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению данной патологии. Целью исследования являлась оценка эффективности и безопасности применения препарата Повидин (повидон-йод) перед хирургическим лечением пациенток с CIN II. Исследованы 60 пациенток в возрасте от 25 до 40 лет с диагностированным CIN II, которым предстояла конизация шейки матки. Для предоперационной подготовки 33 пациентки основной группы получали препарат Повидин в форме вагинальных суппозиториях в течение 10 дней, по 1 суппозиторию 1 раз в сутки. Группа сравнения – 27 женщин, которым не проводили санацию влагалища. Продемонстрированы хорошая переносимость пациентками повидон-йода (препарата Повидин), ускорение процессов эпителизации шейки матки, что позволяет рекомендовать более широкое применение Повидина в клинической практике.

Ключевые слова: патология шейки матки, регенерация, деструктивное лечение, конизация, CIN II, Повидин.

Дисплазия шейки матки – предраковое состояние. Это означает, что у женщин с диагнозом «дисплазия шейки матки» в будущем во много раз возрастает вероятность развития рака шейки матки. Однако это вовсе не означает, что рак разовьется в любом случае. Дисплазия шейки матки характеризуется выраженной гиперплазией (утолщением), пролиферацией (разрастанием), нарушениями дифференцировки, созревания, старения и отторжения клеток поверхностного эпителия шейки матки [2]. По результатам исследований почти четверть женщин имеют патологию шейки матки. Более того, у 20% небеременных женщин и в 40% случаев беременности диагностируют предраковое состояние – дисплазию шейки матки [8]. В зависимости от степени выраженности того или иного нарушения, выделяют три степени дисплазии шейки матки: легкая, умеренная и тяжелая дисплазия шейки матки. Степень (или стадию) дисплазии шейки матки определяют по глубине проникновения патологических процессов и по обширности поражения слизистой оболочки вирусом папилломы человека (ВПЧ) [5]. В норме эпителий на поверхности шейки матки состоит из четырех слоев многослойного плоского эпителия. Изменения поверхностного слоя эпителия характеризуют легкую степень дисплазии шейки матки, более глубокие изменения свидетельствуют о тяжелой степени дисплазии [4].

В современной медицине для диагностики и лечения патологии шейки матки часто используют конизацию шейки матки [3]. Конизация шейки матки – это процедура, при которой удаляют конусообразный фрагмент шей-

ки матки, включающий зону поражения. Полученный материал отправляют на гистологическое исследование для определения степени и глубины поражения эпителия шейки матки [9].

Существуют три способа конизации шейки матки:

- ножевая (в настоящее время используется редко, учитывая самую высокую из всех трех методов частоту осложнений);
- лазерная;
- петлевая электроконизация шейки матки (наиболее частый способ).

В этой статье рассмотрена петлевая электроконизация шейки матки. Другое название: LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procedure) или LLETZ (Large Loop Electrosurgical Excision of Transformation Zone). Противопоказаниями для проведения конизации шейки матки являются:

- инфекционно-воспалительные заболевания женских половых органов;
- инвазивный рак шейки матки.

Показанием к проведению конизации шейки матки может быть наличие патологического участка слизистой оболочки шейки матки с распространением патологии в верхние отделы канала шейки матки [6]. Патология слизистой оболочки шейки матки включает в себя множество состояний, требующих дальнейших диагностических шагов и терапии. Конизация в данном случае поможет детальному исследованию состояния таких тканей и их лечения. Дисплазия шейки матки II–III стадии также является показанием к расширенной биопсии или коническому иссечению шейки матки [10].

Перед конизацией проводится гинекологический осмотр, лабораторные исследования крови и цитологические (ПАП-тест) исследования, в некоторых случаях УЗИ и кольпоскопия. Наилучшее время для проведения конизации шейки матки – это первые дни после менструации (5–11-й день от начала цикла) [1].

Одной из важных проблем при выполнении конизации шейки матки являются осложнения в послеоперационный период в виде нарушения процесса репарации. Чаще всего эти нарушения связывают с изменениями в вагинальном биоценозе, которые в свою очередь могут приводить к поддержанию воспалительного процесса как слизистой оболочки влагалища, так и слизистой оболочки шейки матки.

Цель исследования: оценка результатов применения вагинальных свечей Повидин у женщин перед конизацией шейки матки, для снижения частоты осложнений в послеоперационный период [7].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена на базе кафедры акушерства и гинекологии №1 Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Винницкого городского

клинического роддома №1. Проведено клинко-лабораторное обследование 60 пациенток с их информированного согласия, в возрасте от 25 до 40 лет с заболеваниями шейки матки, а именно диагностированной CIN II, при которой показана конизация шейки матки. Перед оперативным вмешательством у 33 пациенток 1-й группы (основной) использовали вагинальные свечи Повидин, которые вводили 1 раз в сутки на ночь в течение 10 дней. Во 2-й группе (группа сравнения) – 27 женщин, у которых санацию перед конизацией не проводили. Группы были сопоставимы по возрасту, репродуктивному анамнезу, уровню образования и социальному статусу.

В исследование не включали больных с воспалительными заболеваниями малого таза, подвергнутых ранее манипуляциям на шейке матки (за 3 мес до исследования), и пациенток, имеющих серьезные сопутствующие заболевания. Каждая пациентка проходила обследование и оценивалась в соответствии с тяжестью патологии. 45 пациенток (75,0%) имели в анамнезе роды. На анамнестические аборт указывала 51 обследуемая – 85,4%. Среди гинекологических заболеваний на первом месте по частоте встречаемости находятся хронические заболевания матки и придатков (хронический сальпингоофорит – 39 пациенток (65%), бактериальный вагиноз – 37 больных (61,6%), вагиниты различной этиологии – 17 женщин (28,3%), миома матки у 8 исследуемых, включенных в наше проспективное исследование (13,3%). Длительность наблюдения за патологией шейки матки (CIN) колебалась от 6 мес до 3–5 лет.

Из ранее проведенных методов лечения чаще всего встречаются мазевые аппликации, криодеструкция и диатермоэлектрокоагуляция шейки матки, лечение солковагином.

Всем женщинам, принявшим участие в исследовании, проводили клинические, лабораторные, инструментальные и морфологические исследования. Клиническое обследование женщин включало сбор анамнеза, гинекологический осмотр, простую и расширенную кольпоскопию между 8-м и 12-м днями менструального цикла по стандартной методике. Классификацию кольпоскопических картин проводили в соответствии с международной терминологией кольпоскопических терминов. Оценку биоценоза влагалища проводили путем определения основных групп условно-патогенных и патогенных микроорганизмов методом количественной полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени. Цитологическая диагностика заключалась в микроскопическом исследовании мазков с поверхности шейки матки и канала шейки матки.

Петлевую электроконизацию шейки матки проводили на 8–10-й день менструального цикла, что гарантировало профилактику эндометриоза шейки матки и создавало оптимальные условия для регенерации, учитывая естественный гормональный фон. Радиохирургическое удаление патологически измененной слизистой оболочки шейки матки выполняли с использованием аппарата «Сургитрон™» фирмы «Ellman International, inc.» (США), с выходной частотой тока 3,8 МГц, электродом в режимах «разрез и коагуляция» и «разрез».

Продолжительность динамического наблюдения составляла 1,5 мес. За это время проводили несколько контрольных осмотров: через 1 и 1,5 мес после конизации шейки матки. На время обследования и лечения пациенткам были рекомендованы барьерные методы контрацепции.

Статистическую обработку полученных данных проводили по общепринятому методу вариационной статистики. Значимость расхождения между сравниваемыми данными оценивали по критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основной жалобой у пациенток с заболеваниями шейки матки были вагинальные выделения. При этом все женщины на момент обращения были обследованы на инфекции, передающиеся половым путем, и имели также отрицательные результаты исследования на условно-патогенную микрофлору.

Основными задачами кольпоскопии являются анализ общего состояния влагалища, шейки матки (степень регенерации). Клинические данные и результаты кольпоскопии свидетельствовали о том, что у всех пациенток произошло заживление белым струпом. Последний полностью самостоятельно отделялся без боли и кровотечения к 9–12-м суткам у женщин в группах исследования. При этом лимфорея практически отсутствовала (слабовыраженная лишь у 1 пациентки). Температурная реакция, болевой синдром отсутствовали.

Эффективность проведенной терапии оценивали по следующим критериям. Полный эффект – неизменный многослойный плоский эпителий на всем протяжении экзоцервикса, отсутствие рецидива, цилиндрическая форма и округлый внутренний зев. Полная эпителизация наблюдалась к 26–28-му дню в группе сравнения у 74% (20 пациенток) и к 19–22-му дню в основной группе у 87,9% (29 пациенток).

Неполный эффект – неизменный многослойный плоский эпителий на всем протяжении экзоцервикса, кроме участка слизистой оболочки, покрытой цилиндрическим эпителием, величиной более 5 мм вокруг наружного зева, либо рецидив заболевания шейки матки через 12 мес и более, в основной группе у 4 обследованных (12%) с CIN II, в группе сравнения у 7 пациенток (25,9%).

Отсутствие эффекта – рецидив заболевания шейки матки ранее 12 мес после проведенного лечения не отмечали ни в одной из групп, которые были задействованы в нашем проспективном исследовании.

Таким образом, во всех случаях применения петлевой электроконизации шейки матки отмечалось отсутствие грубого струпа после коагуляции, а также бескровность процедуры, малоболезненность, значительное сокращение времени операции и реабилитации.

При проведении контрольной кольпоскопии в основной группе пациенток, которым была проведена комбинированная терапия (терапия Повидином и петлевая электроконизация шейки матки), средний срок полной эпителизации составлял $26,2 \pm 2,2$ сут. По-видимому, такой результат объяснялся не только особенностями репарации после радиоволнового воздействия (регенеративные процессы в зоне воздействия радионожа характеризуются незначительной лейкоцитарной инфильтрацией и преобладанием пролиферативной фазы, обеспечивая надежный гемостаз и сопровождается минимальной зоной бокового коагуляционного некроза), но и предварительной санацией влагалища и шейки матки Повидином, что стало профилактикой осложнений воспалительного характера.

В группе сравнения у обследуемых после монотерапии (радиохирургическое удаление патологически измененной слизистой оболочки шейки матки), при кольпоскопии срок полной эпителизации составлял $31,4 \pm 3,6$ сут.

Бактериологическое исследование, проведенное через 1 месяц после оперативного вмешательства в группе пациентов, которым проводилась предварительная санация влагалища препаратом Повидин показало отсутствие воспаления – у 100% пациентов. В группе сравнения отсутствие воспаления отмечалось у 92% пациентов.

Представленные данные свидетельствовали о необходимости применения препарата Повидин (повидон-йод) в предоперационный период для улучшенной регенерации тканей после петлевой конизации шейки матки.

В ходе исследования побочных эффектов и индивидуальной непереносимости препарата Повидин (повидон-йод) отмечено не было.

Ранняя эпителизация после конизации шейки матки наблюдалась у женщин основной группы, что подчеркивает необходимость санации влагалища препаратом Повидин перед конизацией.

Оцінювання ефективності використання препарату Повидин (повидон-йод) у пацієнок перед хірургічним лікуванням CIN II

Г.В. Чайка, О.А. Таран, Т.В. Лобастова

Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (CIN) – порушення будови, диференціації та дозрівання епітелію шийки матки, що зустрічається з частотою від 5% до 17% жіночого населення. На сьогоднішній день не відзначається зниження частоти цієї патології, незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених вивченню даної патології. Метою дослідження було оцінювання ефективності та безпеки застосування препарату Повидин (повидон-йод) перед хірургічним лікуванням пацієнок з CIN II. У дослідженні брали участь 60 пацієнок віком від 25 до 40 років з діагностованим CIN II, яким передбачалося проведення конізації шийки матки. Для передопераційної підготовки 33 пацієнтки основної групи отримували препарат Повидин у формі вагінальних супозиторіїв протягом 10 днів по 1 супозиторію 1 раз на добу. Група порівняння – 27 жінок, які не проводили санацію піхви. Продемонстровані добра переносимість пацієнтками повидон-йоду (препарату Повидин), прискорення процесів епітелізації шийки матки, що дозволяє рекомендувати на більш широке застосування Повидину в клінічній практиці.

Ключові слова: патологія шийки матки, регенерація, деструктивне лікування, конізація, CIN II, Повидин.

ВЫВОДЫ

При оценке эффективности интравагинального использования свечей Повидин (повидон-йод) у женщин с патологией шейки матки (CIN II) после проведенной санации перед конизацией шейки матки установлено, что данный препарат обладает хорошей переносимостью и демонстрирует бактерицидные, противовоспалительные и регенерационные свойства, а также способствует полноценной эпителизации шейки матки, что позволяет рекомендовать более широкое применение препарата Повидин в клинической практике.

Efficiency rating Povidine (povidone-iodine) in patients before surgery CIN II

G.V. Chayka, O.A. Taran, T.V. Lobastova

Cervical intraepithelial neoplasia (CIN) – a violation of the structure, differentiation and maturation of cervical epithelium. Occurs with a frequency of 5% to 17% of the female population. To date, no marked reduction in the incidence of this disease, despite the large amount of research devoted to the study of this disease. The aim of our study was to evaluate the efficacy and safety of Povidine (povidone-iodine) prior to surgical treatment of patients with CIN II. Studied 60 patients aged 25 to 40 years diagnosed with CIN II, which faced a cervical conization. To pre-main group 33 patients used the drug povidine in the form of vaginal suppositories for 10 days, 1 St 1 time per day. Comparison group – 27 women who did not spend Vaginal. Proved good tolerance by patients povidone-iodine (Povidine), the acceleration of epithelialization of the cervix, which allows you to qualify for a wider application Povidine in clinical practice.

Key words: cervical Pathology, regeneration, destructive treatment, conization, CIN II, povidine.

Сведения об авторах

Чайка Григорий Васильевич – Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56

Таран Оксана Анатольевна – Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56. E-mail: taranoa@ukr.net

Лобастова Татьяна Валерьевна – Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Жуковская И.Г., Семенова М.В. Оценка эффективности использования Фарматекса (бензалкония хлорида) у женщин с заболеваниями шейки матки после применения деструктивных методов лечения // Здоровье женщины, 2014; 2(88): 97–100.
2. Антонок М.И., Особенности клиники, диагностики и лечения цервикальных интраэпителиальных неоплазий шейки матки, осложненных цервицитами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – К., 2012.
3. Дамиров М.М. Радиоволновые, криогенные и лазерные технологии в диагностике и лечении в гинекологии. – М.: Бином, 2011. – 320 с.
4. Онкологический потенциал различных патологических состояний шейки матки / Н.Л. Овсянкина, Н.Ю. Мелехова, А.Н. Иванян [и др.] // Журнал акушерских и женских болезней. – 2006. – Т. LV. – Выпуск 3. – С. 17–19.
5. Вакуленко Г.А. Ключевые звенья патогенеза рака шейки матки, определяющие клинические перспективы / Г.А. Вакуленко, Е.П. Манжура, И.Б. Щепотин // Здоровье женщины – 2006. – № 2 (26). – С. 202–206.
6. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки. В помощь практикующему врачу. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 192 с.
7. Профилактика рака шейки матки: Руководство для врачей. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. – 192 с.
8. Роговская С.И. Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция / Липова Е.В./ Москва: ООО Медиабюро Статус презенс, 2014. – С. 653–686.
9. Jacus S. Margin status and excision of cervical intraepithelial neoplasia // Edmons P., Duntun C., King A.S. // Obstet. Gynecol.Surv. – 2000. – Vol. 55, N 8. – P. 520–527.
10. Ramphul M. An unusual reproductive of consequence of needle exision of the transformation zone / Dimitriou E., Byrne B. // BMJ. – 2008. – Vol. 337. – P. 343.

Статья поступила в редакцию 17.02.2015

Уміст ендотеліального моноцитакивувального поліпептиду-II в сироватці крові хворих на синдром полікістозних яєчників з різною масою тіла

Л.А. Могильницька

Хмельницька обласна лікарня

У результаті дослідження виявлено підвищення вмісту ендотеліального моноцитакивувального поліпептиду-II (ЕМАР-II) у хворих із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) як з ожирінням, так і з нормальною масою тіла, в порівнянні з контрольною групою. У групі хворих на СПКЯ як з ожирінням, так і з нормальною масою тіла виявлено достовірний прямий кореляційний зв'язок між умістом ЕМАР-II та індексом маси тіла, індексом НОМА, показниками ліпідного обміну, андрогенами. Виявлені зміни можуть свідчити про розвиток ендотеліальної дисфункції у хворих на СПКЯ.

Ключові слова: ендотеліальний моноцитакивувальний поліпептид-II, синдром полікістозних яєчників, інсулінорезистентність, ендотеліальна дисфункція.

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) – це поширений ендокринний розлад, що спостерігається, принаймні, у 5–10% жінок репродуктивного віку [12]. СПКЯ характеризується гіперандрогенією, порушенням менструального циклу, ановуляцією, безпліддям [14], а також пов'язаний зі збільшенням числа факторів серцево-судинного ризику [13] та раннього атеросклерозу [8]. Гіперінсулінізм і інсулінорезистентність, що часто виявляється в пацієток з СПКЯ, мають причинно-наслідковий зв'язок з проявами хронічного запалення [3] і збільшенням ризику серцево-судинних захворювань [19].

Ендотеліальна дисфункція грає важливу роль у розвитку атеросклеротичного процесу. З порушення функцій клітин ендотелію, ймовірно, і розпочинається процес формування атеросклеротичного ураження. Функціональний стан ендотелію характеризується, з одного боку, ендотеліязалежною дилатацією, з іншого – вмістом ендотеліальних вазоактивних факторів.

Ендотеліальний моноцитакивувальний поліпептид-II

(ЕМАР-II) – це мультифункціональний поліпептид з прозапальною та антиангіогенетичною активністю. ЕМАР-II спричинює прокоагулянтні зміни на поверхні ендотеліальних клітин, посилює експресію Е-, Р-селектину та туморнекротичного фактора альфа, впливає на міграцію моноцитів та нейтрофілних гранулоцитів. ЕМАР-II індукуює апоптоз в ендотеліальних клітинах [7].

Цікавим є і той факт, що рівень ЕМАР-II та проЕМАР/p43 підвищується під час вагітності, хоча, це не пов'язано з ендотеліальною активацією під час прееклампсії [21]. Після вагітності та під час менструального циклу спостерігалось періодичне підвищення експресії ЕМАР-II, при цьому простагландин Е2 пригнічує експресію гена, що кодує білок проЕМАР/p43 [1].

Мета дослідження: вивчити вміст ЕМАР-II в сироватці крові у жінок з СПКЯ з різною масою тіла.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Нами обстежено 62 пацієтки, з них 45 жінок із СПКЯ та 20 осіб контрольної групи. Серед жінок із СПКЯ виділено групу осіб з ожирінням – 23 жінки та групу з нормальною масою тіла – 22 жінки.

Діагноз СПКЯ встановлювали за наявності двох із трьох нижче наведених ознак: оліго- та/або аменорея (6 менструальних циклів за поточний рік), гіперандрогенізм, структурно змінені поліциклічні яєчники [17]. Андрогенізм визначали клінічно як наявність гірсутизму (8 та більше балів за шкалою Ферріман–Галвея) [4], акне, алопеція за чоловічим типом, так і лабораторно як гіперандрогенемія, а саме: підвищення рівня загального та вільного тестостерону, дигідроепіандростерону, сексзв'язувального глобуліну, підрахунок індексу вільного тестостерону.

З метою виключення інших причин порушення менструального циклу у всіх обстежених осіб визначали рівень

Таблиця 1

Гормональний статус обстежених осіб

Показник	Контрольна група	СПКЯ з ожирінням	СПКЯ з нормальною масою тіла
Кількість обстежених осіб	20	23	22
Оцінка за шкалою Ферріман–Галвея, бали	5,25	10,04	9,68
ЛГ, МО/л	4,83±1,64	7,26±1,65	7,54±2,3
ФСГ, МО/л	6,7±1,68	5,51±1,12	4,78±1,78
ЛГ/ФСГ	0,7±0,125	1,3±0,21	1,84±0,44
Тестостерон загальний, нмоль/л	3,15±0,54	5,37±1,36	5,13±1,39
Тестостерон вільний, нмоль/л	2,98±0,81	5,18±1,71	4,99±1,41
Дигідроепіандростерону сульфат, нмоль/л	264,22±107,11	518,43±118,39	506,28±94,75
Сексзв'язувальний глобулін, нмоль/л	48,23±8,13	42,51±4,8	41,96±5,15
Індекс вільного тестостерону	6,74±1,77	12,53±2,74	12,24±2,83

Клініко-лабораторна характеристика обстежених жінок

Показник	Контрольна група	СПКЯ з ожирінням	СПКЯ з нормальною масою тіла
Кількість обстежених осіб	20	23	22
Вік	20,15±2,15	22,82±3,03	22,81±2,03
ІМТ, кг/м ²	20,79±2,31	36,41±6,42	22,71±2,37
Обхват талії, см	67,7±4,31	85,86±6,43	82,18±5,55
Глюкоза крові натще, ммоль/л	4,8±0,53	5,05±0,8	4,73±0,92
Глікозильований гемоглобін, %	5,33±0,43	5,5±0,5	5,57±0,51
Загальний холестерин, ммоль/л	3,79±0,52	5,55±1,75	4,66±0,74
Ліпопротеїди високої щільності, ммоль/л	1,4±0,17	1,12±0,24	1,23±0,2
Ліпопротеїди низької щільності, ммоль/л	2,38±0,53	3,49±0,76	3,02±0,62
Тригліцериди, ммоль/л	1,47±0,28	2,51±0,64	1,99±0,55
Інсулін, пмоль/л	43,45±10,46	113,55±16,08	61,68±16,67
Індекс НОМА	9,19±2,09	25,49±5,61	13,3±5,4
Індекс GIR	11,77±3,44	4,53±0,97	7,98±2,03

тіреотропного гормону, пролактину, кортизолу в сечі, 17-оксипрогестерону. У всіх обстежених жінок пролактин, тіреотропний гормон, 17-оксипрогестерон, кортизол у добовій сечі були в межах норми. Індекс вільного тестостерону підраховували як відношення загального тестостерону*100 до сексв'язувального глобуліну [20].

Поліциклічно змінені яєчники діагностували за наявності 12 та більше фолікулів розміром 2–9 мм в діаметрі та/або при розмірах яєчників більших за 10 см³.

У всіх жінок визначали індекс маси тіла (ІМТ) як співвідношення маси тіла до зросту в метрах у квадраті. У групу жінок із СПКЯ та нормальною масою тіла ввійшли особи з ІМТ 18–25 кг/м², а в групу з ожирінням – з ІМТ 30–40 кг/м². У групі жінок з ожирінням для визначення типу ожиріння додатково визначали обхват талії та розраховували співвідношення обхвату талії до обхвату стегон. Обхват талії у жінок з ожирінням був >80 см, співвідношення обхвату талії до обхвату стегон ≥0,8, що дозволяє встановити центральний тип ожиріння у обстежених осіб.

Гормональний статус обстежених жінок наведений у табл. 1.

При обстеженні жінок з ожирінням з метою виключення цукрового діабету та порушення толерантності до глюкози проводили стандартний тест толерантності до глюкози.

Жінки контрольної групи були співставні за віком до групи осіб з СПКЯ. Вони мали нормальну структуру яєчників за даними УЗД, регулярний менструальний цикл з тривалістю від 21 до 35 днів та не мали ознак гіперандрогенізму (клінічних та лабораторних).

Серед обстежених не було вагітних, курців та жінок з підвищеним артеріальним тиском. У дослідження не включали жінок, що вживають чи вживали протягом останніх 6 міс протизаплідні засоби, антиандрогени, глюкокортикоїди, а також препарати, що потенційно здатні впливати на функціональний стан ендотелію, а саме нітрати, статини, блокатори кальцієвих каналів, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту та блокатори рецепторів ангіотензину.

Для встановлення інсулінорезистентності визначали індекс НОМА за формулою: вміст інсуліну в сироватці крові натще*вміст глюкози в сироватці крові/22,5 [10]. Додатково розраховували глюкозо-інсуліновий коефіцієнт (GIR) як відношення рівня глюкози сироватки крові до рівня інсуліну сироватки крові [11].

Клініко-лабораторна характеристика обстежених осіб наведена у табл. 2.

Статистичне оброблення даних проводили методами варіаційної та описової статистики за допомогою стандарт-

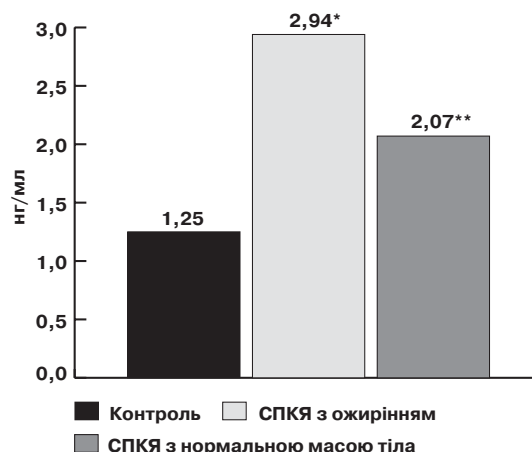
ного пакета статистичного розрахунку даних програми Microsoft Excel 2003. Достовірність відмінностей середніх величин визначали за t-критерієм Стьюдента. Відмінність вважали достовірною при величині показника p<0,05. Кореляційний аналіз між рядами показників розраховували, використовуючи коефіцієнт Пірсона.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті нашого дослідження виявлено, що вміст ЕМАР-II в сироватці крові хворих СПКЯ з ожирінням склав 2,94±1,98 нг/мл, в сироватці крові осіб з СПКЯ та нормальною масою тіла – 2,07±1,3 нг/мл, в сироватці крові контрольних осіб – 1,25±0,76 нг/мл. Найвищий рівень ЕМАР-II спостерігався в сироватці крові хворих СПКЯ з ожирінням.

При аналізі отриманих даних нами виявлено статистично достовірне підвищення вмісту ЕМАР-II в сироватці крові хворих на СПКЯ з ожирінням в порівнянні з контрольною групою на 135,2% (p<0,05).

У хворих із СПКЯ з нормальною масою тіла вміст ЕМАР-II в сироватці крові був підвищений на 81,57% у порівнянні з контрольною групою (p<0,05).



Вміст ЕМАР-II у сироватці крові

* p<0,005 – статистично достовірною відмінністю між групою хворих на СПКЯ з ожирінням та контрольною групою;

** p<0,005 – статистично достовірною відмінністю між групою хворих на СПКЯ з нормальною масою тіла та контрольною групою

Кореляція ЕМАР-II з іншими показниками в межах обстежених груп

Показники	СПКЯ з ожирінням	СПКЯ з нормальною масою тіла
Інсулін	0,82	0,97
НОМА	0,55	0,88
GIR	-0,5	-0,67
ІМТ	0,72	0,06
Загальний холестерин	0,83	0,83
Тригліцериди	0,73	0,6
Ліпопротеїди низької щільності	0,68	0,87
Ліпопротеїди високої щільності	-0,8	-0,85
Загальний тестостерон	0,89	0,92
Вільний тестостерон	0,88	0,91
Індекс вільного тестостерону	0,81	0,74

Примітки: $P < 0,05$.

Між групами хворих на СПКЯ з ожирінням та нормальною масою тіла статистично достовірної різниці не було.

Отже, в результаті нашого дослідження виявлено підвищення вмісту ЕМАР-II у хворих із СПКЯ як з ожирінням, так і з нормальною масою тіла, що може свідчити про розвиток ендотеліальної дисфункції при даній патології. Порушення функції ендотелію – один із перших проявів атеросклерозу. СПКЯ характеризується групою метаболічних порушень, що з'являються в підлітковому віці і можуть призвести до передчасного розвитку атеросклерозу.

Підвищення вмісту ЕМАР-II у пацієнтів з СПКЯ та ожирінням може свідчити про роль надмірної маси тіла в розвитку наведених порушень. Такі припущення підтверджують дані кореляційного аналізу, в результаті якого виявлено статистично достовірний прямий кореляційний зв'язок між рівнем ЕМАР-II та ІМТ в сироватці крові в групі хворих на СПКЯ з ожирінням (табл. 3).

СПКЯ – це стан, пов'язаний з порушенням обміну речовин, що призводить до порушення репродуктивної функції [24]. Навіть у молодому віці підвищення ІМТ асоціюється з підвищеним ризиком широкого спектра медичних ускладнень [6]. Вісцеральний жир також відіграє незалежну роль і посилює гормональні зміни [16]. У 50% жінок з СПКЯ спостерігається абдомінальне ожиріння [18]. Є дані про те, що гіперандрогенемія та/або кісти яєчників пов'язані з надмірною масою тіла або ожирінням [11].

Інсулінорезистентність грає важливу роль в розвитку СПКЯ та цукрового діабету 2-го типу у жінок з ожирінням [18]. У обстежених пацієнтів з СПКЯ як з ожирінням, так і з нормальною масою тіла, була виявлена інсулінорезистентність. Це підтверджувалось індексом НОМА та GIR (див. табл. 3).

Підвищення рівня ЕМАР-II у осіб з СПКЯ як з ожирінням, так і з нормальною масою тіла, може бути пов'язано з інсулінорезистентністю, що спостерігається у даних пацієнтів.

Ці припущення підтверджуються результатами кореляційного аналізу, при проведенні якого в групі хворих із СПКЯ з ожирінням встановлено статистично достовірний прямий кореляційний зв'язок між вмістом ЕМАР-II та вмістом інсуліну, індексом НОМА, а також зворотний кореляційний зв'язок між ЕМАР-II та коефіцієнтом GIR (див. табл. 3).

У групі хворих із СПКЯ з нормальною масою тіла встановлено статистично достовірний прямий кореляційний зв'язок між рівнем ЕМАР-II та вмістом інсуліну, індексом НОМА, а також зворотний кореляційний зв'язок між ЕМАР-II та коефіцієнтом GIR.

Численими дослідженнями встановлено зв'язок між інсулінорезистентністю та розвитком ендотеліальної дисфункції. Механізм розвитку ендотеліальної дисфункції внаслідок інсулінорезистентності до кінця не з'ясований, проте є дані, що надмірне виділення вільних жирних кислот і запальних цитокінів, таких, як туморнекротичний фактор і лептин, сприяє окиснювальному стресу, який в свою чергу і є причиною ендотеліальної дисфункції [22, 23].

У жінок із СПКЯ, що ввійшли в дослідження, як з ожирінням, так і з нормальною масою тіла, спостерігалась дисліпідемія, а саме підвищення рівня загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності та зниження рівня ліпопротеїдів високої щільності. Це могло вплинути на розвиток підвищення вмісту ЕМАР-II при даній патології.

Такі припущення підтверджуються даними кореляційного аналізу. Нами виявлено статистично достовірний прямий кореляційний зв'язок в групі хворих із СПКЯ з ожирінням між рівнем ЕМАР-II та вмістом загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності, а також зворотний кореляційний зв'язок між ЕМАР-II та вмістом ліпопротеїдів високої щільності.

У групі хворих із СПКЯ з нормальною масою тіла встановлено статистично достовірний прямий кореляційний зв'язок між ЕМАР-II та вмістом загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності, а також зворотний кореляційний зв'язок між ЕМАР-II та вмістом ліпопротеїдів високої щільності.

Як відомо, СПКЯ супроводжується підвищенням рівня андрогенів в сироватці крові. У літературі є дані, що підвищений вміст тестостерону спричиняє активацію андрогенних рецепторів в адипоцитах, тим самим зумовлює розвиток інсулінорезистентності [3]. Проте описані кардіопротективні властивості андрогенів. Виявлено, що зворотний кореляційний зв'язок між фізіологічним рівнем андрогенів та ризиком розвитку серцево-судинної патології у пре- та постменопаузальних жінок [2].

У обстежених хворих із СПКЯ як з ожирінням, так і з нормальною масою тіла, нами виявлена гіперандрогенемія: підвищення вмісту загального та вільного тестостерону, дигідроепіандростерону, індексу вільного тестостерону, зниження сексз'язувального глобуліну. Наведені порушення можуть впливати на рівень ЕМАР-II в сироватці крові, що підтверджують дані кореляційного аналізу.

У групі жінок із СПКЯ та ожирінням спостерігали статистично достовірний прямий кореляційний зв'язок між вмістом ЕМАР-II та рівнем загального тестостерону, вільного тестостерону, індексом вільного тестостерону.

У групі хворих із СПКЯ з нормальною масою тіла спостерігали статистично достовірний прямий кореляційний зв'язок між умістом ЕМАР-II та рівнем загального тестостерону, вільного тестостерону, індексом вільного тестостерону.

ВИСНОВКИ

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) в поєднанні з

Содержание эндотелиального моноцитактивирующего полипептида-II в сыворотке крови больных с синдромом поликистозных яичников с различной массой тела Л.А. Могильницкая

В результате исследования выявлено повышение содержания эндотелиального моноцитактивирующего полипептида-II (ЕМАР-II) у больных с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) как с ожирением, так и с нормальной массой тела, по сравнению с контрольной группой. В группе больных с СПКЯ как с ожирением, так и с нормальной массой тела, выявлена достоверная прямая корреляционная связь между содержанием ЕМАР-II и индексом массы тела, индексом НОМА, показателями липидного обмена, андрогенами. Выявленные изменения могут свидетельствовать о развитии эндотелиальной дисфункции у больных с СПКЯ.

Ключевые слова: эндотелиальный моноцитактивирующий полипептид-II, синдром поликистозных яичников, инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция.

ожирінням та нормальною масою тіла супроводжується підвищенням вмісту ЕМАР-II в сироватці крові.

Гіперандрогенемія, дисліпідемія, інсулінорезистентність та ожиріння пов'язані з підвищення вмісту ЕМАР-II в сироватці крові.

Підвищення рівня ЕМАР-II може бути одним з механізмів розвитку ендотеліальної дисфункції при СПКЯ.

Serum levels of endothelial monocyte-activating polypeptide-II in patients with polycystic ovary syndrome with different body mass L.A. Mogilynyska

The study found increasing of serum levels of endothelial monocyte-activating polypeptide-II (EMAP-II) in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) obese and normal weight compared with the control group. In the group of patients with PCOS as obese and normal weight found correlation between the serum levels of EMAP-II and BMI, HOMA index, lipid metabolism, androgens. Revealed changes may indicate the development of endothelial dysfunction in patients with PCOS.

Key words: endothelial monocyte-activating polypeptide-II, polycystic ovary syndrome, insulin resistance, endothelial dysfunction.

Сведения об авторе

Могильницкая Лилия Анатольевна – Хмельницкая областная больница, 29000, г. Хмельницкий, ул. Пилотская, 1.
E-mail: mogilynyska@mail.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Battersby S., Boddy S.C., Critchley H.O., Jabbour H.N. Expression and localization of endothelial monocyte-activating polypeptide II in the human endometrium across the menstrual cycle: regulation of expression by prostaglandin E(2) // J Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 87. – P. 3928–3935.
- Corbould A. Chronic testosterone treatment induces selective insulin resistance in subcutaneous adipocytes of women // J. Endocrinol. – 2007. – Vol. 192. – P. 585–594.
- Escobar-Morreale HF, Luque-Ramirez M, San Millan JL: The molecular genetic basis of functional hyperandrogenism and the polycystic ovary syndrome // Endocr. Rev. – 2005. – Vol. 26. – P. 251–282.
- Ferriman D., Galloway J.D. Clinical assessment of body hair growth in women // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1962. – Vol. 21. – P. 1440–1447.
- González F. Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome: underpinning of insulin resistance and ovarian dysfunction // Steroids. – 2012. – Vol. 77 (4). – P. 300–5.
- Juonala M., Magnusson C.G., Berenson G.S., et al. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors // New Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 365. – P. 1876–1885.
- Kao J., Houck K., Fan Y., Haehnel I., Libutti S.K., Kayton M.L., et al. Characterization of a novel tumor-derived cytokine. Endothelial monocyte activating polypeptide II // J. Biol. Chem. – 1994. – Vol. 269. – P. 25106–25119.
- Kelly CJ, Speirs A, Gould GW, Petrie JR, Lyall H, Connell JM: Altered vascular function in young women with polycystic ovary syndrome // J Clin. Endocrinol. Metab. – 2002. – Vol. 87. – P. 742–746.
- Legro R.S., Finegood D., Dunaif A. A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1998. – Vol. 83. – P. 2694–2698.
- Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A., Trecher D.F., Turner D.C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // Diabetologia. – 1985. – Vol. 28. – P. 412–419.
- Muolokwu E., Sanchez J., Bercaw J.L., et al. Paratubal cysts, obesity, and hyperandrogenism // J. Pediatr. Surg. – 2011. – Vol. 46. – P. 2164–2167.
- Norman R.J., Dewailly D., Legro R.S., Hickey T.E. Polycystic ovary syndrome // Lancet. – 2007. – Vol. 370. – P. 685–697.
- Orio F.Jr, Palomba S., Spinelli L et al. The cardiovascular risk of young women with polycystic ovary syndrome: an observational, analytical, prospective case-control study // J Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89. – P. 3696–3701.
- Pasquali R., Gambineri A., Pagotto U. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome // BJOG. – 2006. – Vol. 113. – P. 1148–1159.
- Rexrode K.M., Manson J.E., Lee I.M., et al. Sex hormone levels and risk of cardiovascular events in postmenopausal women // Circulation. – 2003. – Vol. 108. – P. 1688–1693.
- Rossi B., Sukalich S., Droz J., et al. Prevalence of metabolic syndrome and related characteristics in obese adolescents with and without polycystic ovary syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2008. – Vol. 93. – P. 4780–4786.
- Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group 2004 Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome // Hum. Reprod. – 2004. – Vol. 19. – P. 41–47.
- Toscani M.K., Mario F.M., Radavelli-Bagatini S., Spritzer P.M. Insulin resistance is not strictly associated with energy intake or dietary macronutrient composition in women with polycystic ovary syndrome // Nutr. Res. – 2011. – Vol. 31. – P. 97–103.
- Tzeng C.R., Chang Y.C., Chang Y.C. Cluster analysis of cardiovascular and metabolic risk factors in women of reproductive age // Fertil. Steril. – 2014. – Vol. 101 (5). – P. 1404–10.
- Vermeulen A., Verdonck L., Kaufman J.M. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1999. – Vol. 84. – P. 3666–3672.
- Wellings R.P., Lash G.E., Murray J.C., et al. Endothelial monocyte-activating polypeptide-2 is increased in pregnancy but is not further increased in preeclampsia // J. Soc. Gynecol. Invest. – 1999. – Vol. 6. – P. 142–146.
- Wojciechowski P., Lipowska A., Rys P., et al. Impact of FTO genotypes on BMI and weight in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis // Diabetologia. – 2012. – Vol. 55. – P. 2636–2645.
- Xu N., Kwon S., Abbott D.H., et al. Epigenetic mechanism underlying the development of polycystic ovary syndrome (PCOS)-like phenotypes in prenatally androgenized rhesus monkeys // PLoS ONE. – 2011. – Vol. 6. – P. 272–286.
- Yildiz B.O., Azziz R. Ovarian and adipose tissue dysfunction in polycystic ovary syndrome: report of the 4th special scientific meeting of the Androgen Excess and PCOS Society // Fertil. Steril. – 2010. – Vol. 94. – P. 690–693.

Статья поступила в редакцию 11.11.2014

Сучасні підходи до лікування жінок з аденоміозом та хронічними запальними захворюваннями органів малого таза з урахуванням морфофункціонального стану ендометрія

Г.В. Чубей

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

Дослідження гормонального статусу та морфофункціонального стану ендометрія у жінок з аденоміозом та запальними процесами статевих органів виявили порушення секреції статевих гормонів, а саме, підвищення рівнів прогестерону в періовуляторний період та його зниження в лютеїнову фазу циклу, високу частоту гіперпластичних процесів ендометрія та зниження експресії рецепторів статевих гормонів. Двоетапна терапія з призначенням на першому етапі комплексної протизапальної терапії та застосуванням гестагенного препарату діеногесту на другому етапі лікування дозволила відновити репродуктивну функцію у 61,8% хворих.

Ключові слова: аденоміоз, запальні захворювання органів малого таза, рецептори статевих гормонів, гормональна терапія.

Генітальний ендометріоз, поєднаний з хронічними запальними процесами статевих органів, – одна з найбільш важливих сучасних медико-соціальних проблем. З одного боку, обидва захворювання поділяють провідні місця (запальні захворювання – перше, а генітальний ендометріоз – третє) в структурі гінекологічної захворюваності, з іншого – довготривалий, стійкий перебіг захворювань, часті рецидиви, виражений больовий синдром, порушення менструальної функції, велика частота безпліддя, високий відсоток обмеження працездатності та інвалідизації жінок визначають значущість цієї проблеми [1, 2].

Як свідчать різні літературні джерела, генітальний ендометріоз у поєднанні з хронічним запальним процесом органів малого таза зустрічається у 23,8–90% гінекологічних хворих. Серед усіх уражень статевих органів ендометріозом найчастіше (70-90% випадків) зустрічається внутрішній ендометріоз, який визначається терміном «аденоміоз» [3–5].

На сьогодні в сучасній гінекології не існує єдиних стандартів в діагностиці та лікуванні аденоміозу. Ця проблема потребує особливої уваги, оскільки спостерігається тенденція до збільшення частоти виявлення даної патології, особливо у жінок молодого віку [6].

Більшість дослідників розглядають аденоміоз як гормонально-залежний процес, виникнення якого зумовлено порушенням функціонування різних ланок гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи залежно від ступеня важкості захворювання. Відомо, що аденоміоз найчастіше розвивається на тлі відносної та абсолютної гіперестрогенії, прогестерондефіцитних станів, гіпергонадотропізму, функціональної гіперпролактинемії, порушення співвідношення ЛГ/ФСГ, що призводить до зміни стероїдогенезу та ановуляції або лютеїнізації неовулюючого фолікула [4, 5, 7].

Хронічний запальний процес статевих органів, зокрема яєчників, як ендокринних органів, є пусковим механізмом

розвитку гормональних порушень при даній патології. При тривалому перебігу захворювання дані зміни можуть носити необоротний характер, що зумовлює необхідність в комплексному лікуванні призначення засобів, які регулюють менструальну функцію [8].

У розвитку аденоміозу відіграють роль не тільки гормональні порушення, але й біологічна реакція клітин на гормони, реалізована через специфічні рецептори. Вивчення рецепторного апарату [9–11], що характеризує ступінь гормональної чутливості тканини ендометрію гетеротопій до гормональних препаратів відкриває більш обґрунтовані перспективи терапії аденоміозу.

Мета дослідження: патогенетичне обґрунтування поетапного лікування жінок з аденоміозом за наявності супутнього запального процесу статевих органів на основі дослідження гормонального гомеостазу та рецепторного апарату ендометрія.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено клініко-лабораторне обстеження 160 жінок фертильного віку (від 18 до 40 років). В основну групу увійшли 100 жінок з аденоміозом I–II ступеня в поєднанні з хронічними запальними захворюваннями статевих органів. Групи порівняння склали 30 жінок з аденоміозом I–II ступеня та 30 жінок з хронічними запальними захворюваннями органів малого таза (ХЗЗОМТ). За лабораторними показниками дані дослідження основної групи та груп порівняння порівнювали з даними 20 здорових невагітних жінок репродуктивного віку, які склали контрольну групу.

Функціональний стан яєчників оцінювали за концентрацією стероїдних статевих гормонів: естрадіолу та прогестерону (ПР), які визначали імуноферментним методом за допомогою тест-систем виробництва Equipar (Італія). Вимірювання оптичної щільності проведено на фотометрі MSR–1000, при довжині хвилі 450 нм.

Гістологічне дослідження ендометрія, отриманого шляхом біопсії під час проведення гістероскопії, проводили з фіксацією формаліном на парафінових зрізах з дофарбуванням гематоксилін-еозином та пікрофуксином за Ван Гізон. Виявлення рецепторів до естрогенів (ЕР) та ПР було проведено непрямым стрептавідин-пероксидазним методом.

Статистичне оброблення отриманих результатів проведено з використанням комп'ютерних програм MS Excel 2003 (Microsoft Corp., США). Достовірність отриманих результатів оцінювали за двоспрямованим непараметричним t-критерієм Стьюдента. Відмінності вважали достовірними при $p < 0,05$.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Найчастішим проявом захворювання був больовий синдром, який турбував 66,0% хворих з аденоміозом та запальними процесами статевих органів, 53,3% жінок з аденоміозом та 66,7% пацієнток з ХЗЗОМТ. Слід зазначити, що у хворих з аденоміозом частіше біль був пов'язаний з менструальним циклом, тоді як при аденоміозі на тлі запального процесу та при ХЗЗОМТ частіше біль носив постійний характер. Скарги на білі пред'являли тільки 13,3% пацієнток з аденоміозом, що було достовірно рідше в порівнянні з хворими двох інших груп (45,0% жінок з поєднаною патологією та 66,7% хворих з запальним процесом, $p < 0,05$). Про порушення функції тазових органів зазначали 8,0% жінок при поєднанні аденоміозу та ХЗЗОМТ, 3,3% пацієнток з аденоміозом та 6,7% хворих з запальними процесами статевих органів. Диспаревнію відзначали 35,0%, 23,3% та 20,0% жінок відповідно.

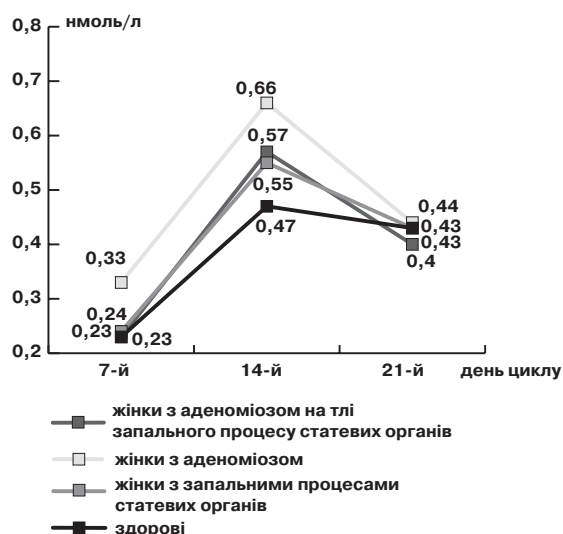
На безпліддя пацієнтки вказували з приблизно однаковою частотою. Так, первинне безпліддя відзначали 37 жінок (37,0%) основної групи та по 7 пацієнток (23,3%) з аденоміозом і запальними процесами статевих органів. Вторинне безпліддя виявлено у 35 (35,0%), 8 (26,7%) та у 9 (30,0%) хворих відповідно. Середня тривалість безпліддя склала $5,8 \pm 0,48$ року, $7,0 \pm 0,71$ року та $4,3 \pm 0,67$ року по групах ($p < 0,05$ між жінками з аденоміозом та запальними процесами статевих органів, що свідчить про значний негативний вплив ХЗЗОМТ на репродуктивну функцію пацієнток).

Порушення менструального циклу відзначали 60,0% хворих з аденоміозом на тлі запальних процесів статевих органів, 70,0% – з внутрішнім ендометріозом та 40,0% – з ХЗЗОМТ. Серед порушень менструального циклу найчастіше відзначали дисменорею – у 38,0%, 36,7% та 30,0% пацієнток відповідно. Гіперполіменорея частіше зустрічалася у хворих з аденоміозом (36,7% проти 17,0% у пацієнток з поєднаною патологією та 3,3% із запальними процесами статевих органів, $p < 0,05$). Досить часто, а саме 18,0% жінок основної групи зазначали нерегулярність менструального циклу. Це порушення менструального циклу достовірно частіше зустрічалася у наведеній групі порівняно з іншими групами (3,3% у жінок з аденоміозом та 6,7% при ХЗЗОМТ, $p < 0,05$). Мажучі виділення до та/або після менструації від 3 до 10 днів відзначали 16,0% жінок з поєднаною патологією та 10,0% з аденоміозом.

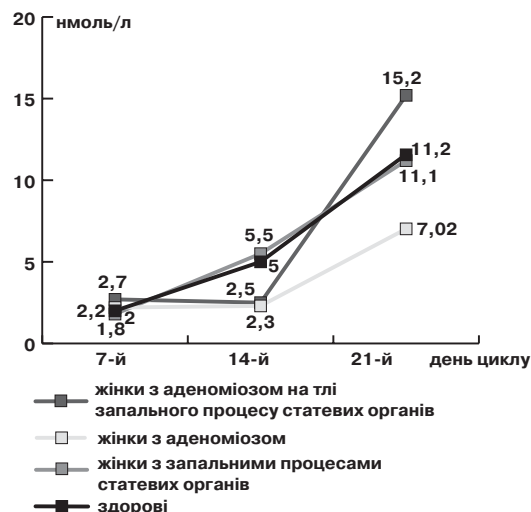
Вивчення секретії статевих гормонів у динаміці менструального циклу показало, що середні концентрації естрадіолу у жінок досліджуваних груп не відрізнялися від таких у здорових. Проте слід зазначити тенденцію до підвищення естрадіолу (мал. 1) у жінок з аденоміозом до $0,33 \pm 0,04$ нмоль/л на 7-й день циклу проти $0,24 \pm 0,07$ нмоль/л у здорових, $p > 0,05$. У періовуляторний період рівні естрадіолу зростали у всіх групах, але якщо у жінок з ХЗЗОМТ та контрольної груп у 2,4 рази, то у пацієнток з аденоміозом тільки у 2 рази. При нормальному перебігу менструального циклу в лютеїнову фазу рівень естрадіолу знижувався, а у хворих з аденоміозом в поєднанні із запальними процесами статевих органів виявлено незначне його підвищення до $0,50 \pm 0,07$ нмоль/л.

Що стосується рівня ПР (мал. 2), то у пацієнток з аденоміозом у фолікулінову фазу та періовуляторний період мало місце деяке зниження рівня ПР до $2,2 \pm 0,3$ нмоль/л на 7-й та $2,3 \pm 0,8$ нмоль/л на 14-й дні проти $2,7 \pm 0,7$ нмоль/л та $2,5 \pm 0,6$ нмоль/л відповідно у контрольній групі, $p > 0,05$. У лютеїнову фазу рівень гормону зростав у даній групі до $7,02 \pm 1,8$ нмоль/л, що було достовірно нижче, ніж у здорових ($15,2 \pm 1,5$ нмоль/л, $p < 0,05$).

У жінок із запальними процесами статевих органів також мало місце деяке зниження базальної секретії ПР. Але до періоду овуляції рівень гормону різко зростав від $1,8 \pm 0,2$ нмоль/л до $5,5 \pm 1,9$ нмоль/л, тобто в 3 рази, тоді як у здо-



Мал. 1. Концентрація естрадіолу в динаміці менструального циклу у обстежених жінок



Мал. 2. Концентрація ПР в динаміці менструального циклу у обстежених жінок

рових рівень гормону навіть дещо знижувався. Проте, в подальшому наростання концентрації ПР значно сповільнювалося, в результаті чого до 21-го дня менструального циклу його концентрація зростала у 2 рази і досягала $11,1 \pm 2,1$ нмоль/л, у здорових вона зростала у 6 разів і досягала $15,2 \pm 1,5$ нмоль/л.

У хворих з поєднаною патологією також мали місце суттєві відхилення динаміки ПР протягом менструального циклу, а саме – дещо нижчий рівень у фолікулінову фазу $2,0 \pm 0,2$ нмоль/л, різке зростання в періовуляторний період до $5,0 \pm 0,9$ нмоль/л, що було достовірно вище за показник контрольної групи – $2,5 \pm 0,6$ нмоль/л ($p < 0,05$). У результаті сповільнення динаміки секретії ПР у лютеїнову фазу, його концентрація на 21-й день циклу в середньому складала $11,2 \pm 1,3$ нмоль/л, що було достовірно нижче, ніж у здорових – $15,2 \pm 1,5$ нмоль/л ($p < 0,05$).

Аналіз отриманих результатів дозволив стверджувати про суттєві зрушення у секретії статевих гормонів у всіх досліджуваних групах, хоча їх середні концентрації практично не відрізнялися від здорових. Про це свідчила тенденція до підвищення рівня естрадіолу на 7-й день циклу у жінок з аденоміозом, менше наростання гормону в періовуляторний

період у всіх порівнюваних групах та повільніше його зниження у лютеїнову фазу. А у жінок з аденоміозом на тлі запальних процесів статевих органів мало місце навіть деяке підвищення гормону у другу фазу циклу. Порушення секреції ПР у жінок із запальними процесами статевих органів полягає в підвищеному наростанні рівня в періовуляторний період та сповільненому у другу фазу циклу. У жінок з аденоміозом виявлено значне зниження рівня ПР на 21-й день циклу.

Аналізуючи результати гістологічного дослідження, слід зазначити високу частоту патології ендометрія у всіх досліджуваних групах, а також відсутність нормальної морфологічної картини слизової оболонки матки у жінок з аденоміозом на тлі запальних процесів статевих органів та при ХЗЗОМТ (мал. 3). У значній кількості жінок основної групи (68,2%) зустрічалася проста гіперплазія залоз та стромы ендометрія, що було достовірно більше, ніж в інших групах. Досить часто у хворих цієї групи виявляли поліпоз та гіпотрофію ендометрія. Для пацієнок з аденоміозом також характерною була наявність простої гіперплазії залоз та стромы ендометрія (52,6%), але вона виявлялася достовірно рідше в порівнянні з основною групою. У хворих із запальними процесами статевих органів приблизно з однаковою частотою виявляли гіперплазію, поліпоз та гіпотрофію ендометрія. Отримані дані ще раз підтверджують більш негативний вплив на стан ендометрія поєднання аденоміозу та запальних процесів статевих органів.

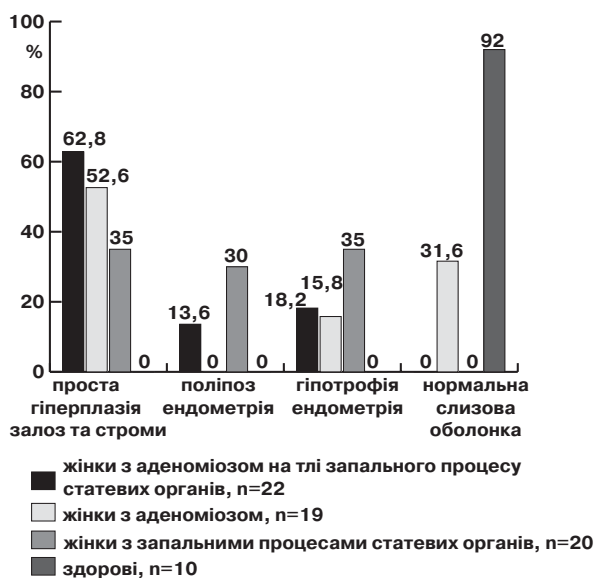
Імуногістохімічне дослідження експресії рецепторів до ЕР дозволило виявити значне зниження останньої у жінок з аденоміозом на тлі запальних процесів статевих органів та при ХЗЗОМТ, тоді як у хворих з аденоміозом встановлено помірно виражену експресію до ЕР (мал. 4).

Особливостями імуноідентифікації рецепторів до ПР були значна експресія ПР в ядрах стромальних клітин та епітелію залоз в ендометрії жінок з аденоміозом та у здорових, а також суттєве зниження її в ендометрії жінок з поєднаною патологією та з запальними процесами статевих органів.

Отримані дані ще раз підкреслюють негативний вплив запального процесу статевих органів на перебіг аденоміозу, пояснюють в деяких випадках низьку ефективність гормональної терапії у даного контингенту хворих без попереднього проведення протизапальної терапії. Зважаючи на значний негативний вплив вірусно-бактеріальної інфекції на експресію рецепторів до ЕР та ПР розпочинати лікування таких хворих необхідно з призначення комплексної протизапальної терапії з урахуванням виявленої флори. Другим етапом лікування пацієнок з аденоміозом повинно бути призначення патогенетичної гормональної терапії.

Нами вивчено ефективність призначення двохетапної терапії у 68 хворих з аденоміозом на тлі запальних процесів статевих органів, які планували вагітність. На першому етапі всі хворі отримали комплексну протизапальну терапію на фоні імуномодуляторів з урахуванням виявленої мікрофлори та її чутливості до антибактеріальних препаратів. На другому етапі призначали гормональну терапію гестагеним препаратом, який містить 2 мг дієногесту. При виборі препарату ми керувалися наявністю високої експресії прогестеронових рецепторів у ендометрії жінок з аденоміозом, а також властивостями препарату. Прогестин дієногест відзначається не тільки доброю переносимістю, антиандрогенними ефектами, низькою антигонадотропною активністю, але й переважно периферійним механізмом дії, сильним прогестагеним впливом на ендометрій. Дієногест призначали в безперервному режимі з 1-го дня менструального циклу протягом 6 міс.

У результаті проведення поетапного лікування за розробленою схемою загальний стан покращився у 62 хворих



Мал. 3. Частота патології ендометрія у обстежених жінок



Мал. 4. Експресія рецепторів до ЕР та ПР у обстежених жінок

(91,2%), а у 6 пацієнок (8,8%) стан не змінився, що можна пояснити безсимптомним перебігом захворювання у даних жінок. На больовий синдром скаржилися тільки 3 жінки (4,4%), при цьому біль носив невиражений характер і проявлявся періодичним дискомфортом в області малого таза. Менструальний цикл нормалізувався у 63 пацієнок (92,6%). У 5 хворих (7,4%) відзначалися скудні менструації, що можна пояснити дією дієногесту на ендометрій.

Про хорошу переносимість препаратів свідчать 73,5%, про задовільну – 26,5% жінок. Жодна з жінок переносимість призначеного гормонального препарату не оцінювала як погану, що дозволило всім хворим закінчити курс призначеної терапії.

У результаті проведеного лікування вагітність настала у 42 хворих, що склало 61,8%. Пологами вагітність завершилася у більшості хворих, а саме у 33 жінок (78,6%). У 5 хворих (11,9%) вагітність закінчилася викиднем в малому терміні, при чому це були завмерлі вагітності. Ще у 4 жінок (9,5%) настала тубрна вагітність.

ВИСНОВКИ

При дослідженні функціонування системи гормонального гомеостазу у жінок з аденоміозом та запальними процесами статевих органів встановлено порушення фізіологічної секреції статевих (естрадіол, прогестерон – ПР) гормонів. Достовірне підвищення ПР в періовуляторний період та зниження гормону у лютеїнову фазу циклу у жінок з аденоміозом призводить до порушення секреторної трансформації ендометрія та підготовки останнього до імплантації плодового яйця, які негативно впливають на репродуктивні процеси у жінок, які потребують проведення гормональної корекції.

Імуногістохімічне дослідження експресії рецепторів до ЕР виявило значне зниження останньої в ендометрії жінок з аденоміозом за наявності супутнього запального процесу статевих органів, тоді як у хворих з аденоміозом встановлено помірно виражену експресію до ЕР. Особливістю імуноідентифікації рецепторів до ПР є значна експресія ПР в ядрах стромальних клітин та епітелію залоз в ендометрії жінок з аденоміозом та у здорових, а також зниження у жінок з поєднаною патологією та із запальними процесами статевих органів. Отримані дані підтверджують негативний вплив запального процесу статевих органів на перебіг аде-

номіозу, зокрема на стан рецепторного апарату ендометрія, та пояснюють неефективність гормональної терапії у певного відсотка хворих.

Результати проведених досліджень дозволили нам розробити концепцію комплексної поетапної терапії даного контингенту пацієнток, яка ґрунтується на комплексній діагностиці та її етапності. Остання передбачає обстеження пацієнток на наявність запального процесу статевих органів за допомогою бактеріологічних і вірусологічних досліджень.

Етапність лікування пацієнток з аденоміозом на тлі запальних процесів статевих органів передбачала на першому етапі призначення комплексної протизапальної терапії з урахуванням виявленої мікрофлори та її чутливості до антибактеріальних препаратів. Завершальним етапом лікування було проведення патогенетичної гормональної корекції з використанням гестагенного препарату, що містить 2 мг дієносту, протягом 6 міс.

Результати лікування показали високу ефективність запропонованого поетапного терапевтичного комплексу, що в більшості випадків призводило до нормалізації стану хворих, менструального циклу, відсутності клінічних проявів захворювання. Вагітність настала більше ніж у половини хворих (61,8%) та закінчилася в основному пологам (78,6%).

**Современные подходы к лечению женщины с аденомиозом и хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза с учетом морфофункционального состояния эндометрия
Г.В. Чубей**

Исследование гормонального статуса и морфофункционального состояния эндометрия у женщин с аденомиозом и воспалительными процессами половых органов показали нарушение секреции половых гормонов, а именно, повышение уровня прогестерона в перiovуляторный период и его снижение в лютеиновую фазу цикла, высокую частоту гиперпластических процессов эндометрия и снижение экспрессии рецепторов половых гормонов. Двухэтапное лечение больных с назначением на первом этапе комплексной противовоспалительной терапии и применением гестагенного препарата диеногеста на втором этапе лечения позволило восстановить репродуктивную функцию у 61,8% больных.

Ключевые слова: аденомиоз, воспалительные заболевания органов малого таза, рецепторы половых гормонов, гормональная терапия.

**Current approaches to treatment of women with adenomyosis and chronic inflammatory diseases of pelvic organs with regard morfofunctional state of endometrium
G. Chubei**

The study of women's hormonal status and morfofunctional state of endometrium with adenomyosis and inflammatory genital processes shown inappropriate secretion of hormones, namely, increasing progesterone periovulatory period and its reduction in luteal phase of the cycle, high frequency of endometrial hyperplasia and decreased expression of receptors sex hormones. Appointment of two-stage treatment of patients with prescription of the first phase of comprehensive anti-inflammatory therapy and use of progestin dienogest drug in the second stage of treatment helped restore reproductive function in 61,8% of patients.

Key words: adenomyosis, chronic inflammatory diseases of pelvic organs, receptors sex hormones, hormonal treatment.

Сведения об авторе

Чубей Галина Валерьевна – Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины, 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-38-61. E-mail: chubei_galina@bigmir.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Пересада О.А. Эндометриоз: диагностические, клинические, онкологические и лечебные аспекты / О.А. Пересада // Медицинские новости. – 2009. – № 14. – С. 15–26.
2. Царькова М.А. Применение иммуномодуляторов в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза / М.А. Царькова // «Consilium Medicum». – 2011. – Том 13, № 6. – С. 68–73.
3. Адамьян Л.В. Эндометриозы: монография / Адамьян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. – М.: Медицина, 2006. – 416 с.
4. Оразов М.Р. Особенности эндокринного баланса у женщин с болезвм синдромом аденомиоза /

М.Р. Оразов // Трудный пациент. – 2014. – № 8–9, том 12. – С. 10–13.
5. Сорокина А.В. Патогенез, прогнозирование и постгенная диагностика аденомиоза: Автореф. дисс. д. мед. наук: спец. 14.01.01 «акушерство и гинекология» / А.В. Сорокина. – М., 2011. – 39 с.
6. Ищенко А.И. Современные подходы в диагностике и органосохраняющем лечении аденомиоза / А.И. Ищенко, Е.Н. Жуманова, А.А. Ищенко [и др.] // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2013. – № 3. – С. 30–34.
7. Вовк І.Б. Особливості ендокринного та імунологічного статусу пацієнток з генітальним ендометріозом / І.Б. Вовк, Кондратюк В.К., Трохимович О.В. [та ін.] // В кн: Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2009. – С. 114–118.
8. Царегородцева М.В. Прогностически значимые инфекционные факторы в формировании аутоиммунного оофорита при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза / М.В. Царегородцева // Вестник последипломного медицинского образования. – 2011. – № 4. – С. 1–7.
9. Зарубина И.П. Клинико-морфологическая характеристика изменений эутопического и эктопического эндометрия при аденомиозе: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.01 – «Акушерство и гинекология» / И.П. Зарубина. – М., 2009. – 16 с.
10. Эндометриоз / В.Е. Радзинский, А.И. Гус, С.М. Семьятов, Л.Б. Бугарева. – М. РУДН, 2001. – 64 с.
11. Вовк І.Б. Стан ендометрія у жінок з генітальним ендометріозом / І.Б. Вовк, Т.Д. Задорожна, Г.В. Чубей [та ін.] // Здоровье женщины. – 2010. – № 5 (51). – С. 160–162.
12. Selective progesterone receptor modulators (SPRMs): a novel therapeutic concept in endometriosis / K. Chwalisz, R. Garg, R.M. Brenner et al. // Ann N. Y. Acad. Sci. – 2002. – Vol. 955. – P. 373–388.

Статья поступила в редакцию 25.11.2014

Функціональний стан яєчників після лапароскопічних втручань

М.Й. Малачинська

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
Львівський обласний центр репродуктивного здоров'я населення

У статті представлені результати оцінювання функціонального стану яєчників після оперативних втручань у пацієнок з пухлиноподібними утвореннями яєчників. Установлено, що морфологічні зміни яєчників, стан оваріального резерву залежать від обсягу та характеру оперативного втручання, яке є ризиком зменшення оваріального резерву, що потребує диференційованого та чіткого обґрунтованого підходу до вибору оперативної тактики.

Ключові слова: пухлини яєчників, лапароскопія, оваріальний резерв.

Пухлини та пухлиноподібні утворення яєчників – надзвичайно поширена патологія. За даними різних авторів, частота пухлин яєчників за останні 10 років збільшилася з 6–11% до 19–25% усіх пухлин статевих органів, при цьому на частку доброякісних пухлин яєчників припадає 75–87% усіх справжніх пухлин яєчників. Оперативне втручання до сьогодні є основним методом лікування пухлиноподібних утворень яєчників, хірургічна тактика щодо яких визначається віком, репродуктивним статусом жінки і гістотипом пухлини, при цьому найбільш рекомендованим методом оперативного втручання є лапароскопія [1, 4]. Сучасний рівень лапароскопії передбачає обов'язкове використання високих хірургічних енергій, ключова мета яких – забезпечення ефективного надійного гемостазу і зниження травматичного впливу на тканини. Серед цих методів найбільш широко в гінекології застосовується біполярна електрокоагуляція. Однак оперативне лікування не є патогенетичним, не виключає рецидиву захворювання, а використана з метою гемостазу в процесі лапароскопічного втручання хірургічна енергія спричинює пошкодження здорової яєчничкової тканини і виражену запальну реакцію в перифокальних зонах впливу [3, 4, 7]. Крім того, є дані, що оперативне втручання на яєчниках знижує їхній функціонально-морфологічний резерв, зумовлюючи в подальшому зниження репродуктивних можливостей [1, 3].

Оваріальний резерв відображає функціональний стан репродуктивної системи, повноцінність якого забезпечує зростання, дозрівання фолікула, дозрівання ооциту в домінуючому фолікулі, овуляцію і запліднення повноцінної яйцеклітини. Визначення оваріального резерву (ОР) в репродуктивній медицині важливо для прогнозування реалізації репродуктивної функції у жінок дітородного віку, особливо після перенесених оперативних втручаннях на яєчниках.

Для оцінки ОР використовують визначення загального обсягу яєчників за даними ультразвукового дослідження (УЗД), числа функціонально активних фолікулів; числа антральних фолікулів, які в нормі варіюють від 2 до 10 мм в діаметрі і за кількістю більше 10 в кожному яєчнику; визначення концентрації ФСГ (фолікулостимулювального гормону), АМГ (антимюллерова гормону), інгібіну В на 3-й день менструального циклу,

АМГ виробляється в преантральних фолікулах (d менше 4 мм), в фолікулах більшого розміру продукція гормону різко знижується і майже не визначається при досягненні фолікулом розміру 8 мм і більше. АМГ не залежить від рівня ФСГ на відміну від інгібіну В і не змінюється протягом менструального циклу.

АМГ є маркером, що відображає величину пулу примордіальних фолікулів, тобто репродуктивний потенціал жінки [2, 5].

Інгібін В синтезується в гранулозних клітинах зростаючих антральних фолікулів, пригнічує секрецію ФСГ, не впливаючи на секрецію ЛГ. При нормальному овуляторному менструальному циклі в ранню фолікулярну фазу визначають високі концентрації інгібіну В і низькі концентрації ФСГ. Між цими гормонами існує чітка зворотна залежність: низькому рівню ФСГ відповідає високий рівень інгібіну В і навпаки. У нормі концентрації інгібіну В становлять від 40 до 100 пг/мл.

Високий ОР передбачається, коли рівень ФСГ менше за 8 МО/л; число антральних фолікулів менше за 10 мм в діаметрі, є більше 10 фолікулів в кожному яєчнику; обсяг яєчника понад 8 см³; рівень АМГ більше від 2,5 нг/мл; рівень інгібіну В становить понад 40 пг/мл [5, 6].

Низький ОР передбачається, якщо рівень ФСГ більше за 10 МО/л; число антральних фолікулів менше ніж 5 у кожному яєчнику; обсяг яєчників менше за 8 см³; АМГ менше за 1 нг/мл; інгібін В – менше 40 пг/мл [2, 5, 7].

Мета дослідження: оцінювання функціональної спроможності яєчників у жінок з пухлиноподібними утвореннями яєчників після оперативного лікування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під наглядом перебували 60 пацієнок репродуктивного віку (19–35 років) з пухлиноподібними утвореннями яєчників діаметром до 6 см: 39 пацієнок (65%) з фолікулярними кістами яєчників, 21 (35%) – з простими серозними цистаденомами. У всіх випадках була проведена лапароскопічна цистектомія з використанням біполярної електрокоагуляції.

Клінічне, об'єктивне загальносоматичне, гінекологічне обстеження проводили рутинними методами. Трансвагінальне УЗД проводили до оперативного лікування, через 1, 3, 6 і 12 міс після оперативного втручання на апараті HDI 5000 Sono CT (Philips Ultrasound, США) за стандартною методикою в режимі реального часу з використанням трансвагінального датчика (3,3–10 МГц) з підрахунком кількості антральних фолікулів, вимірюванням обсягу яєчників, оцінюванням кровопостачання яєчника за допомогою кольорового доплерівського картування.

Для оцінювання оваріального резерву визначали рівні ФСГ, інгібіну В, АМГ в сироватці крові на 2–3-й день менструального циклу імунохемилюмінесцентним методом.

Усі обстежені підписували інформовану згоду на участь у дослідженні і подальше оброблення персональних даних.

Статистичне оброблення отриманих результатів проводили за правилами параметричної (t-критерій Стьюдента) і непараметричної статистики з використанням програми Statistica for Windows Release 6,0 (StatSoft Inc., США, 2002). Відмінності вважалися достовірними при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед включених у дослідження пацієнок 18 (30%) страждали на вторинне безпліддя, 22 (20%) – на первинне

бесплодия. 42 (70,0%) пациентки раніше отримували гормональну терапію з приводу кіст яєчників протягом 3–6 міс.

Тривалість захворювання визначалася з моменту вперше виявленого при УЗД пухлиноподібного утворення яєчника до моменту проведення оперативного втручання і становила від 1,5 до 5 років.

Оцінка морфофункціонального стану яєчників через 1 міс після оперативного втручання із застосуванням біполярної електрокоагуляції показала, що обсяг оперованого яєчника після цистектомії перевищував в 1,4 разу об'єм інтактного яєчника ($10,6 \pm 0,3$ і $6,8 \pm 0,2$ см³ відповідно, $p < 0,05$), виявлялися ехонегативні і аваскулярні зони в прилеглих до зони коагуляції тканинах яєчника, візуалізувались 2–3 антральних фолікула серед неоднорідних гетерогенних аваскулярних структур з деформованими контурами. Виявлені зміни ми розглядали як реакцію яєчничкової тканини на травмувальний чинник з проявом набряку тканини.

При оцінюванні ехографічної картини яєчників через 3 міс після операції було відзначено зменшення обсягу оперованого яєчника в 1,25 разу в порівнянні з результатами обстеження через 1 міс після цистектомії із застосуванням біполярної електрокоагуляції. Зниження об'єму яєчника на даному етапі може бути зумовлено зменшенням вираженості ексудативних процесів і відповідно набряку оперованого яєчника і відновленням його ехоструктури з візуалізацією фолікулярного апарату. Отже, визначення об'єму яєчників, кількості антральних фолікулів і показників кровотоку через 1 міс після оперативного втручання недоцільно у зв'язку з минулими тимчасовими змінами стану оперованого яєчника. Дослідження гормонального статусу показало зменшення рівня інгібіну В на 8% і АМГ на 10% в порівнянні з їхніми показниками до оперативного втручання. АМГ знаходився на нижній межі норми або був достовірно нижче за нормальні показники, складаючи в середньому $2,5 \pm 0,5$ нг/мл.

При вивченні інтраоваріального кровотоку через 3 міс після цистектомії встановлено, що у більшості пацієнок

перфузія домінувального фолікула була ще недостатньою, кровотік слабо виражений з поодинокими локасами васкуляризації, зниженням максимальної артеріальної швидкості та підвищенням індексів периферійного судинного опору. У II фазі циклу через місяць кровотік в жовтому тілі був знижений і оцінений як помірно виражений, що свідчить про недостатність лютеїнової фази.

Через 3 міс у 56,7% пацієнок навіть при збереженні 50% здорової тканини яєчника діагностована мультифолікулярна реакція, у 43,3% хворих з об'ємом збереженої яєчничкової тканини визначалися ознаки овуляції з наявністю маркерів недостатності лютеїнової фази.

Через 6 міс після цистектомії виявлено поліпшення морфофункціонального стану оперованого яєчника, що характеризувалося своєчасною адекватною візуалізацією домінувального фолікула і формуванням повноцінного жовтого тіла у 78,3% обстежених, що підтверджувалося даними кольорового доплерівського картування. При вивченні стану яєчничкової гемодинаміки через 6 міс встановлена тенденція до підвищення показників кривих швидкостей кровотоку в стромальних артеріях.

ВИСНОВКИ

Морфофункціональні зміни оперованих яєчників, стан оваріального резерву залежать від обсягу та характеру оперативного втручання. Зміни структурно-функціонального стану яєчників зумовлені, насамперед, порушенням кровотоку і, отже, іннервацією тканини в результаті локальної ішемії, до якої тканина яєчника надзвичайно чутлива. Оперативне втручання, навіть щадне (цистектомія), виконане з дотриманням принципів функціональної хірургії, супроводжується ризиком пошкодження тканини яєчників і зменшенням оваріального резерву, що потребує диференційованого і чітко обґрунтованого підходу до оперативного втручання, яке визначає в подальшому функціональний резерв яєчничкової тканини та реалізацію репродуктивної функції.

Функциональное состояние яичников после лапароскопических вмешательств М.И. Малачинская

В статье представлены данные оценки функционального состояния яичников после оперативных вмешательств у пациенток с опухолевидными образованиями яичников. Показано, что морфофункциональные изменения яичников, состояние овариального резерва зависят от объема и характера оперативного вмешательства, которое является риском уменьшением овариального резерва, что требует дифференцированного и четко обоснованного подхода к выбору оперативной тактики.

Ключевые слова: опухоли яичников, лапароскопия, овариальный резерв.

Ovarian functional state after laparoscopy M. Y. Malachinska

The article presents the evaluation of the functional condition of the ovaries after surgery in patients with ovarian tumor formation. It has been shown that morphological changes of the ovaries, ovarian reserve state depend on the volume and nature of the surgery, which is a decrease in the risk of ovarian reserve, which requires differentiated and strictly based approach to the selection of operational tactics.

Key words: ovarian tumor formation, laparoscopy, ovarian reserve.

Сведения об авторе

Малачинская Мария Иосифовна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел.: (0322) 75-76-32

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Боярский К.Ю. Факторы определяющие овариальный резерв / К.Ю. Боярский // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Вып. 2. – С. 65–71.
2. Оценка овариального резерва у женщин репродуктивного возраста и его значение в прогнозировании успеха лечения бесплодия / Т.А. Назаренко [и др.] // Журнал российского общества акушеров-гинекологов. – 2005. – № 1. – С. 36–39.
3. Влияние резекции яичников на их функциональный резерв / В.С. Корсаков, В.Н. Парусов, А.А. Кирсанов [и др.] // Проблемы репродукции. – 1996. – № 4. – С. 63–67.
4. Кулаков В.И. Изменения репродуктивной системы и их коррекция у женщин с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников / В.И. Кулаков, Р.Г. Гатаулина, Г.Т. Сухих // М.: Трианда-Х, 2005. – 256 с.
5. Мишинева Н.Г. Бесплодие у женщин позднего репродуктивного возраста: принципы диагностики и лечения в зависимости от овариального резерва: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / Н.Г. Мишинева. – М., 2008. – 20 с.
6. Dynamic tests of ovarian reserve: a systematic review of diagnostic accuracy / A. Maheshwari, A. Gibreel, S. Bhattacharya [et al.] // Reproductive Biomedicine Online. – 2009. – Vol. 18, № 5. – P. 717–734.
7. Ovarian reserve evaluation: state of the art / [B.R. de Carvalho, A.C.J.S. Rosa e Silva, J.C. Rosa e Silva [et al.] // J. Assisted Reproduction and Genetics. – 2008. – Vol. 25. – P. 311–322.

Статья поступила в редакцию 17.02.2015

Особенности перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при аномальных маточных кровотечениях пубертатного периода

В.А. Дынник, Д.А. Кашкалда

ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков Национальной академии медицинских наук Украины», г. Харьков

В результате проведенного исследования установлено, что у девочек-подростков с аномальными маточными кровотечениями (АМК) наблюдаются нарушения в функционировании системы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты (АОЗ). У абсолютного большинства обследованных снижался уровень витамина Е и более чем у трети – витамина А. У больных с впервые возникшими кровотечениями и их рецидивом чаще регистрировалось увеличение уровня малонового диальдегида, а при ремиттирующих кровотечениях – его снижение. У каждой четвертой пациентки с АМК независимо от характера кровотечения активность глутатионпероксидазы увеличивалась. Построенная факторная модель показывает влияние стероидных гормонов и простагландинов на интенсивность процессов ПОЛ и АОЗ у девочек-подростков с АМК.

Ключевые слова: аномальные маточные кровотечения, перекисное окисление липидов, антиоксидантная система, гормоны, простагландины, пубертатный возраст.

В настоящее время вряд ли стоит детально останавливаться на значимости процессов свободнорадикального окисления в реализации физиологических процессов в организме человека и животных, а также на их участии в патогенезе многих патологических состояний [1, 2]. Классическим примером свободнорадикальных процессов в организме является перекисное окисление липидов (ПОЛ), протекающее преимущественно в биологических мембранах. Нормальное сбалансированное течение реакции ПОЛ обеспечивает синтез простагландинов, тромбоксанов, стероидных гормонов и т. д. [3, 4].

Усиление активности ПОЛ ведет к деградации ненасыщенных жирных кислот, изменению процессов проницаемости мембранных структур, нарушению энергетических процессов в митохондриях, выходу литических ферментов из лизосом. Конечными продуктами ПОЛ являются кетоны, альдегиды, шиффовы основания и др. Для оценки интенсивности ПОЛ наиболее часто используют количественное определение малонового диальдегида (МДА). Он образуется в процессе окислительной деструкции липидов, входит в состав вторичных продуктов ПОЛ и даже может использоваться как маркер доклинической стадии заболевания [5–9].

В качестве альтернативы свободнорадикальным процессам в организме функционирует система антиоксидантной защиты (АОЗ). Она представляет собой совокупность защитных механизмов клеток, тканей, органов и систем и направлена на сохранение и поддержание гомеостаза в организме [2–4, 10]. Различают ферментативные и неферментативные составляющие системы АОЗ. Ферментативное звено представлено глутатионпероксидазой (ГПО), супероксиддисмутазой и каталазой [2, 11, 12]. К неферментативным антиоксидантам прежде всего относятся токоферолы. Они имеют растительное происхождение, в организм поступают с пи-

щей, обладают свойствами встраиваться во все мембраны. Наибольшей активностью обладает α -токоферол – витамин Е [2, 13, 14]. Антиоксидантная функция витамина А – защита любых биологических мембран от повреждения активными формами кислорода [3, 13, 14].

Нарушение состояния процессов свободнорадикального окисления и системы АОЗ, дисбаланс в сторону усиления ПОЛ приводит к серьезным изменениям в биомембранах и может быть одним из важнейших патогенетических факторов в развитии и течении заболевания. Особенно это касается детского и подросткового возраста, незрелость физиологических и метаболических систем которого под влиянием неблагоприятных факторов способствует возникновению различных отклонений.

Несмотря на важность проблемы, в литературе практически отсутствуют сведения о процессах ПОЛ при аномальных маточных кровотечениях пубертатного периода (АМК ПП), в связи с чем представлялось целесообразным исследовать состояние про- и антиоксидантной системы у этой категории больных. Это расширит представления о механизмах развития АМК ПП и будет способствовать усовершенствованию лечебной тактики путем использования антиоксидантов.

Цель исследования: изучение состояния системы ПОЛ–АОЗ и ее взаимосвязи с гормональным профилем и уровнем простагландинов у девочек-подростков с АМК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом изучения про- и антиоксидантных процессов была кровь 120 девочек-подростков 11–18 лет с АМК, которые находились на лечении в отделении детской гинекологии ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН». Все обследованные с АМК были разделены на группы. В I группу вошли 54 девочки с впервые возникшим эпизодом кровотечения, II группу составили 22 подростка, у которых наблюдался ремиттирующий характер кровотечений и III группа – 44 пациентки с рецидивирующим течением заболевания. Группу сравнения составила 21 девочка того же возраста с регулярным менструальным циклом и нормальным физическим развитием.

Состояние ПОЛ оценивали по уровню МДА в сыворотке крови [15], ферментное звено антиоксидантной защиты – по активности ГПО в эритроцитах [16], неферментное – по уровню витаминов А и Е в сыворотке крови [17].

Оценку гормонального статуса проводили на основании определения: концентраций эстрадиола (E_2), эстриола (E_3), общего тестостерона (Т), кортизола (К) в сыворотке крови радиоиммунологическим методом с использованием стандартных наборов фирмы «Immunotech» (Чехия). Подсчет радиоактивности проводили на счетчике Гамма-800 «Нарко-тест». Алгоритм обследования также включал измерение уровня ПГЕ₂ и ПГФ_{2 α} в сыворотке крови с помощью наборов «Amersham Pharmacia Biotech UK».

Показатели системы ПОЛ и АОЗ у девочек-подростков с АМК, M±m

Показатель	Группы			
	I, n=54	II, n=22	III, n=44	Группа сравнения, n=21
МДА, мкмоль/л	4,68±0,15	4,20±0,25 ¹	5,04±0,19 ^{*.1}	4,21±0,27
ГПО, ммоль/мл/мин	12,14±0,58	11,95±1,2	11,02±0,62	10,60±0,68
Витамин Е, мкг/мл	3,88±0,13 [*]	3,90±0,33 [*]	3,96±0,15 [*]	5,01±0,26
Витамин А, мкг/мл	0,20±0,008	0,19±0,02	0,25±0,04	0,19±0,10

Примечания: *p<0,05 при сопоставлении с группой сравнения; ¹p<0,01 при сравнении III группы со II группой.

В работе с пациентами соблюдали этические принципы. Каждый больной или их родители подписали добровольное информированное согласие на проведение биомедицинских исследований с последующей этической экспертизой документов комиссией Комитета по медицинской биоэтике при институте, действующем в соответствии с рекомендациями Комитета по биоэтике Президиума НАМН Украины. Данные хранятся в истории болезней, а также в компьютерной базе данных.

Для статистического анализа использовали пакет прикладных программ «Statgraphics Plus for Windows 3.0» (Manugistic Inc., USA). Достоверность различий в рядах оценивали, используя непараметрический параметр U (критерий Вилкоксона–Манна–Уитни) и χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенных исследований у девочек-подростков с АМК III были выявлены нарушения в системе ПОЛ–АОЗ. Из приведенных в табл. 1 данных видно, что у больных I и II групп содержание МДА не отличалось от показателей группы сравнения. В то же время у пациентов III гр. уровень МДА повышался и достоверно превышал аналогичный показатель в двух других группах и в группе сравнения.

При определении показателей антиоксидантной системы обнаружено, что активность ГПО и уровень витамина А статистически не отличались при сопоставлении в рассматриваемых группах (см. табл. 1). В то же время исследование одного из мощных антиоксидантов – витамин Е у пациенток с АМК показало снижение его уровня (в среднем на 20%) у всех девочек с АМК относительно группы сравнения (p<0,05).

При индивидуальном анализе выявлено, что изменения уровня МДА как одного из основных продуктов ПОЛ носили разнонаправленный характер. Так, менее чем у половины больных содержание МДА не отличалось от цифр группы сравнения. Более чем у трети девочек I и III групп (37,0% и 38,6% соответственно) и достоверно реже у пациенток II группы (22,7%; p_{1,2}<0,001) было повышено образование МДА, что позволяет сделать вывод об интенсификации процессов ПОЛ у части больных. Обратило на себя внимание, что у части пациенток наблюдалось снижение интенсивности ПОЛ. Причем наиболее часто это происходило у подростков II группы (36,4% против 18,5% в I группе и 15,9% в III группе; p_{1,2}<0,01). Отличительной особенностью пациенток с ремитирующим характером кровотечения было то, что кровотечения на момент обращения за медицинской помощью длились в основном более 4–6 нед и протекали они своеобразно. Период кровотечения в 10–14–20 дней сменялся кратковременным в 2–5 дней «светлым» промежутком – отсутствием кровянистых выделений, затем через несколько дней кровотечение возобновлялось. И таких эпизодов могло насчитываться несколько. Скорее всего, снижение интенсификации ПОЛ у больных II группы можно связать с истощением адаптационных возможностей организма девочки, в связи с чем происходит угнетение важнейших процессов жизнедеятельности.

Дисбаланс и разнонаправленный характер изменений на-

блюдался и в показателях системы АОЗ. Более чем у половины пациенток активность ГПО не изменялась. Уровень в пределах нормативных параметров наблюдался у 66,1% больных I группы, 59,1% – II группы и 39,8% – III группы. Повышение активности ферментативного звена АОЗ выявлено у 28,6% пациенток I группы, 27,3% – II группы и 20,8% – III группы, что можно рассматривать как компенсаторную реакцию организма, связанную с индуктивным синтезом ГПО в ответ на увеличение перекисных продуктов. У части пациенток отмечалось угнетение антирадикальной защиты, что проявлялось снижением активности ГПО. Причем, наиболее часто этот процесс наблюдался у пациенток II группы (13,6% против 5,4% в I группе и 9,4% в III группе; p₁<0,01). На наш взгляд, уменьшение активности ГПО может быть связано с увеличением ее потребления на метаболические процессы, катализируемые глотатин-зависимыми ферментами для обеспечения физиологического течения реакций, то есть высокая интенсивность процессов липопероксидации приводит к истощению антиоксидантных ресурсов организма (рис. 1).

Действие ферментных антиоксидантов дополняется в целом организме естественными антиоксидантами. Естественной защитой биологических мембран от ПОЛ служат витамины, в первую очередь Е (токоферол) и А. Референсные значения обоих витаминов определялись у 52,9% пациенток I группы, 45,8% – II группы и реже всего – в III группе (44,4%). Снижение уровня витамина Е отмечалось с одинаковой частотой во всех трех группах (I группа – 40%; II группа – 45,8%; III группа – 46%). Аналогичные изменения отмечались и в отношении витамина А. Его снижение регистрировалось у 37,1% девочек I группы; 37,5% – II группы и 41,3% – III группы.

Сбалансированность системы ПОЛ–АОЗ (когда все показатели не выходили за пределы нормативных значений) была зафиксирована только у 20,4% пациенток I группы, 18,2% – II группы и 15,9% – III группы.

Таким образом, проведенное исследование установило, что у девочек с АМК III отмечается снижение нефермен-

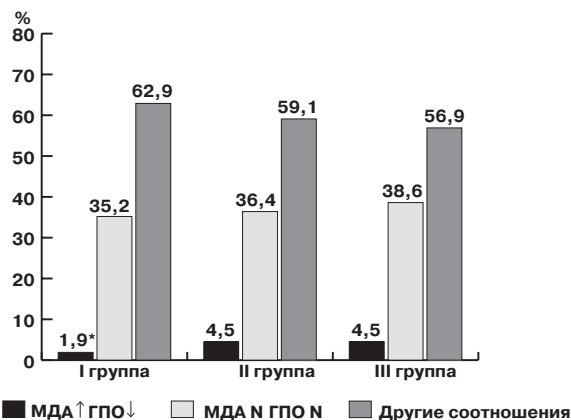


Рис. 1. Удельный вес больных с различным уровнем МДА и ГПО

Структура факторной модели взаимоотношений ПОЛ–АОЗ со стероидными гормонами и простагландинами

Факторы	Информативность фактора, %	Название переменных	Факторные нагрузки
Ф1	30,1	ГПО	0,83
		T	0,79
		E ₂	-0,75
		E ₃ /E ₂	0,84
Ф2	18,7	E ₃	0,77
		T/E ₂	-0,85
		ПГF _{2α}	0,42
		E ₂	0,46
Ф3	18,1	МДА	0,95
		ПГЕ ₂	0,85
		E ₃	0,32
Ф4	14,1	ГПО	0,38
		ПГF _{2α}	0,73
		K	-0,86

тативного звена АОЗ (витамина E). У пациенток с рецидивирующим течением кровотечения это угнетение регистрировалось на фоне интенсификации процессов ПОЛ. Индивидуальный анализ выявил разнонаправленность изменений в системе ПОЛ–АОЗ у большинства девочек-подростков с АМК и свидетельствовал как об усилении, так и об угнетении про- и антиоксидантных процессов. У больных с впервые возникшими кровотечениями и их рецидивом чаще регистрировалось увеличение уровня МДА, а при ремиттирующих кровотечениях – его снижение. У каждой четвертой пациентки с АМК независимо от характера кровотечения активность ГПО увеличивалась, почти у половины больных снижался уровень витамина E и более чем у трети – витамин A. Выявленные изменения свидетельствуют о нарушении окислительно-восстановительных процессов в организме девочек-подростков с АМК ПП и могут рассматриваться как один из этапов формирования данной патологии или непосредственно предшествующего ей состояния дезадаптации.

Известно, что интенсивность образования простагландинов (ПГ) изменяется в зависимости от наличия про- и антиоксидантов [3, 4, 18–20]. Доказано, что свободнорадикальный окислительный гомеостаз клетки находится во взаимосвязи с синтезом ПГ [21, 22]. Установлено, что ПГЕ₂ обладает антиоксидантным эффектом, а прогрессивное нарастание уровня ПГF_{2b} наблюдается при образовании агрессивных гидроксильных радикалов [19, 21–23]. В литературе также имеются сведения об участии процессов ПОЛ в синтезе стероидных гормонов [7, 24, 25].

В связи с изложенным выше, следующим этапом нашей работы явилось изучение возможных взаимосвязей показателей ПОЛ, АОЗ, ПГ и стероидных гормонов. Методом факторного анализа выделены интегральные составляющие их взаимодействия. Построена факторная модель, состоящая из четырех факторов, которые описывают 81% вариабельности исходных данных. Структура факторной модели представлена в табл. 2.

Первый главный фактор (Ф1), описывающий 30,1% вариабельности исходных данных, является отражением тесной взаимосвязи ГПО с половыми стероидами, их соотношениями и может свидетельствовать о влиянии половых стероидных гормонов на продукцию ГПО, что согласуется с данными литературы [25].

Второй фактор (Ф2) описывает 18,7% вариабельности переменных и по смыслу вошедших в него составляющих характеризует взаимосвязь стероидных гормонов, их соотно-

шений и ПГF_{2α}. Он иллюстрирует общеизвестный факт связи женских половых гормонов и ПГF_{2α} [20].

Третий фактор (Ф3) описывает 18,1% вариабельности переменных и отображает взаимосвязь МДА с ПГЕ₂ и эстриолом (E₃). Основной вклад в него вносит ПГЕ₂ с факторной нагрузкой 0,85. Анализ дисперсии собственных значений в координатах факторного пространства выявил статистически значимые различия между группами. Самые низкие средние значения Ф3 у пациенток II группы, а самые высокие – у больных I группы (рис. 2).

Четвертый фактор (Ф4) описывает 14,1% вариабельности переменных и дает нам дополнительную информацию о связи ГПО с ПГF_{2α} и стероидными гормонами (K).

Представленный математический анализ позволяет доказать влияние стероидных гормонов и ПГ на уровень ПОЛ и АОЗ у девочек-подростков с АМК.

Известно, что реакция ПОЛ и факторы АОЗ связаны между собой и образуют своеобразную функциональную систему ПОЛ–АОЗ, основной задачей которой является сохранение гомеостаза клетки. Поэтому нарушения равновесия этой системы, ее разбалансировка приводят к расстройствам компенсаторно-адаптивных реакций и развитию патологии. Полученные нами данные показали, что у больных с АМК ПП скорость ПОЛ и показатели АОЗ изменяются в зависимости от эстрогенной насыщенности организма, уровня тестостерона, кортизола и продукции ПГ.

С целью усовершенствования лечебной тактики девочек-подростки с АМК требуют индивидуально-комплексно-

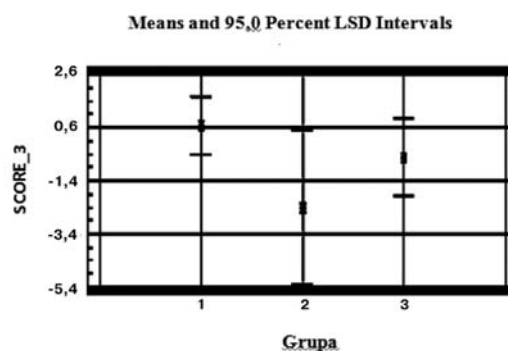


Рис. 2. Средние значения показателей Ф3 в зависимости от ИМТ

го подхода к назначению антиоксидантных витаминов, учитывая дисбаланс активности ПОЛ и системы АОЗ.

ВЫВОДЫ

1. У больных с аномальными маточными кровотечениями (АМК) имеют место нарушения в функционировании системы перекисного окисления липидов – антиоксидантной защиты (ПОЛ–АОЗ). Они носят разнонаправленный характер и свидетельствуют как об усилении, так и угнетении процессов ПОЛ и АОЗ.

2. У абсолютного большинства обследованных снижался уровень витамина Е и более чем у трети – витамина А. У больных с впервые возникшими кровотечениями и их рецидивом чаще регистрировалось увеличение уровня малонового диальдегида, а при ремиттирующих кровотечениях – его снижение. У каждой четвертой пациентки с АМК независи-

мо от характера кровотечения активность глутатионпероксидазы (ГПО) увеличивалась.

3. Снижение интенсивности ПОЛ и АОЗ характерны для пациенток с ремиттирующими кровотечениями.

4. Построенная факторная модель показывает связь изменений ПОЛ–АОЗ, возникающих у подростков с АМК, с четырьмя разными факторами. Нарушения, которые описывают Ф1 и Ф4, связывают интенсивность выработки ГПО с уровнем стероидных гормонов и ПГФ_{2α}. Изменения ПОЛ, которые описывает Ф3, зависят от клинического варианта АМК, и самые низкие его значения отмечаются у пациенток с ремиттирующими кровотечениями.

5. Полученные данные могут использоваться при разработке патогенетической терапии путем применения витаминов – антиоксидантов.

Особливості перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту при аномальних маткових кровотечах пубертатного періоду В.О. Диннік, Д.А. Кашкалда

У результаті проведеного дослідження встановлено, що у дівчат-підлітків із аномальними матковими кровотечами (АМК) спостерігаються порушення у функціонуванні системи перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) та антиоксидантного захисту (АОЗ). У абсолютної більшості обстежених знижувався рівень вітаміну Е і більш ніж у третини – вітаміну А. У хворих із уперше виниклими кровотечами та їхнім рецидивом частіше реєструвалося збільшення рівня малонового диальдегіду, а при реміттивних кровотечах – його зниження. У кожній четвертій пацієнтки з АМК незалежно від характеру кровотечі активність глутатионпероксидази збільшувалася. Побудована факторна модель свідчить про вплив стероїдних гормонів і простагландинів на інтенсивність процесів ПОЛ і АОЗ у дівчат-підлітків з АМК.

Ключові слова: аномальні маткові кровотечі, перекисне окиснення ліпідів, антиоксидантна система, гормони, простагландини, пубертатний вік.

Lipid peroxidation and antioxidant defense features at abnormal uterine bleeding of puberty V.O. Dynnik, D.A. Kashkald

As a result of the study the authors have revealed disorders in the function of the system of lipid peroxidation (LPO) and antioxidant defense (AOD) in adolescent girls with abnormal uterine bleeding (AUB). Vitamin E level decrease in an absolute majority of the examined girls and a reduced vitamin A level in one third of the girls were observed in our study. An increased level of malon dialdehyde has been registered more often in patients with a new-onset bleeding or its recurrence, while its decreased level has been revealed in remittent bleeding. In every fourth patient with AUB, regardless of the nature of bleeding, an increased glutathione peroxidase activity has been established. The constructed factor model shows the impact of steroid hormones and prostaglandins on the intensity of the LPO and AOD processes in adolescent girls with AUB.

Key words: abnormal uterine bleeding, lipid peroxidation, antioxidant system, hormones, prostaglandins, pubertal age.

Сведения об авторах

Динник Виктория Александровна – ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМНУ», 61153, г. Харьков, пр-т 50-летия ВЛКСМ, 52-А; тел.: (0572) 62-71-70. E-mail: viktorija-dynnik@yandex.ua

Кашкалда Дина Андреевна – ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМНУ», адрес: 61153, г. Харьков, пр-т 50-летия ВЛКСМ, 52-А. E-mail: iozdp@iozdp.org.ua

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Чеснокова Н.П. Молекулярно-клеточные механизмы индукции свободнорадикального окисления в условиях патологии / Н.П. Чеснокова, Е.В. Понукалина, М.Н. Бизенкова // Современные проблемы науки и образования. – 2006. – № 6. – С. 21–26.
- Oxidative stress and anti-oxidative defense in schoolchildren residing in a petrochemical industry environment / A. Vujovic, J. Kotur-Stevuljevic, D. Kornic [et al.] // Indian Pediatr. – 2010. – Vol. 47, N 3. – P. 233–239.
- Балаболкин М.И. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений диабета / М.И. Балаболкин, Е.М. Клебанов // Проблемы эндокринологии. – 2000. – № 6. – С. 29–34.
- Подплетняя Е.А. Антиоксидантный механизм реализации фармакологи-

- ческих эффектов нестероидных противовоспалительных средств / Е.А. Подплетняя, В.И. Мамчур // Журн. Академії медичних наук України. – 2004. – Т. 10, № 2. – С. 301–312.
- Литвин Б.С. Влияние комплексной медикаментозной терапии на окислительный гомеостаз у детей с вегетативными дисфункциями / Б.С. Литвин // Педиатрия, акушерство та гинекологія. – 2007. – № 2. – С. 16–18.
- Перекисное окисление липидов при неврологической патологии у детей / Е.М. Васильева, М.И. Баканов, А.Е. Поддубная, Т.А. Шор // Клиническая лабораторная диагностика. – 2005. – № 2. – С. 8–12.
- Терещенко А.И. Состояние процессов перекисного окисления липидов и системы антиоксидантной защиты у девочек пубертатного возраста, рож-

- денных от облученных отцов / А.И. Терещенко, Д.А. Кашкалда // Вісн. Харк. ун-ту. – 2004. – № 617. – С. 60–62.
- Гіпоксія і стан перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи захисту у дітей, народжених від матерів із екстрагенітальними захворюваннями / Г.Ф. Медведенко, Т.К. Знаменська, О.І. Жданович, Л.І. Шевченко та [ін.] // Лікарська справа. – 2000. – № 6. – С. 54–57.
- Показатели антиоксидантного статуса в проблеме донозологической диагностики / Т.В. Юдина, В.Н. Ракитский, М.В. Егорова и [др.] // Современные проблемы токсикологии. – 2002. – № 3. – С. 61–62.
- Особливості оксидантно-прооксидантного балансу та енергетичного метаболізму у здорових дітей молодшого шкільного віку / А.В. Костенко,

- К.В. Несвітайлова, Л.В. Квашніна, В.В. Матвійчук // Современная педиатрия. – 2007. – № 4 (17). – С. 148–152.
- Comhair S.A. The regulation and role of extracellular glutathione peroxidase / S.A. Comhair, S.C. Erzurum // Antioxid. Redox Signal. – 2005. – Vol. 7. – P. 72–79.
- Бессонова Л.О. Роль системы глутатиона в антиоксидантной защите при сочетанной патологии гипоксического генеза / Л.О. Бессонова, Н.В. Верлан, Л.С. Колесниченко // Сибирский медицинский журнал. – 2008. – № 6. – С. 19–21.
- Овсянникова Л.М. Антиоксидантные препараты: проблема выбора / Л.М. Овсянникова, Е.В. Носач // Doctor. – 2003. – № 1. – С. 74–76.
- Суханова Г.А. Биохимия клетки /

- Г.А. Суханова, В.Ю. Серебров. – Томск: Чародей, 2000. – С. 91–142.
15. Коробейников Э.Н. Модификация определения продуктов перекисного окисления липидов в реакции с тиобарбитуровой кислотой / Э.Н. Коробейников // Лаб. дело. – 1989. – № 7. – С. 8–10.
16. Mills G.C. The purification and properties of glutathion peroxidase of erythrocytes / G.C. Mills // J. Biol. Chem. – 1959. – Vol. 234, N 3. – P. 502–506.
17. Методика выполнения измерений массовой концентрации витаминов А и Е в сыворотке крови / под ред. А.И. Карпищенко // Медицинские лабораторные технологии. – СПб., 1999. – С. 29–31.
18. Isoprostanes as a biomarkers of lipid peroxidation in humans physiology, pharmacology and clinical implications / J.L. Cracowski, T. Durand, G. Bessard // Trends in Pharmacol. Sci. – 2002. – Т. 23, N 8. – P. 360–366.
19. Antioxidant effect of prostaglandin E2 in the liver alcoholic steatosis / A.N. Maltsev, O.I. Leve, V.V. Sadovnichii, V.U. Bucu // Exp. Clin. Pharmacol. – 2001. – Vol. 64, N 3. – P. 61–63.
20. Стан системи простагландинів у дівчат із пубертатними матковими кровотечами. Проблеми ендокринної патології / В.О. Диннік, Д.А. Кашкалда, А.В. Голобородько, О.В. Фомина. – 2006. – № 1. – С. 13–17.
21. Decreased superoxide dismutase expression and increased concentrations of lipid peroxide and prostaglandin F (2 alpha) in the decidua of failed pregnancy / N. Sugino, M. Nakata, S. Kashida [et al.] // Mol. Hum. Reprod. – 2000. – Vol. 6. – P. 642–647.
22. Prostaglandin E2 rescues cortical neurons from amyloid beta protein-induced apoptosis / T. Yonamine, Y. Aniya, T. Yokomakura [et al.] // Brain. Res. – 2003. – Vol. 959, N 2. – P. 328–335.
23. Neuroprotective effect of prostaglandin E2 or cAMP against microglial and neuronal free radical mediated toxicity associated with inflammation / E.J. Kim, K.J. Kwon, J.Y. Park [et al.] // J. Neurosci. Res. – 2002. – Vol. 70, N 1. – P. 97–107.
24. Гормональний статус і система перекисного окислення ліпідів при різних формах алергічного діабезу / О.А. Світайло, Г.Д. Дорофєєва, В.М. Єльський, С.В. Зяблінцев // Журн. Академії медичних наук України. – 2000. – Т. 6, № 1. – С. 154–158.
25. Кашкалда Д.А. Состояние системы прооксиданты-антиоксиданты при нарушении менструальной функции в подростковом возрасте / Д.А. Кашкалда // Нейрогормональная регуляция функции жіночої репродуктивної системи у періоді її становлення в нормі та при патології: матеріали симпозиуму. – Х., 2001. – С. 87–94.

Статья поступила в редакцию 18.12.2014

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ТЕРПЕНИЕ ЛОПНУЛО: ПЕДИАТРЫ ОТКАЗЫВАЮТСЯ ЛЕЧИТЬ НЕПРИВИТЫХ ДЕТЕЙ

На фоне одной из крупнейших за последние десятилетия вспышек кори в штате Калифорния все больше детских врачей отказывают в приеме пациентам, которые в свое время не были вакцинированы из-за страха их родителей перед возможными побочными эффектами.

В американском штате Калифорния (California) зарегистрирована крупнейшая за последние 15 лет вспышка кори, причиной которой стал знаменитый парк развлечений Диснейленд в городе Анахайме (Anaheim).

С минувшего месяца зарегистрировано более 100 случаев кори, а врачи оценивают число детей, которые потенциально могли быть инфицированы вирусом кори, занесенным в Диснейленд большим мальчиком, в 1 000 человек.

Корь, которую многие люди считают «несерьезной» детской

болезнью на самом деле опасна – каждый год во всем мире от нее погибает более 150 000 детей в возрасте до 5 лет.

Однако в арсенале врачей дано есть эффективная прививка против кори, которая обычно входит в состав комбинированного препарата, содержащего вакцину против кори, эпидемического паротита («свинки») и краснухи.

Тем не менее, десятки тысяч американцев отказывают прививать своих детей, опасаясь, что вакцинация может вызвать тяжелые побочные эффекты – в первую очередь аутизм.

Такое невежество вызывает острое неприятие со стороны многих педиатров, считающих совершенно неприемлемым подвергать детей смертельной опасности, которая является практически на 100% предотвратимой с помощью вакцинации.

По этой причине сейчас многие детские врачи в штате Калифорния повесили на дверях своих кабинетов таблички, извещающие родителей, что прием непривитых детей не проводится.

Такие медики объясняют свой поступок тем, что не хотя нести ответственность за смерть ребенка, которую вполне можно было бы предотвратить.

Этот демарш вызвал бурную дискуссию как в медицинской среде, так и среди родителей невакцинированных детей относительно его этичности.

С одной стороны, согласно законам штата родители имеют право отказаться от иммунизации ребенка, с другой, врач может рекомендовать родителям непривитых детей обратиться к другому специалисту.

Источник: www.health-ua.org

Клинико-анамнестические особенности и гормональный статус при рецидивирующих пубертатных маточных кровотечениях

С.А. Левенец, О.Г. Верхошанова, С.В. Новохатская

ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН Украины», г. Харьков

Нерегулярный менструальный цикл – фактор риска нарушений репродуктивного здоровья. Проведено сравнение клинико-гормональных показателей девочек с рецидивирующими пубертатными маточными кровотечениями, возникшими на первом году после менархе и в более отдаленный период. Оценена эффективность гормональной и негормональной терапии больных.

Ключевые слова: девочки-подростки, рецидивирующее пубертатное маточное кровотечение, менструальная функция.

Менструальная функция – важнейшая функция женского организма, расстройство которой у подростков является фактором высокого риска нарушений репродуктивного здоровья в будущем. Одним из нарушений менструальной функции (НМФ) являются пубертатные маточные кровотечения (ПМК). Их частота за последние годы постоянно повышается. Проблемам ПМК в мировой практике уделяется достаточно внимания [2, 6, 8, 10, 11], однако они все еще далеки от своего разрешения.

До настоящего времени не существует официальной общепринятой классификации ПМК. При наблюдении за девочками с ПМК на протяжении многих лет нами было отмечено, что в последние годы участились случаи прерывистых необильных кровянистых выделений из половых путей продолжительностью до 1 мес и даже больше. Такое состояние мы обозначили как рецидивирующее ПМК (ремПМК). Впервые упоминание о таком варианте ПМК приведено в работах сотрудника нашего института д-ра мед. наук В.А. Дынник [2].

Цель исследования: сравнение клинико-гормональных показателей девочек с ремПМК, возникших на первом году после менархе и в более отдаленный период.

В задачи исследования входила оценка клинических особенностей, перинатального анамнеза, факторов риска рецидивирования ремПМК, гормонального статуса больных, а также оценка эффективности гормональной и негормональной терапии пациенток с ремПМК.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для реализации поставленной цели было обследовано 670 девочек, которые находились в клинике института за последние 5 лет по поводу маточных кровотечений, из них ремПМК диагностированы у 152 пациенток (22,7%). Проанализированы анамнестические данные относительно течения беременности и родов у матери, изучена наследственность, особенности становления менструальной функции у девочек до поступления в стационар, длительность кровотечения, оценены физическое и половое развитие, проведено ультразвуковое исследование органов малого таза (УЗИ ОМТ), исследован уровень гонадотропных, половых гормонов и пролактина в сыворотке крови иммуноферментным методом. Контрольную группу составили 102 девочки в возрасте 11–16 лет с регулярным менструальным циклом. Для

оценки достоверности различий в сравниваемых группах всех анализированных показателей использовали критерии Стьюдента (t), Вилкоксона–Манна–Уитни (φ) и χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

РемПМК в два раза чаще наблюдается среди больных, у которых ПМК возникло на первом году после менархе (I группа), чем в более отдаленный период (II группа) (рис. 1).

У 35,5% девочек I группы кровотечение появилось с менархе, у 6,5% его появлению предшествовал регулярный менструальный цикл в течение 7–10 мес, у 30% – олигоменорея (ОМ) и у 12,9% – гиперменструальный синдром (гиперполименорея, пройоменорея). Во II группе до появления ремПМК у 30% подростков в течение 1–3 лет сохранялся регулярный менструальный цикл, у остальных НМФ наблюдались с первого года становления менструальной функции, чаще по типу ОМ (50,0%) и у 20% – гиперменструального синдрома. То есть, ОМ с первого года после менархе является прогностически неблагоприятным фактором относительно возникновения в дальнейшем ремПМК.

У обратившихся в первый год после менархе продолжительность кровотечения составила $21,0 \pm 1,8$ дня, при возникновении ремПМК через год и позже после менархе – почти на 10 дней больше – $30,1 \pm 2,0$ дня ($p < 0,02$). Девочки с ремПМК чаще, чем в контрольной группе, имели отягощенный перинатальный анамнез. Наиболее часто (38,7%) регистрировалась угроза прерывания беременности у матери. Причем, это отмечалось в 2,5 раза чаще в I группе, чем во II группе и контроле ($P\varphi < 0,03$). В обеих группах с одинаковой частотой, превышающей контрольные данные в 3,5 раза, девочки имели отягощенную наследственность относительно нарушений функции репродуктивной системы у матери (рис. 2).

Установлено, что раннее менархе (до 11 лет) среди всех больных с ПМК наблюдается в 2,5 раза чаще, чем в популяции. При анализе частоты этого фактора риска среди наших пациенток установлено, что его частота в I группе не отличалась от контроля во II группе и превышает популяционную почти в 8 раз (15,8% против 2% в популяции; $p < 0,01$). Полученные результаты согласуются с установленным нами ранее фактом отсроченного появления НМФ при раннем появлении первой менструации [4].

Впервые возникшие ПМК у трети подростков в дальнейшем рецидивируют, но при ремПМК рецидивирование кровотечения наблюдается в 2 раза реже, чем при не рецидивирующих кровотечениях.

Факторами риска рецидивирования ремПМК являются избыточная масса тела или ожирение, которые не характерны вообще для ПМК, и осложненное течение перинатального периода, наблюдающееся в два раза чаще, чем при типичной форме кровотечения (71,2% и 35,2% соответственно; $P\varphi < 0,001$).

При исследовании гормонального статуса установлено, что 52,6% подростков с ремПМК имеют дисгонадотропинемию (дисГТ разнонаправленные изменения уровня крови ЛГ и ФСГ). Однако характер дисГТ в I и II группах диаметрально противоположный: для больных с ремПМК с первого года после менархе характерно снижение уровня ЛГ – в то время, как при появлении ремПМК в более отдаленные сроки – его повышение, при нормальных показателях ФСГ.

У половины подростков обеих групп (48,8%) ремПМК возникает на фоне нормоэстрогенемии, но у больных I группы в 2 раза чаще, чем во II группе отмечается выявляется гипозстрогенемия ($P < 0,03$), а во II группе – гиперэстрогенемия.

В литературе представлено большое число работ, посвященных лечению девочек с ПМК и профилактики их рецидивов. В большинстве сообщений обсуждаются вопросы гормонотерапии при кровотечениях [1, 5, 7–9]. Альтернативой гормонотерапии является комплексная негормональная терапия [3, 8].

Лечение всех находившихся в отделении больных начали с использования негормональных комплексов, включающих в себя утеротонические, антифибринолитические фитопрепараты, витаминотерапию, средства, улучшающие микроциркуляцию в органах малого таза, физиотерапевтические процедуры. Оценка эффективности лечения показала, что гемостаз достигался на 4–10-й день (в среднем через $7,0 \pm 0,4$ дня) более чем в полтора раза чаще у больных I группы, чем во II группе (рис. 3).

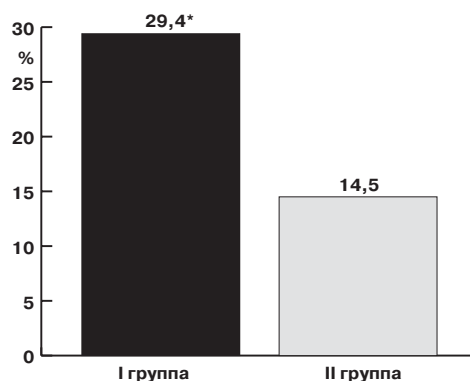
При отсутствии в течение 10 дней положительных результатов негормонального лечения назначали гормональные препараты (однофазные КОК). Гемостаз наступал через 2–5 дней от начала их использования (в среднем через $2,7 \pm 0,3$ дня).

При оценке эффективности негормонального лечения с учетом гормональных показателей установлено, что при гиперэстрогенных типах ремПМК в большинстве случаев (83,3%) гемостаз достигался только при использовании гормональных препаратов. При гипозстрогенной достаточно эффективной была негормональная терапия.

Регулярный менструальный цикл через 1 год после окончания лечения ремПМК установился только у трети девочек, еще у 16,7% менструации стали регулярными, но обильными и длительными (гиперменорея) или с укороченным циклом (20–22 дня). У 20,8% после ремПМК возникала ОМ и у 25% через 1–2 года кровотечение рецидивировало.

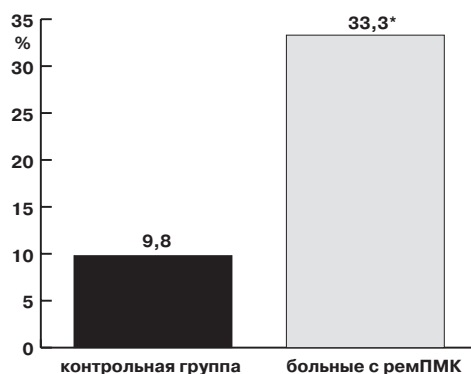
ВЫВОДЫ

Таким образом, установлено, что ремПМК составляют 22,7% из всех видов кровотечений. В подростковом возрасте прогностически неблагоприятным фактором относительно возникновения ремПМК является ОМ с первого года после менархе. Факторами риска рецидивирования рецидивирующих пубертатных маточных кровотечений являются осложненное течение перинатального периода и избыточная масса тела. Эффективность негормональной терапии для достижения гемостаза у девочек, у которых ремПМК возникло на первом году менструальной функции в 1,5 раза выше по сравнению с пациентками, у которых такой вид кровотечения впервые возник через год и более после менархе. При этом негормональные методы лечения наиболее эффективны при гипозстрогенной форме ремПМК в первый год после менархе. Использование гормональных средств для достижения гемостаза следует начинать с момента первого обращения подростка за медицинской помощью при гиперэстрогенном типе кровотечения, а также при общей продолжительности скудных кровянистых выделений из половых путей в течение 1,5 мес.



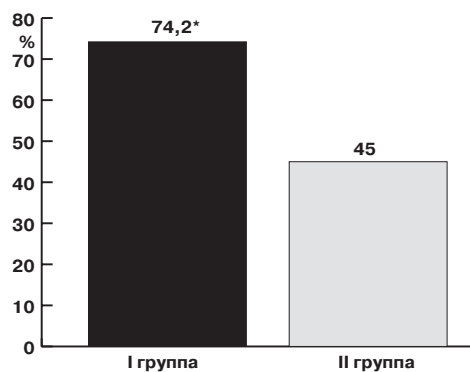
Примечание: * – $P < 0,01$.

Рис. 1. Частота ремПМК, появившегося на первом году после менархе (I группа) и в более отдаленный период (II группа)



Примечание: * – $P < 0,001$.

Рис. 2. Частота отягощенной наследственности относительно нарушений функции репродуктивной системы у матери



Примечание: * – $P < 0,02$.

Рис. 3. Эффективность негормонального гемостаза у девочек с ремПМК, возникших в разные сроки после менархе

В отдаленном анамнезе у каждой 4-й девочки возникают рецидивы кровотечения, у каждой 5-й – ОМ. Регулярный 26–32-дневный менструальный цикл с умеренной кровопотерей устанавливается только у трети девушек, у 20% наблюдается гиперменорея или антепонирующий менструальный цикл.

Клініко-анамнестичні особливості та гормональний статус при реміттивних пубертатних маткових кровотечах
С.О. Левенець, О.Г. Верхошанова, С.В. Новохатська

Нерегулярний менструальний цикл – фактор ризику порушень репродуктивного здоров'я. Проведено порівняння клініко-гормональних показників дівчаток з реміттивними пубертатними матковими кровотечами, що виникли на першому році після менархе і в більш віддалений період. Оцінювали ефективність гормональної та негормональної терапії хворих.

Ключові слова: *дівчата-підлітки, реміттивальні пубертатні маткові кровотечі, менструальна функція.*

Clinico-anamnestic features and hormonal status in girls with remittent abnormal uterine bleeding
S.O. Levenets, O.G. Verkhoshanova, S.V. Novokhatskaya

Menstrual function disorder is one of the risk factors for the development of reproductive health pathology. A comparative study of clinical and hormonal characters was carried out in adolescent girls with remittent abnormal uterine bleeding, occurring within a year after menarche and in a more remote period of time. Estimation of the effectiveness of hormonal and nonhormonal therapy was performed in our patients.

Key words: *adolescent girls, remittent abnormal uterine bleeding, menstrual function.*

Сведения об авторах

Левенець Софія Александровна – ГУ «Інститут охорони здоров'я дітей і підлітків Національної академії медичних наук України», 61153, г. Харків, пр. 50-ліття ВЛКСМ, 52-А; тел.: (0572) 62-41-27. E-mail: salevenets@mail.ru

Верхошанова Оксана Георгієвна – ГУ «Інститут охорони здоров'я дітей і підлітків Національної академії медичних наук України», 61153, г. Харків, пр. 50-ліття ВЛКСМ, 52-А; тел.: (0572) 62-41-27. E-mail: salevenets@mail.ru

Новохатська Светлана Владимировна – ГУ «Інститут охорони здоров'я дітей і підлітків Національної академії медичних наук України», 61153, г. Харків, пр. 50-ліття ВЛКСМ, 52-А; тел.: (0572) 62-41-27

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дебольская А.И. Оптимизация алгоритма ведения девочек-подростков с рецидивирующими маточными кровотечениями: Автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.00.01 «Акушерство та гінекологія» / А.И. Дебольская. – М., 2009. – 23 с.
2. Диннік В.О. Пубертатні маткові кровотечі: клініка, патогенез, лікування, прогноз: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.00.01 «Акушерство та гінекологія» / В.О. Диннік. – К., 2010. – 40 с.
3. Левенець С.А. Нарушения менструальной функции у девочек-подростков / С.А. Левенець, В.А. Дынник, Т.А. Начетова. – Харьков: Точка, 2012. – 196 с.
4. Ранне менархе – фактор ризику розладів менструальної функції у дівчат-підлітків / С.О. Левенець, В.О. Диннік, Л.Ф. Кулікова, О.Г. Верхошанова // Педіатрія, акушерство і гінекологія. – 2005. – № 2. – С. 97–99.
5. Сальникова И.А. Особенности применения дидрогестерона с целью регуляции менструального цикла после остановки маточного кровотечения в пубертатном периоде / И.А. Сальникова, Е.В. Уварова // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2012. – № 2. – С. 42–51.
6. Уварова Е.В. Аномальные маточные кровотечения пубертатного периода / Е.В. Уварова // репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2013. – № 3. – С. 73–87.
7. Хурасева А.Б. Дифференцированный подход к профилактике рецидивов маточных кровотечений пубертатного периода / А.Б. Хурасева // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2011. – № 2. – С. 46–54.
8. Яковлева Э.Б. Пубертатные маточные кровотечения: основные принципы ведения и профилактики рецидивов / Э.Б. Яковлева, М.Ю. Сергиенко, Л.В. Желтоноженко // Здоровье женщины. – К.: Эксперт ЛТД, 2010. – № 10. – С. 105–108.
9. Quint E.H. The conservative management of abnormal bleeding in teenagers with developmental disabilities / Quint E.H. // J. Pediatr. Adolesc. Gynecol. – 2003. – Vol. 16, N 1. – P. 54–56.
10. Slap G.B. Menstrual disorders in adolescence / G.B. Slap // Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2003. – Vol. 17, N 1. – P. 75–93.
11. Strickland J.L. Abnormal uterine bleeding in adolescents / J.L. Strickland, J.W. Wall // Obstet. Gynecol. Clin. North Am. – 2003. – Vol. 30, N 2. – P. 321–335.

Статья поступила в редакцию 18.12.2014

Новий погляд на запальні захворювання статевих органів, спричинені *C.trachomatis*

М.О. Щербак

ДУ «Інститут урології НАМН України», м. Київ

Представлено літературний огляд джерел стосовно поширеності, передумов виникнення, діагностики та лікування хронічних запальних захворювань органів малого таза (ХЗЗОМТ), спричинених хламідіями. Запальні захворювання статевих органів залишаються актуальною проблемою в умовах сьогодення. ХЗЗОМТ характеризуються латентним перебігом, малою кількістю або ж взагалі відсутністю виражених клінічних ознак, складністю лабораторної діагностики, що призводить до їхнього розвитку та збільшення в популяції населення. Несвоєчасне розпочате або недостатньо раціональне лікування спричинює хронізацію процесу. У статті представлено узагальнені відомості про ХЗЗОМТ хламідійної етіології, нові методи діагностики та огляд світових рекомендацій з приводу діагностики, лікування та профілактики даної патології.

Ключові слова: запальні захворювання статевих органів, спричинені *C.trachomatis*, *Chlamydia trachomatis*, репродуктивне здоров'я.

Проблема профілактики, своєчасної діагностики, адекватного та ефективного лікування хронічних запальних захворювань органів малого таза (ХЗЗОМТ) залишається актуальною в умовах сьогодення. Саме ХЗЗОМТ посідають провідне місце в структурі гінекологічної патології (60–80%) та є однією з найбільш поширених причин звернення жінок за спеціалізованою гінекологічною допомогою. Крім того, вони спричиняють низку порушень репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку та загрожують зміні демографічних показників у багатьох країнах світу.

Щорічно в світі реєструють понад 250 млн нових випадків захворювань статевих органів, у Росії цей показник складає щорічно 1 млн випадків, 30% жінок із ХЗЗОМТ потребують стаціонарного лікування [1, 2].

Відповідно, в США щорічно 1,2 млн жінок звертаються за допомогою з приводу ХЗЗОМТ, причому 250 тис. в стадії загострення захворювання з формуванням у 75 тис. в подальшому трубного та перитонеального безпліддя в зв'язку з несвоєчасною (із запізненням) діагностикою даної патології [3]. У Великій Британії цей показник сягає 250 тис. щорічно та становить 60% всіх звернень до гінеколога [4].

За даними МОЗ України, частота даної патології в нашій державі залишається високою і становить понад 130,0 на 10 тис. жінок віком 18 років і старше [5].

ХЗЗОМТ поєднують широку когорту захворювань, а саме: ендометрит, сальпінгіт, сальпінгоофорит, тубооваріальний абсцес та перитоніт із субклінічним перебігом з дещо неспецифічними симптомами, які можуть мати швидкоплинний характер [6].

Серед сприятливих факторів виникнення ХЗЗОМТ виділяють: соціально-економічну нестабільність, збільшену міграцію населення, зміну статевого виховання підлітків, як наслідок зростання частоти ХЗЗОМТ, спричинених інфекціями, що передаються статевим шляхом (ІПСШ),

погіршення екологічної ситуації та вторинні імунodefіцитні стани [7, 8].

До поширення ІПСШ призводять соціальні та поведінкові фактори. За роки існування незалежної України відбулося зниження віку початку статевого життя і одночасне підвищення віку вступу в шлюб, у результаті чого збільшується період, протягом якого молоді люди більш схильні до чисельних статевих зв'язків. Зміна сексуальної поведінки, урбанізація, збільшення міграції є факторами, що сприяють зросту захворюваності на окремі ІПСШ в Україні [13].

World Health Organization станом на 2013 рік публікують таку статистику:

- У більше ніж 1 мільйона людей щоденно діагностують ІПСШ.
- Щороку 500 мільйонів людей інфікуються однією з 4 ІПСШ: хламідіоз, гонорея, сифіліс та трихомоніаз.
- ІПСШ підвищують ризик зараження ВІЛ в три і більше разів [14].
- ХЗЗОМТ є складним полімікробним захворюванням, яке пов'язане з висхідною інфекцією (з піхви або шийки матки) найчастіше в ролі патогенів виступають: хламідіоз або гонококи (60–75%), які потім поширюються в ендометрії, маткові труби, яєчники та суміжні структури [15].

Серед факторів ризику ХЗЗОМТ виділяють: ранній початок статевого життя, статеві стосунки з чисельними статевими партнерами, використання внутрішньоматкової контрацепції [9].

Провокувальними факторами загострення хронічного запального процесу з боку статевих органів є: менструація, зміна сексуального партнера (реінфікування), проміскуїтет, внутрішньоматкові втручання [10].

Вирішальне значення у формуванні ступеня анатомо-функціональних змін з боку органів малого таза за умови розвитку запального процесу визначають особливості імунного статусу, масивність інфікування, вірулентність мікробного агента [11].

ХЗЗОМТ є серйозним ускладненням уrogenітальних ІПСШ вважають одним з основних факторів розладу репродуктивного здоров'я населення, що нерідко призводять до безпліддя, невиношування вагітності, онкогінекологічної патології, а також внутрішньоутробного інфікування плода з можливими тяжкими наслідками і навіть вадами розвитку. Прямі репродуктивні втрати за умови невиношування вагітності щороку становлять 36–40 тис. ненароджених дітей [12].

За умови тривалого процесу ХЗЗОМТ, хламідійної та гонококової етіології у 40–50% жінок виникають чисельні репродуктивні порушення [16, 17].

Соціально-економічне значення запальних захворювань хламідійної етіології зумовлено не тільки високими показниками захворюваності, а й значним ризиком формування репродуктивної дисфункції. Так, 8–15% подружніх пар страждають на безпліддя, що, в загальній популяції складає понад 100 млн пар, неспроможних до народження бажаної дитини (ВООЗ, 2011).

Серовари, що є збудниками захворювань очей, статевих органів та дихальної системи

Серовари	Діагноз	Поширеність
A, B, Ba, C	Трахома	Азія та Африка
D-K	Захворювання очей та статевих органів: кон'юнктивіт, уретрит, цервіцит Дихальна система: пневмонія новонароджених	По всьому світу
LGV1, LGV2, LGV3	Лімфогранульома	По всьому світу

Саме хламідійна інфекція – один із чинників, з яким пов'язаний ризик формування порушень репродуктивного здоров'я.

Chlamydia trachomatis – облигатний внутрішньоклітинний паразит, що передається статевим шляхом, щороку в світі реєструється майже 100 млн нових випадків інфікування *Chlamydia trachomatis* (ВООЗ), але реальна кількість таких випадків значно більша, оскільки 70–90% первинних епізодів хламідійної інфекції нижніх відділів уrogenітального тракту у жінок мають безсимптомний перебіг і тому залишаються недиагностованими [18].

Хламідії – це облигатні внутрішньоклітинні паразити, розміром 250–300 нм і за первинної інфекції вражають клітини основних бар'єрних систем організму. Вони мають РНК, ДНК, клітинну стінку і рибосоми, подібні рибосомам до грамнегативних бактерій, тому їх класифікують як бактерії. Раніше їх називали «гальпрівіями», «бедсоніями», «міягаванеллами», з початку 1980 року відповідно до рішення Міжнародної асоціації Мікробіологічного Товариства (МАМТ), ці мікроорганізми отримали родову назву «*Chlamydia*».

Збудником хламідійних інфекцій є сімейство Chlamydiaceae, виду *chlamydia*. У межах цього виду було виділено 4 підвиду хламідій: *S.trachomatis*, *S.psittaci*, *S.pneumoniae* *S.pecorum*. Серед *S.trachomatis* виділяють три біовари та 15 класичних сероварів, які розрізняються за основними білками зовнішньої мембрани: збудники трахоми – A, B, Ba, C; збудники уrogenітального хламідіозу – D, E, F, G, H, I, J, K і велика група венеричної лімфогранульоми – L1, L2, L3. *Chl.trachomatis* поєднує також декілька додаткових сероварів та генетичних варіантів цієї бактерії [19].

Хламідіям властиві дві форми існування мікроорганізмів: елементарне (ЕТ) та ретикулярне (РТ) тілця. ЕТ (розміром близько 300 нм) – високоінфекційні транспортні форми, адаптовані до виживання у позаклітинному середовищі, не піддаються дії антибіотиків, при забарвленні за Гімзою набувають рожево-фіолетового відтінку. Вони оточені оболонкою, яка представлена жорсткими тришаровими структурами, аналогічними клітинним стінкам грамнегативних бактерій, містять нуклеоїд та протопласт, що забезпечує витривалість до факторів зовнішнього середовища при потраплянні від клітини до клітини [20]. Розмір ініціальних (ретикулярних) тілець – 800–1200 нм, вони мало інфекційні і є внутрішньоклітинними репродуктивними формами, що забарвлюються за Гімзою в блакитний колір. Клітинна оболонка ініціальних тілець тонша і ніжніша, ніж ЕТ, і тісніше прилягає до клітинної мембрани. Саме цей факт має важливе значення, оскільки дозволяє здійснюватися дифузії матеріалу включень, що розвиваються [21]. ЕТ мають більшу електронну щільність, ніж ядерний матеріал, а також фібрилярний нуклеоїд. Проміжні тілця – проміжна стадія між ЕТ і РТ [20]. Форми їх досягають розмірів 500–1000 нм, інколи в діаметрі 2–3 мкм, діляться бінарно або способом

внутрішньої фрагментації. Життєвий цикл хламідій в оптимальних умовах росту в еукаріотичних клітинах складає 17–40 год [22].

Саме ЕТ, потрапляючи в епітеліальну клітину, утворюють колонію РТ (включення), які, використовуючи енергетичні ресурси клітини господаря, розмножуються, переходячи спочатку в так звані проміжні тілця, а потім в нові ЕТ, які виходять із зруйнованої клітини в міжклітинний простір і ушкоджують нові клітини. Весь цикл розвитку продовжується 48–72 год і за одну фазу розвитку утворюється 200–1000 нових ЕТ. Перший ступінь інфекційного процесу – прикріплення метаболічно неактивного, але інфекційного ЕТ до клітини господаря. Зазвичай, це циліндричний або кубічний епітелій (кон'юнктива, сечівник, ендометрій, маткові труби, слизова оболонка прямої кишки). Після прикріплення відбувається фагоцитоз ЕТ, їм же й індукований. Усередині клітини перебуває ЕТ в цитоплазмі вакуолі – фагосомі, де хламідії залишаються весь цикл розвитку, а поверхневі антигени мікроба інгібують розпад і лізис фагосоми. Можливо, це одна з причин хронізації інфекції. Далі ЕТ перетворюється на РТ, вже метаболічно активне і здатне до ділення. РТ неінфекційне і не може вижити поза клітиною. РТ діляться протягом 8–24 год, перетворюючись на нові ЕТ. Надалі, через 48–72 год клітина руйнується і ЕТ потрапляє в зовнішнє середовище. З цього починається новий цикл розмноження хламідії, який триває близько 48 год.

За морфологічними характеристиками хламідія нагадує вірус тим, що є повністю внутрішньоклітинною бактерією, а саме – залежить від живильних речовин і енергії клітин господаря, та не синтезує АТФ, залишаючись енергетичним паразитом [23].

Якщо розпочатий процес клітинного ділення РТ хламідій припиняється, то таке явище визначають як персистенцію збудника. У цьому стані хламідії можуть існувати в організмі невизначено довго, ніяк клінічно себе не проявляючи, але і не зникаючи остаточно [24].

До мікробіологічних властивостей *Chlamydia trachomatis* можна віднести:

- внутрішньоклітинне паразитування – об'єднує хламідії з вірусами, при цьому хламідії нездатні синтезувати АТФ та повністю залежать від енергетичних ресурсів клітини хазяїна, тобто в процесі паразитування повністю руйнують клітин;
- хламідії мають клітинну оболонку, що єднає хламідії з бактеріями, – це дозволяє застосовувати антибіотики для лікування хламідіозу;
- *S.trachomatis* властива тропність до циліндричного епітелію органів сечової та статевої систем, кон'юнктиви ока, прямої кишки тощо [25].

Інфікування *S.trachomatis* зазвичай відбувається статевим шляхом, проте це відбувається не у всіх випадках: якщо інфікування гонореею від хворого партнера під час статевого контакту спостерігається у 3 з 4 чоловік, то хламідіозом – в 1 з 4 випадків. Жінки більш сприйнятливі до хламідіозу,

ніж чоловіки. Інкубаційний період становить від 2 тиж до 1 міс. Основний шлях інфікування – вагінальний, слід ураховувати також оральний або анальний статевий контакт. Діти можуть інфікуватися під час проходження плода через пологові шляхи матері, хворої на хламідіоз. Не виключають можливість контактно-побутового шляху поширення (встановлено збереження інфекційності хламідій на побутових предметах, зокрема на бавовняних тканинах до 2 діб за температури 18–19 °С) [8].

У групи ризику поширення ППСШ віднесено жінок віком 14–35 років, схильних до проміскуїтету, за умови ігнорування методів попередження ППСШ та мають недостатнє уявлення про свій стан здоров'я [26].

З огляду на особливості поширення збудників ППСШ, хламідії часто зустрічаються в асоціації з іншими мікроорганізмами: гонококами, трихомонадами, молікутами, кандидами та ін. [27].

Клінічні прояви уrogenітального хламідіозу досить різноманітні: від виражених ознак запального процесу органів малого таза до безсимптомного носійства, при якому хворий не відчуває жодних ознак захворювання. Виділяють захворювання нижнього відділу уrogenітального тракту (ендоцервіцит, уретрит, парауретрит, бартолініт) та висхідну інфекцію (ендометрит, сальпінгіт, сальпінгоофорит, пельвіоперитоніт, перигепатит).

Найбільш частим проявом уrogenітального хламідіозу все ж є цервіцит зі слизисто-гнійними виділеннями, появою запального ореолу навколо каналу шийки матки з утворенням фолікулів (фолікулярний цервіцит) і вразливим епітелієм саме в цій ділянці.

Виділення з каналу шийки матки містять багаточаровий плоский епітелій вагінальної частини шийки матки внаслідок десквамації.

Висхідна хламідійна інфекція найчастіше поширюється трансканалікулярно через канал шийки матки, порожнину матки, маткові труби на очеревину і органи черевної порожнини, також можливі лімфогенний і гематогенний шляхи, а також за допомогою сперматозоїдів та трихомонад [28].

При полімікробному гострому сальпінгіті, коли хламідії не діагностуються, лікування спрямоване тільки на усунення гонококової інфекції, що призводить до стійкої та хронічної хламідійної інфекції ендометрія, маткових труб.

Хламідійні сальпінгіти і сальпінгоофорити – найбільш частий прояв висхідної інфекції, особливістю яких є тривалий перебіг, що призводить з часом до порушення прохідності маткових труб, позаматкової вагітності, трубноперитонеального безпліддя, спайкового процесу з боку органів малого таза, невиношування вагітності [27].

Безсимптомний характер захворювання розширює спектр ускладнень, спричинених *S. trachomatis*, що свідчать про вдосконалення діагностичних підходів при цьому.

Провідні світові координаційні структури приділяють велику увагу розробленню та вдосконаленню методологічних стандартів діагностики та лікування даного ХЗЗОМТ, спричинених хламідійною етіологією. Так, наприклад, в США єдині стандартні схеми лікування хламідійної інфекції офіційно представлені центром з профілактики та контролю за захворюваннями (CDC) в розділі «Діагностика та лікування ППСШ», також є аналогічні Європейські рекомендації.

Відповідно до Європейських рекомендацій, щодо діагностики та лікування хламідійної інфекції та аналогічного центра США віддається перевага МАНК (98% інформативності) [29].

Це методи прямого виявлення хламідій в біологічному матеріалі, що є найбільш безперечним доказом інфекції і підставою для визначення етіологічного діагнозу. Викор-

истання методу базується на виявленні коротких ділянок геному ДНК або РНК, типових для того чи іншого мікроорганізму (ЛПР – відтворення *in vitro* невеликого фрагмента ДНК – суворо специфічного для даного виду збудника, рибосомальна РНК-ампліфікація, лігазна ланцюгова реакція).

МАНК притаманна висока чутливість, це зумовлено тим, що концентрація ампліфікантів – фрагментів ДНК, накопичується в геометричній прогресії, зростаючи більше ніж в 106 разів та забезпечуючи виявлення всіх відомих генотипів і варіантів даного чинника.

Саме це дозволяє домогтися виявлення навіть мінімальних кількостей мікроорганізмів у досліджуваному матеріалі і, як наслідок, своєчасно встановити максимальне число інфікованих осіб [9].

Серед методів МАНК найбільшого поширення набув метод полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). ПЛР у спрощеному вигляді відтворює процес подвоєння генетичного матеріалу – ДНК при клітинному поділі. Чутливість цього тесту досягає 85–98%, а специфічність близька до 100%.

Наслідком високої чутливості сучасної діагностики МАНК дозволили ввести зміни у правила забору матеріалу за умови проведення дослідження. Відтепер у чоловіків допускається досліджувати першу порцію сечі замість зскрібка з сечівника, а у жінок досліджується біоматеріал [30].

Чутливість визначення *S. trachomatis* за допомогою МАНК у жінок залежить від фази менструального циклу та гормональних співвідношень. Концентрація інгібіторів ампліфікації в сечі та виділеннях досягає максимуму через 3 тиж після менструації, тому для аналізу краще за все використовувати біологічний матеріал, отриманий на четвертому тижні після останньої менструації.

Для переконливості результатів дослідження інколи слід проводити повторне вивчення біологічного матеріалу як шляхом проведення попередньо використаного методу, так і залучення іншого діагностичного тесту.

Терапія ППСШ повинна бути комплексною з використанням препаратів широкого спектра дії з урахуванням клініко-параклінічних характеристик.

Згідно з постановами ВООЗ до антибактеріальних препаратів висувають певні вимоги:

- ефективність не менше 95%;
- добра переносимість та низька токсичність;
- безпечність використання у вагітних;
- помірний розвиток резистентності мікроорганізмів до терапії;

- доступна ціна [31].

Низьку ефективність лікування ХЗЗОМТ хламідійної етіології за умов використання традиційних терапевтичних заходів пояснюють недостатнім рівнем досягнення мінімальних інгібувальних концентрацій (МІК) антибактеріальних препаратів стосовно хламідій у вогнищі ушкодження, а саме – в епітеліальних клітинах склеротично змінених маткових труб [9].

При виборі тактики лікування слід ураховувати загальний стан пацієнтки, вік, сексуальну активність, локалізацію патологічного процесу, характер змін з боку всіх органів та систем, їхній взаємозв'язок, наявність ускладнень, а також репродуктивні перспективи.

Важливо за таких умов розглядати пару, як «одне ціле», в єдиному контексті, не обмежуючись схематичним призначенням кожному з партнерів однакових схем лікування [9].

Пацієнти повинні отримати інструкцію про необхідність звернення до лікаря їх статевого партнера/партнерів для проведення відповідної діагностики та лікування, а також щодо утримання від сексуальних контактів до завершення курсу лікування [32].

Також слід урахувати, що *C. trachomatis* рідко зустрічається як моноінфекція, частіше в асоціації з іншими, то ж лікування повинно бути комплексним.

У комплексній протизапальній терапії, як наголошують в останніх Європейських рекомендаціях та рекомендаціях CDC, надають перевагу використанню 16-членних макролідів та доксицикліну, серед яких частота та успішність вибору в кожній країні має свої особливості.

Згідно з Європейськими рекомендаціями препарати першої лінії терапії (leveli, gradea):

Курс доксицикліну, 100 мг 2 рази на день, не менше 7 днів. Препарати альтернативного вибору (levelii, gradeb):

- Курс джозаміцину, 500–1000 мг два рази на день, 7 днів.
- Курс іншого макроліду в певному дозуванні.

Згідно з рекомендаціями CDC препарати першої лінії терапії (leveli, gradea) також є:

- Курс доксицикліну, 100 мг, 2 рази на день, не менше 7 днів.
- Препарати альтернативного вибору (levelii, gradeb):
- Еритроміцин 500 мг, 4 рази на день, 7 днів
- Еритроміцин етилсукцинат 800 мг 4 рази на день, 7 днів.
- Левофлоксацин 500 мг на день, 7 днів.
- Офлоксацин 300 мг на день, 7 днів.

Аналіз за допомогою МАНК, що засновано на детекції ДНК, не розрізняє мертві та живі мікроорганізми. До 4–6 тиж після отриманого лікування можна спостерігати хибнопозитивні результати за рахунок залишків мертвих мікроорганізмів. Тому рекомендовано контроль ефективності проведеної терапії здійснювати не раніше ніж за 6 тиж з обов'язковим контролем через 3 міс за умови обстеження обох партнерів [33].

Удосконалення методів діагностики та терапії ХЗЗОМТ хламідійної етіології у жінок з урахуванням біологічних особливостей і патогенетичних механізмів розвитку захворювання – одна з актуальних проблем сучасної гінекології [9].

Необгрунтоване та неадекватне лікування може призвести до розвитку персистивної інфекції, яку важко діагностувати за умови її розвитку та в разі призначення терапії досягати адекватного ефекту. Саме тому вчені шукають нові рішення цієї проблеми. З метою об'єктивного оцінювання репродуктивного здоров'я та визначення ефективності лікування все частіше використовують хламідійний Hsp60.

Хламідійний Hsp60 – висококонсервативний та висо-

коімуногенний білок, котрий представлено у клітинах всіх організмів. Він експресується при активній та персистивній (домінантний білок) інфекції, взаємодіє з Toll-like receptor 4. Хламідійний Hsp60 є індуктором гіперчутливості сповільненого типу, задіяний у захисті інфікованих клітин від апоптозу, одночасно індукуює апоптоз оточуючих неінфікованих клітин. Наявність антитіл до хламідійного Hsp60 може бути ознакою персистивної хламідійної інфекції, ризику розвитку трубного безпліддя, ектопічної вагітності, втрати вагітності на ранніх стадіях її розвитку, передчасних пологів, низької результативності запліднення *in vitro*. Виявлення антитіл до хламідійного Hsp60 стає важливим для раннього прогнозу імунопатологічних наслідків у жінок зі ХЗЗОМТ хламідійної етіології, що дозволяє вибрати адекватну терапію. Антитіла до хламідійного Hsp60 слід враховувати не тільки як додатковий діагностичний маркер, вони також задіяні в патогенезі хламідійної інфекції. Останнє дозволяє виявити в організмі порушення розвитку імунної відповіді внаслідок персистивної інфекції, або ж повторного епізоду інфікування. Антитіла до хламідійного Hsp60 можуть добре реагувати з гомологічними епітопами Hsp60 людини, котрий експресується на ендотеліальних клітинах маткових труб (порушення прохідності маткових труб), плаценті (втрата вагітності на ранніх термінах), ембріоні (невдалі спроби ЕКО), посилюючи запальні реакції та провокуючи розвиток аутоімунних процесів.

Вивчається механізм формування антитіл до хламідійного Hsp60 в патогенезі ХЗЗОМТ. Саме дослідження цих непростих особливостей розвитку хламідійної інфекції із формуванням спектра порушень репродуктивного здоров'я жінок різних вікових груп, насамперед тих, хто має передчасний дебют статевих стосунків, заслуговує на особливу увагу, пов'язану з ренесансом досліджень в цьому напрямку та очікуванням нових і виправданих перспектив [35].

Наведені вище дані свідчать про реальну необхідність такої можливості, зумовленою переоцінкою системи організаційних заходів стосовно своєчасного діагностування ушкодження органів малого таза інфекціями, що передаються статевим шляхом, особливо хламідіями, ефективного проведення лікування, контролю ефективності лікування та профілактичних заходів і спроможністю сприймати розширену інформацію з цього приводу під новим кутом зору.

Новый взгляд на воспалительные заболевания половых органов, вызванные *C. trachomatis* Н.А. Щербак

Представлен литературный обзор источников распространенности, предпосылок возникновения, диагностики и лечения хронических воспалительных заболеваний органов малого таза (ХВЗОМТ), вызванных хламидиями. Воспалительные заболевания половых органов остаются актуальной проблемой в условиях современности. Воспалительные заболевания половых органов характеризуются латентным течением, малым количеством или вообще отсутствием выраженных клинических признаков, сложностью лабораторной диагностики, что приводит к их развитию и увеличению в популяции населения. Несвоевременно начатое или недостаточно рациональное лечение вызывает хронизацию процесса. В статье представлены обобщенные сведения о ХВЗОМТ хламидийной этиологии, новые методы диагностики и обзор мировых рекомендаций по поводу диагностики, лечения и профилактики данной патологии.

Ключевые слова: воспалительные заболевания половых органов, вызванные *C. trachomatis*, *Chlamydia trachomatis*, репродуктивное здоровье.

Changing the face of inflammatory diseases of the genitals caused *C. trachomatis* N.A. Shcherbak

The literature review of the scale of sources, preconditions, diagnosis and treatment chronic inflammatory diseases caused by chlamydia. Inflammatory diseases of the genitals remain an urgent problem in today's conditions. Chronic inflammatory diseases characterized latent, or a small number of general lack of marked clinical signs, laboratory diagnostics complicacy contributing development and population increase in population. Untimely started or insufficiently rational treatment leads to chronic process. The article presents general information about chronic inflammatory diseases chlamydial etiology, new diagnostic methods and review global recommendations for diagnosis, treatment and prevention of this disease.

Key words: inflammatory diseases caused by genital *C. trachomatis*, *Chlamydia trachomatis*, reproductive health.

Сведения об авторе

Щербак Мария Александровна – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Макаров О.В. Инфекции в акушерстве и гинекологии /Под ред. О.В. Макарова, В.А. Алешина, Т.Н. Савченко. – М.: Медпресс-информ, 2007. – 464 с.
- Дубчак А.Е. Комплексне лікування хронічного сальпінгофориту у жінок з трубно перитонеальною неплідністю/А.Е. Дубчак, Л.В. Галазюк, О.В. Мілевський // Репродуктивное здоровье женщины. –2006. – № 4 (29). – С. 179–182.
- Pelvic inflammatory disease: Green-top guideline 32 [online]. London, UK: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists; 17 November 2008 [cited 7 February 2010]. Available from: URL link).
- Ross J. United Kingdom national guideline for the management of pelvic inflammatory disease [online]. London: British Association for Sexual Health and HIV; 14 February 2005 [cited 2 March 2011]. Available from: URL link.
- Характеристика репродуктивного здоров'я населення України / О.О. Дудіна, Н.Г. Гойда, Р.О. Моисеєнко [та ін.] // Щорічна доповідь про стан здоров'я населення України та санітарно-епідемічну ситуацію. 2010 рік: монографія / [за ред. О.В. Аніщенко]. – К., 2011. – С. 54–66.
- Crossman S.H. The challenge of pelvic inflammatory disease. *Am Fam Physician*. Mar 1 2006;73(5):859–64. [Medline].
- Макаров О.В. Инфекции в акушерстве и гинекологии /Под ред. О.В. Макарова, В.А. Алешина, Т.Н. Савченко. – М.: Медпресс-информ, 2007. – 464 с.
- Дубчак А.Е. Комплексне лікування хронічного сальпінгофориту у жінок з трубно перитонеальною неплідністю / А.Е. Дубчак, Л.В. Галазюк, О.В. Мілевський // Репродуктивное здоровье женщины. –2006. – № 4 (29). – С. 179–182.
- Лабораторная диагностика урогенитального хламидиоза (методические рекомендации) / А.Ф. Возианов, С.Н. Ващенко, Г.Н. Дранник и соавт. – К.: 2002. – 18 с.
- Westrom L, Joesoef R, Reynolds G, Hagdu A, Thompson SE. Pelvic inflammatory disease and fertility: a cohort study of 1,844 women with laparoscopically verified disease and 657 control women with normal laparoscopy. *Sex Transm Dis*. 1992;9:185–92.
- PELVIC INFLAMMATORY DISEASE (PID). UPDATED 11/29/2011. MEDLINEPLUS.AVAILABLE AT HTTP://WWW.NLM.NIH.GOV/MEDLINEPLUS/ENCYARTICLE/000888.HTM.ACCESSED JULY 9, 2013.
- Про затвердження заходів на виконання Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 року. НАКАЗ від 25 січня 2007 року N 44 HTTP://ZAKON4.RADA.GOV.UA/LAWS/SHOW/1849-2006-%D0%BF.
- Чинів Г.П. Сексуальное поведение как фактор распространения венерических инфекций – демографические и социокультурные параллели // *Дерматовенерология, косметология, сексопатология*. – 2007. – № 1–2 (9). – С. 108–120.
- Возианов О.Ф., Дранник Г.М., Дряньська В.С., Руденко А.В., Ващенко С.М., Фесенкова В.И., Папакіна В.С. Аналіз показників імунітету за даними імунограми та цитокінового статусу у хворих на хронічний сечостатевої хламидіоз в залежності від характеру (моно- чи міст-) інфекції // *Імунологія та алергологія*. – 2003. – № 4. – С. 39–42 (Досліджено активність деяких цитокінів, розподіл хворих на групи в залежності від етіологічних чинників захворювання, проведена кореляція між показниками).
- Hook E.W. III, Handsfield H.H. Gonococcal infections in the adult. In: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, Corey L, et al, (editors). *Sex Transm Dis*. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2008:627–45.
- Raavonen J, Westrom L, Eschenbach. Pelvic Inflammatory Disease. In: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, Corey L, Cohen, MS, Watts DH, (editors). *Sex Transm Dis*. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2008:1017–1050.
- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted disease surveillance, 2005. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, 2006. CDC. 2006.
- Stamm WE. Chlamydia trachomatis infections in the adult. In: Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, Piot P, Wasserheit JN, Corey L, et al, (editors). *Sex Transm Dis*. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2008:575–93.
- Schillinger JA, Chapman JB, Rietmeijer CA et al. Prevalence of Chlamydia trachomatis infection among men screened in four US cities. *Sex Transm Dis*. 2005;32: 74–77.
- Кутова В.В., Мавров І.І., Гончаренко В.В. Виділення, ідентифікація та умови довгострокового зберігання Chlamydia trachomatis та Chlamydia pneumoniae»: методичні рекомендації. – К.: Знання України, 2007. – 24 с.
- Борисов Л.Б. Мед.микробиология, иммунология и вирусология: учебник для студ. высших завед., 2005, изд. 4-е. – .
- Pournaras G., Perdikaris G., Mentis A. et al. Association Chlamydia pneumoniae infection with chronic coronary heart diseases and acute myocardial infection in Greece. *Ibid*; *Abstr*: 42: 4.11.
- Mohit Singla & Bikram Bal: «Infectivity Assays For Chlamydia trachomatis». *The Internet Journal of Microbiology*. – 2006; Volume 2, Number 2.
- Значення ангіхламидійних антител MOMP/pgp3 і Hsp60 в діагностиці персистируючої хламидійної інфекції у жінок з хронічним сальпінгофоритом / Д.Ф. Костючек, А.Н. Эллінди, Е.А. Михнина, Л.Б. Дрыгина // *Журнал акушерства и женских болезней*. – 2009. – Том. LVIII, вып. 5. – М. 63.
- Антоненко І.В. Імунокоригуюча терапія у комплексному лікуванні хронічних запальних захворювань жіночих статевих органів // X конгрес СФУЛТ. Тези доповідей. – Чернівці – Київ – Чикаго, 2004. – С. 133.
- Всемирная организация здравоохранения, Департамент репродуктивного здоровья и научных исследований 2012. HTTP://WWW.WHO.INT/REPRODUCTIVEHEALTH/PUBLICATIONS/RTIS/STISESTIMATES/EN/INDEX .HTML
- Sexually transmitted diseases, treatment guidelines, 2006, 268 p. Nelson A. Sexually transmitted diseases, 2006, 355 p.
- Mikamo H, Ninomiya M, Tamaya T. Clinical efficacy of clarithromycin against uterine cervical and pharyngeal Chlamydia trachomatis and the sensitivity of polymerase chain reaction to detect C.trachomatis at various time points after treatment. *J. Infect. Chemother.*, vol 9, № 3, pp. 282–3, 2003.
- European guideline for the management of Chlamydia trachomatis infections, 2013.
- Hogben M., Kissinger P. A review of partner notification for sex partners of men infected with Chlamydia. *Sex Transm Dis* 2008;35:S34–S39.
- Owusu-Eduesei K, Chesson HW, Gift TL, et al. The estimated direct medical cost of selected sexually transmitted infections in the United States, 2008. *Sex Transm Dis* 2013;40:197–201.
- European STD Guidelines. *International Journal of STD & AIDS* 2001; 12 (Suppl. 3): 30–33.
- Гомберг М.А. Новые европейские рекомендации по ведению больных с хламидийной инфекцией. *МГМСУ, Здоровье женщины* № 4 (60), 2011.
- Плахова К.И. Молекулярно-генетические маркеры развития осложненной урогенитальной хламидийной инфекции у женщин / К.И. Плахова, Н.В. Фриго, М.Р. Рахматуллина // Сборник тезисов V Всероссийского Конгресса дерматовенерологов и косметологов, г. Казань, сентябрь 2013. – С. 43–44.
- Методические аспекты диагностики урогенитального хламидиоза (методические рекомендации) / А.Ф. Возианов, В.В. Ващенко, Г.Н. Дранник, А.В. Руденко, В.В. Дряньская, И.И. Горпинченко. – Академия медицинских наук. – К., 2002. – 18 с.
- Яковенко Л.Ф., Ромашенко О.В., Щербак М.А., Сидорик Л.Л. // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа № 1 (19) 2012 г. Антитела к хламидийному Hsp60 в патогенезе хронических воспалительных заболеваний органов малого таза.

Статья поступила в редакцию 22.01.2015

Реабілітація репродуктивної та сексуальної функції у жінок із хронічними запальними захворюваннями статевих органів

О.В. Ромащенко, С.М. Мельников, В.В. Білоголовська, І.М. Кащенко, Л.Б. Ященко
Інститут урології НАМН України, м. Київ

У статті проведено в порівняльному аспекті клініко-параклінічний аналіз ефективності реабілітації репродуктивної та сексуальної функції у жінок із хронічними запальними захворюваннями статевих органів із долученням до такої терапії на другому етапі її проведення препарату Трібестан. Продемонстровано результативність загальної оцінки гінекологічного і сексуального стану жінок для збереження сексуального та репродуктивного здоров'я сім'ї, підвищення ефективності лікування гінекологічної патології та відновлення сексуальної функції, гармонії стосунків між чоловіком та жінкою.

Ключові слова: хронічні запальні захворювання статевих органів, репродуктивна функція, сексуальна функція, проти-запальна терапія, реабілітаційна терапія, Трібестан.

В умовах сьогодення хронічні запальні захворювання внутрішніх статевих органів виявляються у 38–67% жінок репродуктивного віку, характеризуються перевагою латентного перебігу запального процесу, що ускладнює своєчасну діагностику в більшості випадків та спричиняє спектр порушень репродуктивної функції [1].

Характерним для клінічного розвитку «мовчазних» запальних захворювань статевих органів слід вважати залучення в патологічний процес всіх органів малого таза з високим ступенем імовірності формування спайкових змін та порушень репродуктивної, менструальної та сексуальної функцій із реальною потребою у проведенні, відповідно, реабілітаційних заходів при цьому [2].

Попередньо реалізовані дослідження свідчать, що значні анатомічні зміни з боку органів малого таза при хронічному запальному процесі, спричиненому чисельними асоціаціями чинників, переважно в поєднанні з інфекціями, що передаються статевим шляхом (ІПСШ), спостерігаються через 1–2 роки з моменту розвитку захворювання за умови частих рецидивів з моменту їх виникнення (від 3 до 4 на рік).

Отже, відсутність маніфестних ознак запального процесу з боку статевих органів та складність їх лабораторної діагностики сприяють зростанню кількості випадків нерозпізнаного захворювання і проведенню при цьому нераціонального лікування (без урахування істинного етіологічного фактора), нерідко з ігноруванням своєчасного проведення низки реабілітаційних заходів [3].

До того ж, поряд з різнобічними порушеннями репродуктивної функції жінок на тлі виникнення хронічного запального захворювання органів малого таза (ХЗЗОМТ) все частіше виділяють і різнобічні ускладнення їхнього сексуального здоров'я, що суттєво впливає на якість життя пацієнток репродуктивного віку.

На підставі проведення власних досліджень та з урахуванням рекомендацій ВООЗ, нами визначені головні принципи етапності лікування хронічних запальних захворювань внутрішніх статевих органів у жінок репродуктивного віку:

- рання діагностика захворювання;
- виявлення та лікування супутньої соматичної патології;
- етіологічне обґрунтування вибору антибактеріальної терапії;
- проведення корекції імунологічних порушень в організмі з урахування індивідуальних особливостей;
- відновлення нормобіоценозу слизових оболонок уrogenітального тракту;
- відновлення менструальної функції;
- відновлення сексуальної функції;
- профілактика виникнення рецидивів захворювання;
- одночасне обстеження та лікування статевих партнерів (партнерів);
- обстеження та лікування (за необхідності) всіх членів сім'ї;
- клінічний, мікробіологічний, імунологічний, психологічний контроль ефективності проведеної терапії через 1, 3, 6 міс.

При виборі тактики лікування слід оцінювати:

- загальний стан хворих;
- локалізацію патологічного процесу;
- характер патологічних змін з боку органів малого таза та інших органів і систем;
- наявність ускладнень з боку різних органів та систем, що були зумовлені перебігом хронічного запального захворювання статевих органів.

Мета дослідження: вдосконалити реабілітаційні заходи при проведенні етапної протизапальної терапії щодо відновлення репродуктивної та сексуальної функції у жінок з хронічними запальними захворюваннями статевих органів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено клініко-параклінічне обстеження 60 жінок репродуктивного віку із хронічними запальними захворюваннями статевих органів. Для порівняльного оцінювання результатів дослідження всіх обстежених було розподілено на дві групи, співставні за віком, які відрізнялись тим, що в I групу ввійшли жінки, які отримували традиційне етапне протизапальне лікування, а в II групу – пацієнтки, які отримували, крім традиційної терапії, на другому етапі лікування препарат Трібестан (Софарма).

Як відомо, це препарат природного походження (стандартизований екстракт якріців сланких), отриманих за оригінальною технологією із надземної частини рослини *Tribulus terrestris* L., має низку позитивних ефектів, що проявляються при усуненні гінекологічних, соматичних та сексуальних порушень у жінок різного віку, в тому числі репродуктивного.

Даному фітопрепарату властиві як загальнозмцнювальна, так і протизапальна дія, спрямована на покращання репродуктивної та сексуальної функції. Останнє зумовлено саме тим, що активними компонентами Трібестану є стероїди

сапоніни, представники фураностанолового типу, серед яких переважає протодіосцин. Саме цей компонент метаболізується в організмі до дегідроепіандростерону (ДГЕА), покращуючи проникність клітинної мембрани, судинні реакції з боку статевих органів, любрикацію.

Водночас, під впливом даного препарату через 1–2 міс від початку застосування посилюється протективна спроможність місцевого імунітету. Слід враховувати, що Трібестан за умови системного використання сприяє зменшенню рівнів загального холестерину та ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ), без впливу на рівні тригліцеридів та ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) в плазмі крові. Трібестану притаманна корективна антигіпертензивна та діуретична дія.

Зазначені вище характеристики даного фітопрепарату, на наш погляд, є перспективними щодо його використання на етапі проведення реабілітаційної терапії, спрямованої на відновлення репродуктивної та сексуальної функції у жінок з хронічними запальними захворюваннями статевих органів [4].

У нашому дослідженні ми проводили терапію з урахуванням стану хворих, особливостей клінічного перебігу захворювання, результатів етіологічної верифікації діагнозу. Традиційно складність терапії ХЗЗОМТ визначена широким спектром дії антибактеріальних препаратів. При тривалому їхньому використанні (10 та більше днів) вони призводять до розвитку порушень мікроекології слизової оболонки урогенітального тракту: знижують резистентність слизових оболонок та зменшують порушення місцевого імунітету, потенціюють виникнення ендемічної інфекції [5]. Відповідно, призначення антибактеріальної терапії проводили на тлі препаратів протикандидозної дії (флуконазол, біфідумбактерин), а на другому етапі лікування широко використовували пробіотики – симбіформ, який призначали по 1 саше за 30 хв до їди 2 рази на добу per os протягом 10 днів.

Ураховували те, що традиційна протизапальна терапія з включенням антибіотиків широкого спектра дії не завжди пов'язана з досягненням повного позитивного клінічного, мікробіологічного, імунологічного та, особливо, реабілітаційного ефекту стосовно відновлення репродуктивної та сексуальної функції [6].

На другому етапі лікування в двох групах хворих з метою відновлення біоенергетичних процесів та покращання тканинного гомеостазу у вогнищі запалення призначали біостимулятори та фізичні методи лікування. Серед біостимуляторів перевагу надавали таким препаратам, як гумізол, ФіБС, алое, які вводили внутрішньом'язово N 15–20. Усім пацієнткам рекомендували обмеження психоемоційного та фізичного навантаження в період проведення терапії, статевий спокій, регулярне та збалансоване харчування з виключенням гострих та солодких страв, спиртних напоїв. Одночасно проводили фізіотерапію з ультразвуком, який чергували з електрофорезом з сірчанокислою міддю в ділянці над лобком (по 7–8 сеансів кожного з методів).

Саме таку етапну терапію проводили жінкам як I, так і II групи, однак обстеженим II групи додатково в комплекс традиційного лікування для розширення реабілітаційних заходів було включено препарат Трібестан, який призначали по 2 таблетки (кожна по 250 мг) 3 рази на день в період спостереження (3 міс).

При першому гінекологічному, сексологічному огляді і протягом подальшого спостереження (інтервал між контрольними оглядами складав 1 міс) всі жінки ретельно обстежувались відповідно до програми дослідження.

При проведенні комплексного обстеження для оцінювання показників сексуального здоров'я враховували рекомендації ВООЗ та Консенсусу, прийнятого в 2003 році в Парижі на Другому міжнародному семінарі з питань сексуальних дисфункцій чоловіків та жінок [7].

Жіночі сексуальні дисфункції (FSD) як нозологічну одиницю затверджено ВООЗ в 1999 році і вони поєднують порушення бажання (NHSD), сексуального збудження (FSAD), досягнення оргазму (OD), диспаревнію (Dyspareunia), посткоїтальний біль та вагінізм [8].

Ураховуючи світові стандарти та рекомендації, нами було адаптовано та використано анкету McCoу щодо вивчення сексуальної функції обстежених жінок. Анкетування проводили методом інтерв'ю.

Частоту статевих контактів оцінювали протягом кожного місяця з урахуванням рекомендацій В.І. Здравомислова [9].

Оцінювання ефективності лікування проводили через 1, 3, 6 та 12 міс на підставі цитологічного дослідження, використання МАНК (ЛПР для ідентифікації етіологічних чинників), показників стану сексуального здоров'я.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Так, у I групу було включено 30 жінок із хронічними запальними захворюваннями органів малого таза віком від 18 до 34 років, середній вік 24,6±3,2 року, та в II групу – 30 жінок віком від 18 до 33 років, середній вік – 25,0±3,8 року. Тривалість захворювання серед жінок I групи становила від 2 до 5 років (середня тривалість запального процесу з боку органів малого таза була 3,5±2,1 року) та серед жінок II групи – від 2 до 5,7 року (середня тривалість – 3,9±1,4 року).

Вивчення анамнезу свідчить, що серед обстежених I групи соматична патологія спостерігалась в 10% випадків, а серед II групи – 13,3%. Значна частина жінок I групи (37,6%) та II групи (27,6%) палили, причому більшість з обстежених від 7 до 14 цигарок на добу.

При аналізі анамнестичних даних встановлено, що менархе серед жінок I групи спостерігалось з 13,5±0,7 року, а серед жінок II групи – з 13,7±0,5 року. Порушення менструальної функції за типом альгодисменореї з початку статевих стосунків відзначено серед 30,0% жінок I групи та 36,7% – II групи.

Дослідження репродуктивних характеристик жінок обох груп свідчить, що в I групі пологи, що закінчилися народженням здорової дитини, відзначено у 40,0% обстежених та в II групі – у 43,3%. Артифіціальні аборти зазначено у 53,3% жінок I основної та у 56,6% – II групи. Про мимовільні викидні в анамнезі зазначали 13,3% обстежених I групи, 6,7% – II групи. Трубно безпліддя відзначено у 3 (10,0%) жінок I групи та у 4 (13,3%) – II групи.

У всіх обстежених було встановлено значні анатомічні зміни з боку органів малого таза, що поєднувались з фоновими запальними захворюваннями шийки матки у 11 (36,7%) жінок I групи та у 9 (30,0%) – II групи.

При аналізі сексуального анамнезу встановлено, що серед обстежених жінок репродуктивного віку переважали достатньо ранні статеві стосунки: в I основній групі з 16,5±2,1 року, в II основній групі – з 16,8±1,8 року. Із додаткового анамнезу встановлено, що чисельність статевих партнерів в анамнезі у жінок I основної групи становила 4,7±2,1, а II основної групи – 3,4±2,4. Усі обстежені жінки відзначали в анамнезі стосунки з чисельними партнерами.

Отримані результати дозволили нам вкотре переконалися, що зміни, які відбулися в суспільстві останнім часом, сприяли лібералізації статевих стосунків, більш легкій зміні статевого партнера (нерідко партнерів) та ранньому початку статевого життя.

Проведені порівняльні дослідження свідчать, що частота статевих стосунків серед жінок з хронічними запальними захворюваннями статевих органів суттєво не відрізнялись (мал. 1).

Частота статевих актів на початку лікування складала в I основній групі 4,7±2,1 та в II основній – 6,0±2,1, і за свідчен-

ням більшості з обстежених статеві стосунки ускладнювались і унеможлилювались за рахунок больового синдрому на тлі ХЗЗОМТ, зумовленого порушенням любрикації та виникненням диспаревнії при цьому.

При проведенні сексологічного обстеження встановлено, що показники сексуального здоров'я серед жінок обох груп мали подібні особливості, які і є, на наш погляд, притаманною ознакою хронічних запальних захворювань статевих органів. Так, при обстеженні пацієток I групи сексуальні дисфункції встановлено у 29 (96,7%) жінок: порушення збудження мало місце у 5 (16,7%), первинна та вторинна аноргазмія відповідно у 4 (13,3%) та у 3 (10,0%), диспаревнія – у 17 (56,7%), виникнення яких відзначено через 1–2 роки з моменту виникнення запальних захворювань статевих органів.

Серед жінок II групи зміни стану сексуального здоров'я виявлені у кожному випадку, зокрема, у 30 (100,0%) пацієток: зниження лібідо – у 5 (16,7%), зниження збудження – у 7 (23,3%), порушення любрикації – у 7 (23,3%), диспаревнія – у 19 (63,3%), аноргазмія первинна – у 3 (10,0%), поєднання порушень мало місце у 7 (36,6%) випадках (мал. 2). Слід зазначити, що частота сексуальних дисфункцій залежала від ступеня анатомо-функціональних змін з боку органів малого таза, що сформувались у обстежених жінок внаслідок ХЗЗОМТ і переважала серед пацієток з тривалістю запального процесу понад 2 роки. У структурі жіночих статевих дисфункцій серед обстежених I та II групи домінувала диспаревнія (56,7% та 63,3% відповідно).

Виявлені зміни сексуального здоров'я у обстежених жінок як I, так і II групи, сприяли формуванню дисгармонії статевих стосунків пари, однак пацієтки на такі порушення не звертали увагу і за спеціалізованою сексологічною допомогою не зверталися.

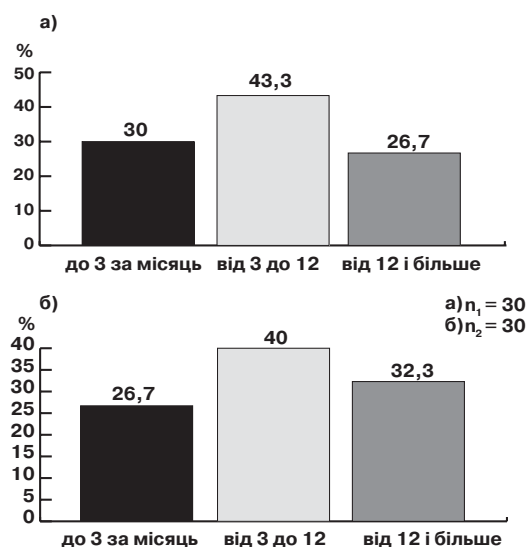
При проведенні базисної терапії в I групі хворих (n=30) позитивна клінічна динаміка (зменшення виділень зі статевих шляхів, больового синдрому, покращання стану хворих за даними гінекологічного дослідження) відзначалися у всіх хворих уже після проведення першого етапу терапії. У 7 із 11 хворих з фоновими захворюваннями шийки матки після проведеного лікування відзначено позитивну динаміку: зменшення набряку, гіперемії ерозованої поверхні шийки матки, відсутність драглистих виділень, крайову епітелізацію. Однак 4 жінки даної групи з фоновими захворюваннями шийки матки потребували проведення додаткової терапії в подальшому.

Позитивна клінічна динаміка спостерігалась після першого етапу проведеної терапії серед обстежених II групи (зменшення виділень зі статевих шляхів, больового синдрому, позитивну динаміку встановлено при вагінальному дослідженні). Помітний місцевий лікувальний ефект було зазначено у 8 із 15 обстежених з фоновими захворюваннями шийки матки (зникнення набряку та гіперемії шийки матки, відсутність драглистих виділень, крайова та мозаїчна епітелізація ерозованої поверхні).

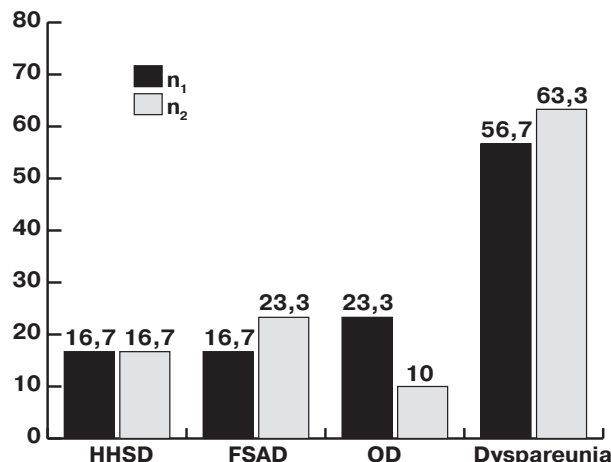
Позитивна клінічна динаміка спостерігалася і при дослідженні стану сексуального здоров'я в обох групах обстежених. Так, збільшення частоти статевих контактів серед жінок обох груп свідчить про покращання саме індексу сексуальності внаслідок проведеної протизапальної терапії (середня частота статевих контактів до лікування в I групі становила 6,1, а в II групі – 6,6 та вже через 3 міс після проведеної терапії відповідно – 9,4 та 11,8) (мал. 3).

Покращання показників сексуального здоров'я у жінок з хронічними запальними захворюваннями статевих органів можна також визначати як критерій ефективності проведеної протизапальної терапії.

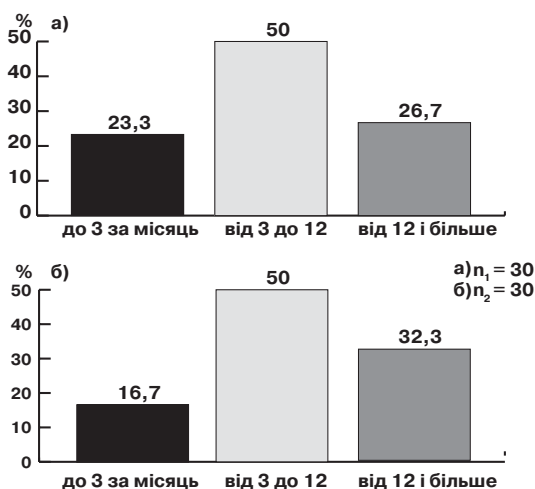
Ми переконались в цьому при аналізі частоти та спектра сексуальних дисфункцій у жінок через 3 міс від почат-



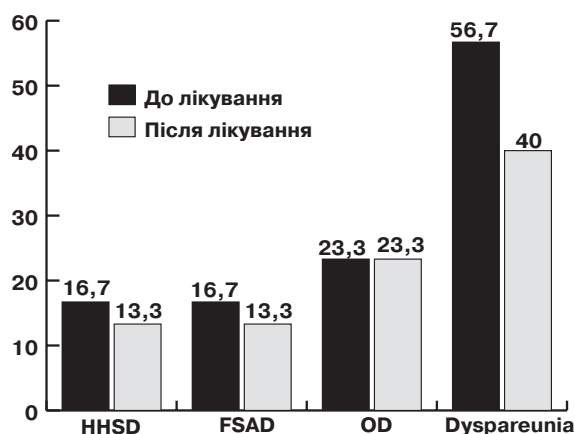
Мал. 1. Частота статевих контактів серед обстежених жінок, n₁=30, n₂=30



Мал. 2. Частота та структура сексуальних дисфункцій серед обстежених жінок; n₁=30, n₂=30



Мал. 3. Частота статевих стосунків серед обстежених жінок через 3 міс після лікування



Мал. 4. Частота та структура сексуальних дисфункцій у жінок I групи до та після лікування (через 3 міс), n=30

ку проведення етапної протизапальної та реабілітаційної терапії.

Як видно з мал. 4, серед жінок I основної групи було досягнуто покращання стану сексуального здоров'я обстежених пацієнток на тлі покращання гінекологічного стану, що наочно представлено зменшенням частоти (в 1,4 разу) диспаревнії у обстежених жінок, а серед обстежених II групи (мал. 5) – в 3,8 разу. Проведені нами дослідження свідчать про ефективність проведеної терапії, особливо переконливо за умови включення на другому етапі лікування препарату Трибестан. Дослідження в даному напрямку продовжуються, накопичення матеріалу дозволить розширити доказову базу результативності використання розроблених нами підходів в ефективності терапії хронічних запальних захворювань статевих органів.

ВИСНОВКИ

- Жіночі сексуальні дисфункції як наслідок хронічних запальних захворювань органів малого таза (ХЗЗОМТ) є

Реабілітація репродуктивної та сексуальної функції у жінки з хронічними запальними захворюваннями статевих органів
О.В. Ромащенко, С.Н. Мельников, В.В. Белоголовская, И.М. Кашченко, Л.Б. Яценко

В статті проведено в порівняльному аспекті клініко-параклінічний аналіз ефективності реабілітації репродуктивної та сексуальної функції у жінок з хронічними запальними захворюваннями статевих органів з присоединением к такой терапії на другому етапі її проведення препарату Трибестан. Продемонстровано результативність загальної оцінки гінекологічного та сексуального положення жінки для збереження сексуального та репродуктивного здоров'я сім'ї, підвищення ефективності лікування гінекологічної патології та відновлення сексуальної функції, гармонії стосунків між чоловіком та жінкою.

Ключевые слова: хронические воспалительные заболевания половых органов, репродуктивная функция, сексуальная функция, противовоспалительная терапия, реабилитационная терапия, Трибестан.

Сведения об авторах

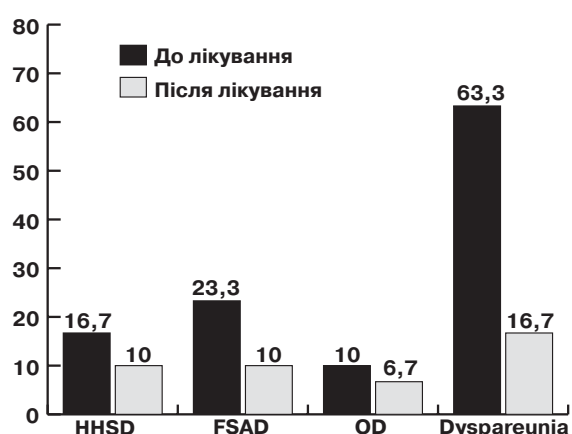
Ромащенко Оксана Васильевна – Отделение сексопатологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а; тел.: (044) 486-98-90

Мельников Сергей Николаевич – Отделение сексопатологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а

Билоголовская Валентина Васильевна – Отделение ультразвуковой диагностики ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а

Кашченко Ирина Николаевна – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а

Яценко Лариса Борисовна – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а



Мал. 5. Частота та структура сексуальних дисфункцій у жінок II групи до та через 3 міс після лікування, n=30

типовою клінічною ознакою з різним ступенем прояву хронічних запальних захворювань статевих органів.

- Частота та ступінь жіночих сексуальних дисфункцій залежать від рівня запальних змін з боку органів малого таза та тривалості хронічного запального захворювання.
- Вторинна диспаревнія переважає (I група – 56,7%, II група – 63,3%) в структурі жіночих сексуальних дисфункцій.
- При ХЗЗОМТ слід проводити етапну протизапальну терапію, спрямовану на відновлення репродуктивної та сексуальної функції жінок та ефективність її зростає за умови залучення на другому етапі лікування до комплексних дій рослинного препарату Трибестан.

Оцінка гінекологічного і сексуального стану жінок в єдиному контексті сприятиме збереженню сексуального та репродуктивного здоров'я сім'ї, підвищенню ефективності лікування гінекологічної патології та відновленню сексуальної функції, гармонії стосунків між чоловіком та жінкою.

Rehabilitation of Reproductive and Sexual Functions in Women with Chronic Inflammatory Diseases of Genitals

O.V. Romashchenko, S.M. Melnykov, V.V. Biloglovska, I.M. Kashchenko, L.B. Yashchenko

The clinic and paraclinic analysis of the effectiveness of rehabilitation of reproductive and sexual functions in women with chronic inflammatory diseases of genitals has been carried out in comparative context with Tribestan added at the second stage of the therapy.

The efficiency of the overall assessment of gynaecological and sexual state of women for the preservation of sexual and reproductive family health, improvement of the effectiveness of treatment of gynaecological pathology and restoration of sexual function, harmony in relationships between man and women has been demonstrated.

Key words: chronic inflammatory diseases of genitals, reproductive function, sexual function, anti-inflammatory therapy, rehabilitation therapy, Tribestan.

оригінальний рослинний препарат
ТРІБЕСТАН

Жіноче щастя має назву

• Без рецепта! •



**НЕГОРМОНАЛЬНИЙ СТИМУЛЯТОР
РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ**

для пацієнок із:

Екстракт
якірців
сланких
250 мг
№ 60

- ✓ **Ендокринним безпліддям**
Нормалізує менструально – оваріальний цикл¹
- ✓ **Клімактеричним синдромом**
Усуває вегетативні та психоемоційні прояви²
- ✓ **Запальними захворюваннями геніталій⁵**
Активує кровообіг в статевих органах,³ зміцнює імунітет⁴



РП МОЗ України № UA/4050/01/01 від 04.08.10

 **sopharma**
PHARMACEUTICALS

1. Tabakova P. Clinical studies on tribulus terrestris protodioscin in women with endocrine infertility or menopausal syndrome / P. Tabakova, M. Dimitrov, B. Tashkov, First Obstetrical and Gynecological hospital «T. Kirkova», Sofia, Bulgaria, 1987. http://www.prevedia.com/en/clinical_studies/study_1IMS.html. 2. Негормональная терапия климактерических расстройств Е.Н. Голчук Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев Здоровье женщины №2 (48)/2010. 3. Эндокринное бесплодие и негормональные средства – современный взгляд Е. Н. Голчук, Т. В. Герасимова Здоровье женщины №8 (64)/2011; 4. Министерство охраны здоровья Украины, Украинский центр научовой методичної інформації та патентноліцензійної роботи: Інформаційний лист фітотерапія при лікуванні альгодисменореї Чернівці, 2012. 5. Здоровье женщины № 2 (78)/2013 «Негормональна корекція оваріальної гіпофункції запального генезу» А.Г. Корнацька, І.Б. Вовк, Г.В. Чубей ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників. Повна інформація міститься в інструкції до медичного застосування. Показання для застосування. Для профілактики та лікування (монотерапія та комплексне) статевих розладів у чоловіків і жінок. При еректильній дисфункції чоловікам для посилення лібідю, сили і тривалості ерекції. Як монотерапія або у комплексній терапії певних форм безпліддя у чоловіків: безпліддя на базі ідіопатичної олігоастенотератоспермії (зменшення кількості і якості сперматозоїдів у виділеній спермі); безпліддя при відсутності поліпшення сперматичних показників протягом одного року після операції з приводу варикоцеле; імунологічно зумовлене безпліддя. Жінкам з клімактеричним і посткастраційним синдромом з виявленими нейровегетативними і нейропсихічними проявами; при ендокринному яєчниковому безплідді. При порушенні жирового обміну (дисліпопротеїнемії) для зниження загального холестерину і ЛНЩ. Побічні ефекти. Можливі реакції підвищеної чутливості. При прийомі до їди препарат може спричинити подразнювальну дію на слизову оболонку шлунка. Умови відпуску. Без рецепта. Виробник «Софарма» АТ, Болгарія.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ

1. Reproductive Health Strategy. Geneva: Department of Reproductive Health and Research; 2004.
2. Ross J., Judlin P., Nilas L. European guideline for the management of pelvic inflammatory disease // International Journal of STD and AIDS-2007. – Vol. 18. – P. 662–666.
3. Sadeghi-Nejad H., Wasstrman M., Weidner W., Richardsson D., Goldmeier D. Sexually Transmitted Diseases and sexual function // Journal of Sexual Medicine. – 2010. – Vol. 7. – P. 389–413.
4. Goldstein A., Pukall C.F., Goldstein I. When sex hurts: A woman's guide to banishing sexual pain. De Capo Press; 2011.
5. Center for Disease control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines.MMWR Weekly issue. – 2010. – 17. – 59 p.
6. Ефремов А.П., Лекарственная трава Tribulus Terrestris // Фармаколог, 2009, № 7. – С. 26–31.
7. Lue T.F., Basson R., Rosen R., et al. Sexual Medicine. Sexual Dysfunction in Men and Women. 2nd International Consultation on Sexual Dysfunction – Paris. Edition, 2004. – 991 p.
8. Basson R., Leiblum S., Brotto L., Derogatis L., Fourcroy J., Fugl-Meyer K., et al. Revised definitions of women's sexual dysfunction // The Journal of sexual medicine. – 2004. – Vol. 1 (1). – P. 40–48.
9. Здравомыслов В.И., Анисимова З.Е., Либих С.С. Функциональная женская сексология. – Алма-Ата «Казакстан», 1985. – 269 с.

Статья поступила в редакцию 05.02.2015

Діагностика порушень стану фетоплацентарного комплексу у вагітних з HBV-інфекцією

Н.Я. Курташ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

Оцінювання функцій фетоплацентарного комплексу у вагітних з HBV-інфекцією з метою попередження розвитку акушерських та перинатальних ускладнень є важливим етапом в обстеженні даної категорії жінок. Проведено визначення гормональної функції плаценти та ультразвукове обстеження комплексу «мати–плацента–плід». Застосування запропонованого алгоритму діагностики дозволяє знизити частоту перинатальних та акушерських ускладнень.

Ключові слова: HBV-інфекція, фетоплацентарний комплекс, вагітність.

За десять років значно підвищилася кількість вагітних з HBV-інфекцією, зокрема в Україні. У таких вагітних, крім змін в гепатобіліарній системі, відзначаються порушення функцій фетоплацентарного комплексу [5]. Провідним клінічним синдромом є плацентарна дисфункція, яка зумовлена морфологічними і функціональними змінами в плаценті і проявляється порушенням стану плода та його розвитку. Він є наслідком складної реакції плода і плаценти на різноманітні патологічні стани материнського організму у вигляді порушень транспортної, трофічної, ендокринної та метаболічної функції плаценти [3, 4].

Проблема дисфункції плаценти, в основі якої лежать порушення компенсаторно-приспосувальних механізмів, є актуальною, що пов'язано із негативним її впливом на плід та численними ускладненнями пологів, високою перинатальною смертністю та наявністю нервово-психічних розладів у дітей [2].

Одна з найважливіших функцій плаценти – гормонпродукувальна – забезпечує кореляцію складних адаптаційних взаємин між організмом матері та плода, і є основним показником стану фетоплацентарного комплексу. Також актуальним методом оцінювання роботи фетоплацентарного комплексу залишається ультразвукове дослідження (УЗД). У зв'язку із цим можна припустити значну частоту зміни гормональної функції фетоплацентарного комплексу даного контингенту вагітних та відхилення при ехоскопічному дослідженні, що дасть змогу визначити та розробити алгоритми ефективної діагностики та профілактики розвитку ускладнень.

Мета дослідження: зниження перинатальних та акушерських ускладнень у вагітних з HBV-інфекцією на підставі вивчення гормональної функції плаценти та виявлення ехоскопічних відхилень фетоплацентарного комплексу, а також розроблення та впровадження алгоритму діагностично-профілактичних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 80 жінок в терміні 30–33 тиж вагітності. Основну групу склали 40 вагітних з HBV-інфекцією, в контрольну групу ввійшли 40 вагітних з негативними маркерами вірусного гепатиту В. HBV-інфекцію було діагностовано в лабораторних умовах імуноферментним методом, у вагітних основної групи був позитивний HBsAg. Усі жінки основної групи були консультовані інфекціоністом і не потребували противірусної терапії.

У сироватці крові вагітних імуноферментним методом на апараті «STAT FAX 303 PLUS» натще проводили визначення рівнів плацентарного лактогену (набір реактивів Bioserv, Німеччина), хоріонічного гонадотропіну, прогестерону), α -фетопропротеїну та естріолу (набори реактивів «ХГ-ИФА» «ПРОГЕСТЕРОН-ИФА», «АФП-ИФА» та «ЕСТРИОЛ-ИФА» від «ООО Хема» виробництва РФ).

Ехоскопічне дослідження плода і плаценти проводили на апараті VOLUSON 730 EXPERT в реальному масштабі часу. Також проводили за допомогою УЗД антенатальне оцінювання біофізичного профілю плода.

Статистичне оброблення отриманих результатів проводили за допомогою програми Statistica 6.0. Вираховували середнє значення (M) та стандартне відхилення ($\pm m$). Непараметричний критерій Манна–Уїтні використовували для порівняння двох незалежних груп за однією ознакою, критерій Вілкоксона – для порівняння двох залежних груп. Різницю вважали достовірною при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті дослідження гормональної функції плаценти у вагітних з фізіологічним перебігом вагітності в терміні гестації 32–33 тиж нами виявлені такі результати: рівень естріолу був $11,88 \pm 1,20$ нг/мл, прогестерон коливався в межах $355,55 \pm 38,08$ нмоль/л, хоріонічний гонадотропін – $26095 \pm 4060,81$ МО/л, рівень плацентарного лактогену склав $6,385 \pm 0,487$ мг/л і рівень альфа-фетопропротеїну – $277,5 \pm 16,42$ МО/мл. Отримані результати свідчать, що у групі здорових вагітних рівні гормонів були в межах фізіологічної норми (табл. 1).

При HBV-інфекції в жінок основної групи мало місце достовірне зниження вмісту естріолу на 38% ($p < 0,001$) в

Таблиця 1

Ендокринологічні показники жінок у 32–33 тиж вагітності

Показники синтезу гормонів	Групи жінок	
	Контрольна (n=40)	Основна (n=40)
Естріол, нг/мл	$11,88 \pm 1,20$	$4,48 \pm 0,28^*$
Прогестерон, нмоль/л	$355,55 \pm 38,08$	$195,24 \pm 25,14^{**}$
Хоріонічний гонадотропін, МО/л	$26095 \pm 4060,81$	$7015 \pm 1561,55^*$
Плацентарний лактоген, мг/л	$6,385 \pm 0,487$	$3,530 \pm 0,316^*$
Альфа-фетопропротеїн, МО/мл	$277,5 \pm 16,42$	$450,65 \pm 16,79^*$

Примітки: * – вірогідність показника $< 0,001$ порівняно з такими в контрольній групі; ** – вірогідність показника $< 0,002$ порівняно з такими в контрольній групі.

Таблиця 2

Результати УЗД вагітних, % (M±m)

Показник УЗД	Групи жінок	
	Контрольна (n=40)	Основна (n=40)
Гіпертонус міометрія	-	40,0±6,63
<i>Локалізація плаценти</i>		
- по передній стінці	22,0±5,89	28,0±6,17
- по задній стінці	53,0±5,95	48,0±7,07
- латерально	-	6,0±2,56
- поблизу дна	15,0±6,02	11,0±4,60
- низька плацентажія	2,0±1,58	11,0±4,91**
<i>Товщина плаценти</i>		
- норма	81,0±3,91	68,0±6,60
- > норми	10,0±4,14	12,0±4,60
- < норми	4,0±2,67	20,0±5,66**
Змінена структура плаценти	2,0±1,72	18,0±5,43**

Примітки: * – p<0,05 порівняно з контрольною групою; ** – p<0,01 порівняно з контрольною групою.

Таблиця 3

Ехографічні показники (%) функціонального оцінювання стану плода у 30–33 тиж вагітності (M±m)

Показник	Групи жінок	
	Контрольна (n=40)	Основна (n=40)
<i>Фетометрія плода</i>		
- Затримка внутрішньоутробного розвитку плода, асиметрична форма	-	6,0±2,07*
<i>Дихальні рухи плода</i>		
- субкомпенсовані	-	11,0±4,91**
- декомпенсовані	-	4,0±2,77
<i>Рухова активність плода</i>		
- субкомпенсована	-	8,0±2,65*
- декомпенсована	-	4,0±2,77
<i>Тонус плода</i>		
- порушений	-	9,0±3,36*

Примітки: * – p<0,05 порівняно з контрольною групою; ** – p<0,01 порівняно з контрольною групою.

порівнянні з контрольною групою; хоріонічного гонадотропіну втрічі (p<0,001), проте він залишався в межах норми для даного терміну вагітності, рівень прогестерону був на 30% нижчим від групи контролю, проте в межах фізіологічної норми (p<0,002) і рівень плацентарного лактогену в 1,8 разу нижчий за такий в групі контролю на фоні одночасного збільшення рівня альфа-фетопротеїну в 1,6 разу порівняно з контрольною групою. Виявлені відхилення свідчать про розлади гормонпродукувальної функції плаценти, що може призводити до погіршення внутрішньоутробного стану плода.

Результати клінічних спостережень ускладненого перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду у жінок із HBV-інфекцією викликають питання про можливі механізми впливу вірусної інфекції на стан фетоплацентарного комплексу. Різноманітність функцій плаценти і їхні розлади в етіології та патогенезі багатьох патологічних станів плода та немовляти стало причиною вивчення фізичних параметрів плаценти, які виявляли за допомогою ультразвукового сканування [1].

Визначення локалізації плаценти в порожнині матки у жінок основних груп не виявило достовірних розходжень у розташуванні плаценти в порівнянні з контролем (табл. 2). Непрямою ознакою плацентарної недостатності (ПН) може бути товщина плаценти, що виявляється за допомогою УЗД [1]. Зменшення товщини плаценти відзначено нами у кожно-

му п'ятому випадку при вірусному гепатиті в анамнезі, що значно частіше, ніж в контрольній групі. Зменшення товщини плаценти можна пояснити, по-перше, наявністю затримки дозрівання плаценти (а значить і її розмірів), більш вираженими змінами кровообігу, порушенням трофічних функцій та гіпоксією, яка спостерігається у вагітних із HBV-інфекцією.

Найбільш частим симптомом при УЗД вагітних із вірусним гепатитом В був гіпертонус міометрія, який найчастіше виявляли в I–II триместрах, а також зміни товщини та структури плаценти. Необхідно відзначити раннє формування ПН, яка підтверджувалася наявністю низького прикріплення плаценти у жінок із HBV-інфекцією.

Функціональне оцінювання стану плода проводили за такими параметрами: фетометрія плода, характер дихальних рухів, рухова активність і тонус плода. При цьому, до субкомпенсованих дихальних рухів відносили один або більше епізодів тривалістю 30–59 с; нормальна форма і частота в межах 45–60 за 1 хв, а до декомпенсованих – один або більше епізодів тривалістю 30–59 с; нормальна форма і частота більше 60 за 1 хв. Субкомпенсованою руховою активністю вважали один епізод генералізованих рухів із декількома епізодами ізолюваних рухів, а декомпенсованою – невпорядковані та хаотичні рухи. Тонус плода вважали порушеним у випадку неповного повернення в процесі руху в початкове положення згинання.

Відповідно до даних табл. 3 у 30–33 тиж вагітності у жінок контрольної групи зміни ехографічних показників

Ехографічні показники (%) стану плаценти і об'єму навколоплідних вод у 30–33 тиж вагітності (M±m)

Показник	Групи жінок	
	Контрольна (n=40)	Основна (n=40)
<i>Структура плаценти</i>		
– дозрівання випереджає на 1 ступінь термін гестації	-	11,0±3,84*
– патологія міометрія в зоні плацентації	-	10,0±1,98**
– поєднання стоншення або стовщення з передчасним дозріванням	-	16,0±4,22**
<i>Об'єм навколоплідних вод</i>		
- багатоводдя	-	15,0±5,43*
- маловоддя	-	11,0±3,84*

Примітки: * – p<0,05 порівняно з контрольною групою; ** – p<0,01 порівняно з контрольною групою.

функціонального стану плода були відсутні. На відміну від цього, у пацієток із вірусним гепатитом В вони характеризувались істотними порушеннями. Так, у жінок основної групи частіше мали місце асиметрична форма затримки внутрішньоутробного розвитку плода, субкомпенсовани дихальні рухи і рухова активність плода, а також порушений його тонус. Прогностично дуже несприятливою була наявність у поодиноких випадках декомпенсованих форм дихальних рухів і рухової активності плода.

При оцінюванні ехографічних показників стану плаценти й об'єму навколоплідних вод у 30–33 тиж (табл. 4) зміни в контрольній групі були відсутні. За наявності HBV-інфекції ультразвукові зміни були особливо демонстративними з боку таких показників, як передчасне дозрівання плаценти (випередження на 1 ступінь); патологія міометрія в зоні плацентації; поєднання стоншення або стовщення із передчасним дозріванням; а також багаті маловоддя.

За наявності вірусного гепатиту значно частіше мали місце ехографічні ознаки компенсованої ПН і субкомпенсо-

ваної, а декомпенсована форма була діагностована тільки в II підгрупі в поодиноких випадках (у двох вагітних).

Отримані ехографічні результати разом із даними гормональної дисфункції плаценти дозволяють пояснити високу частоту перинатальної патології у жінок із HBV-інфекцією. Як свідчать результати проведених клінічних обстежень, у вагітних із вірусом гепатиту В часто виявляють маркери плацентарної дисфункції, тому їхня вчасна діагностика дозволить розпочати адекватне лікування і попередити розвиток акушерських та перинатальних ускладнень.

ВИСНОВКИ

Таким чином, плацентарна дисфункція виявлена у вагітних з HBV-інфекцією розвивається під впливом різноманітних факторів, провідним з яких є вірусне інфікування гепатитом В. Виявлено як морфологічну (за ультразвуковими даними), так і функціональну недостатність фетоплацентарного комплексу. Отримані результати необхідно враховувати при розробленні алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів у вагітних з HBV-інфекцією.

Диагностика нарушений состояния фетоплацентарного комплекса у беременных с HBV-инфекцией

Н.Я. Курташ

Оценка функций фетоплацентарного комплекса у беременных с HBV-инфекцией с целью предупреждения развития акушерских и перинатальных осложнений является важным этапом в обследовании данной категории женщин. Проведено определение гормональной функции плаценты и ультразвуковое обследование комплекса мать–плацента–плод. Применение предложенного алгоритма диагностики позволяет снизить частоту перинатальных и акушерских осложнений.

Ключевые слова: HBV-инфекция, фетоплацентарный комплекс, беременность.

Diagnosis of the state of placenta in pregnant women with HBV infection

N.Y. Kurtash

Evaluation functions of placenta in pregnant women with HBV infection to prevent the development of obstetric and perinatal complications is an important step in examining this category of women. A determination of hormonal function of the placenta and ultrasound complex mother–placenta–fetus. Application of the proposed algorithm reduces the incidence of diagnosis of perinatal and obstetric complications.

Key words: HBV infection, fetoplacental complex, pregnancy.

Сведения об авторе

Курташ Наталья Ярославовна – Кафедра акушерства и гинекологии имени И.Д. Ланового ГВНЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», 76000, г. Ивано-Франковск, ул. Черноволы, 47; тел.: (050) 677-75-75. E-mail: tasha_9@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Боташева Т.Л., Черноситов А.В., Орлов А.В. и др. Прогнозирование течения беременности и исходов родов по даним комплексного динамического ультразвукового скрининга. Методические рекомендации. – Ростов-на Дону, 2010; 11.

Статья поступила в редакцию 22.12.2014

2. Зукин В. Организационные аспекты системы пренатального скрининга / В. Зукин // 3 турботою про жінку. – 2010. – № 5 (17). – С. 6–10.

3. Профілактика порушень репродуктивного здоров'я у вагітних з TORCH-

інфекцією / Збірник наукових праць. Асоціація акушерів-гінекологів України. – К.: Фенікс, 2011. – С. 159–161.

4. Hay J.E. Liver disease in pregnancy / Hepatology. – 2012 Mar. – 47 (3). – 106.

5. Ruiz F., Riely C.A., eds. Part VIII. Women and Liver Diseases. Pregnancy and Liver Disease // Wu G.Y., Israel J., eds. Diseases of the Liver and Bile Ducts: Diagnosis and treatment. – Totowa, NJ: Humana Press, 2010. – 359–370.

Особливості перебігу вагітності у жінок, хворих на ВІЛ-асоційований туберкульоз

Т.Л. Габорець

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

Туберкульоз залишається основним опортуністичним захворюванням у ВІЛ-інфікованих хворих і є основною причиною їхньої смерті. Останнім часом все частіше спостерігаються випадки вагітності серед жінок з даною патологією. У статті проаналізовано перебіг вагітності у жінок з ВІЛ-асоційованим туберкульозом, визначені рівні акушерських ускладнень, перинатальної патології та наведена порівняна характеристика ускладнень залежно від терміну виявлення захворювання та проведеного лікування. Ураховуючи отримані дані, зроблені висновки щодо можливості виношування вагітності ВІЛ-інфікованими жінками, які хворіють на туберкульоз, та прогнозу можливих ускладнень перебігу вагітності.

Ключові слова: вагітність, ВІЛ-інфекція, туберкульоз, акушерські та перинатальні ускладнення.

Масштаби епідемії ВІЛ-інфекції/СНІДу продовжують зростати. У віковій структурі захворюваності переважають особи віком 25–49 років. З 2008 року відбулась зміна шляхів передачі ВІЛ з парентерального на гетеросексуальний. Питома вага статевого шляху передачі у 2013 році дорівнювала 65,7%. Протягом останніх років спостерігається тенденція до збільшення питомих ваг нових випадків захворюваності на ВІЛ серед жінок репродуктивного віку.

Рівень поширеності ВІЛ серед вагітних за результатами первинного тестування у 2013 році становив 0,39%. Поступово зменшується кількість жінок із уперше встановленим ВІЛ-позитивним статусом серед загальної кількості ВІЛ-інфікованих вагітних з 74,4% у 2009 році до 49,4% у 2013 році.

Незважаючи на позитивні тенденції щодо зниження рівня поширеності ВІЛ серед вагітних у цілому по Україні, в Одеській, Дніпропетровській, Донецькій, Миколаївській, Київській, Кіровоградській, Чернігівській областях епідемія поки не має ознак уповільнення. [1]

В Україні все ще реєструють випадки вперше діагностованої ВІЛ-інфекції під час повторного обстеження вагітних, що негативно впливає на рівень трансмісії ВІЛ від матері до дитини через несвоєчасність призначення профілактичного лікування.

Активне впровадження програм профілактики ВІЛ від матері до дитини дозволило знизити рівень передачі ВІЛ від матері до дитини. Так, частота передачі ВІЛ за останні десять років зменшилась в 7,5 разу (з 27,8% у 2001 до 3,7% у 2011 році) [1].

За даними офіційної статистики МОЗ України найбільш поширеним СНІД-індикаторним захворюванням в останні роки лишається туберкульоз, і, як наслідок, частіше зустрічаються випадки вагітності у жінок з ВІЛ-асоційованим туберкульозом.

Так, за інформацією ДУ «Український центр контролю за соціально небезпечними хворобами», а саме за даними звітної форми № 63 «Профілактика передачі ВІЛ від матері до дитини» в Україні у 2012 році серед 4243 ВІЛ-інфікованих вагітних, кількість випадків вагітності у жінок з ВІЛ-асоційованим туберкульозом склала 84 (1,98%) особи; у 2013 році серед 4319 ВІЛ-інфікованих вагітних кількість таких випадків вагітності у жінок з ВІЛ-асоційованим туберкульозом склала 107 (2,48%).

Найбільший ризик появи або загострення туберкульозу припадає на першу половину вагітності й останні тижні перед пологами. Критичними для жінки є також пологи і післяпологовий

період, коли відбувається раптова зміна діяльності організму та гормональних співвідношень [4,5].

Туберкульоз на сьогодні залишається основним інфекційним захворюванням, яке є причиною смерті ВІЛ-інфікованих, у тому числі ВІЛ-інфікованих жінок репродуктивного віку. Найбільший тягар ВІЛ-інфекції та туберкульозу припадає на жінок дітородного віку (15–49 років) [5], це в свою чергу пов'язано з найвищою захворюваністю жінок на туберкульоз та ВІЛ-інфекцію саме в репродуктивному віці. У разі захворювання на туберкульоз вагітної або жінки в післяпологовий період, значно зростає рівень материнської смертності, перинатальної патології та підвищується рівень передачі ВІЛ від матері до дитини. Поведені дослідження свідчать, що за наявності туберкульозу у ВІЛ-інфікованої жінки рівень передачі ВІЛ від матері до дитини збільшується у 2,5 разу [4, 5]. Одночасно існує ризик передачі туберкульозної інфекції новонародженому, за результатами проведених досліджень рівень передачі туберкульозу новонародженому від інфікованої матері може досягати 15% [3, 6].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено комплексне дослідження перебігу вагітності у 94 вагітних, які були розділені на три групи. Першу (I) клінічну групу склали 34 ВІЛ-інфіковані вагітні, у яких під час вагітності вперше діагностовано туберкульоз. Другу (II) клінічну групу склали 30 ВІЛ-інфікованих вагітних, у яких до вагітності вперше діагностовано туберкульоз та які отримали курс протитуберкульозної терапії. Третю (III) контрольну групу склали 30 ВІЛ-інфікованих вагітних.

Проведено клініко-статистичний аналіз перебігу вагітності та стану новонароджених від матерів основних груп та групи порівняння.

Критеріями включення до I групи стали наявність у жінки ВІЛ-інфекції та вперше діагностованого під час вагітності легеневого туберкульозу; до II групи – наявність ВІЛ-інфекції та запліскових змін після перенесеного легеневого туберкульозу, також жінкам даної групи було проведено курс протитуберкульозної терапії до вагітності; до контрольної групи – наявність у вагітної ВІЛ-інфекції. Метою розділення вагітних на перші дві групи дослідження було вивчення та проведення аналізу частоти ускладнень перебігу вагітності та пологів у ВІЛ-інфікованих жінок залежно від активності наявного туберкульозного процесу та впливу проведеного протитуберкульозного лікування.

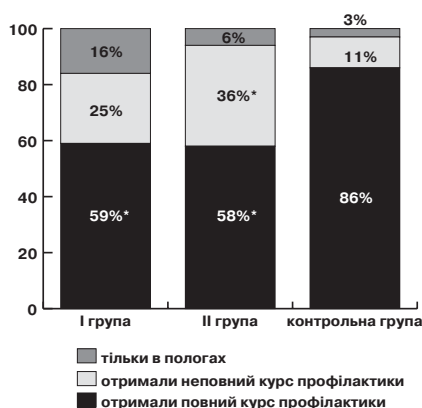
За віком, соціальним статусом, паритетом вагітностей та пологів групи були близькими, що забезпечувало можливість порівняння результатів дослідження.

Мета дослідження: вивчення особливостей перебігу вагітності та пологів, визначення рівня акушерських та перинатальних ускладнень у жінок, хворих на ВІЛ-асоційований туберкульоз.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Віковий діапазон усіх вагітних складав від 17 до 38 років. За оцінкою середнього віку вагітних в усіх групах до-стовірних розходжень не виявлено.

ТОРСН-ИНФЕКЦИИ И ЗППП



Примітки: * – різниця достовірна відносно показника ВІЛ-інфікованих жінок без туберкульозу ($p < 0,05$);

– різниця достовірна відносно показника ВІЛ-інфікованих жінок з залишковими змінами перенесеного туберкульозу ($p < 0,05$)

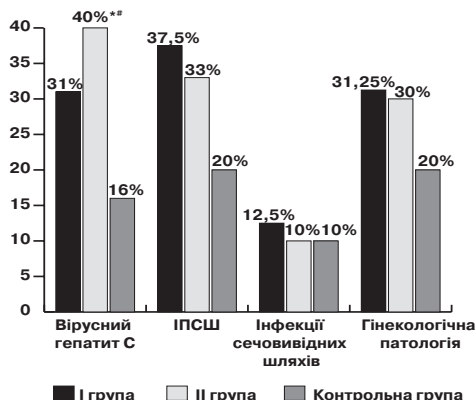
Мал. 1. Профілактика вертикальної трансмісії ВІЛ від матері до дитини

Визначення рівня акушерських та перинатальних ускладнень проводили за даними клінічного перебігу вагітності, даних ультразвукового дослідження (УЗД), результатами лабораторних досліджень.

За даними анамнезу серед жінок I групи тютюнову залежність мали 88% жінок, алкогольну залежність – 21%; наркотичну залежність – 46% жінок; в II групі тютюнову залежність мали 68% жінок, алкогольну залежність – 20%; наркотичну залежність – 40% вагітних. У контрольній групі зазначені показники були дещо нижчими: 55%, 11% та 11% відповідно.

Необхідно звернути увагу на той факт, що серед жінок, які були включені в дослідження, були вагітні з низьким соціальним рівнем, а саме – жінки не вмели ні писати, ні читати. Найвищий відсоток жінок з низьким соціальним рівнем спостерігався в I групі та склав 15,6%, в II та III групах по 3% відповідно.

Серед вагітних I групи на обліку з вагітності не перебували 16% жінок, з II групи – 6% вагітних та 3% вагітних з контрольної групи дослідження, відповідно профілактику вертикальної трансмісії ВІЛ зазначені жінки отримали лише в пологах (мал. 1). Усі інші вагітні отримали профілактику вертикальної трансмісії ВІЛ від матері до дитини трьома антиретровірусними препаратами.



Примітки: * – різниця достовірна відносно показника ВІЛ-інфікованих жінок без туберкульозу ($p < 0,05$);

– різниця достовірна відносно показника ВІЛ-інфікованих жінок з залишковими змінами перенесеного туберкульозу ($p < 0,05$)

Мал. 2. Частота супутньої патології в I, II та контрольній групах дослідження

Серед супутніх захворювань у жінок усіх груп найчастіше зустрічались вірусні гепати В або С, а також їхнє поєднання, кандидозна інфекція, гінекологічна патологія, хронічні захворювання сечовивідних шляхів, а також інфекції, що передаються статевим шляхом (мал. 2).

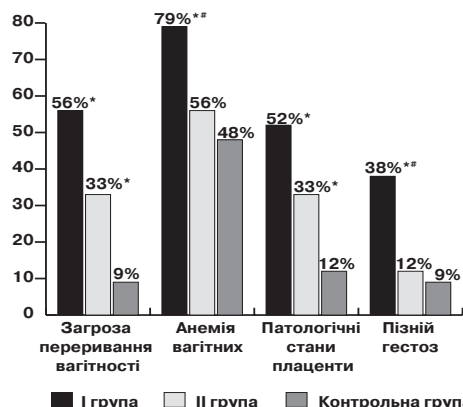
Серед діагностованих ускладнень перебігу вагітності в I групі найчастіше мали місце (мал. 3): загроза переривання вагітності – у 56% випадків, патологічні стани плаценти – у 52% жінок, анемія вагітних – у 79% жінок, пізній гестоз – у 38% випадків. У вагітних II групи: загроза переривання вагітності – у 33% жінок, патологічні стани плаценти – у 30% жінок, анемія вагітних – у 56% жінок, пізній гестоз – 12% жінок.

У контрольній групі: загроза переривання вагітності – у 9% жінок, анемія вагітних – у 48% жінок, патологічні стани плаценти – у 12% жінок.

Під час УЗД в I групі діагностовано: патологію плаценти – у 52% вагітних, затримку внутрішньоутробного розвитку плода – у 34% вагітних, зміни об'єму навколоплідних вод: багатоводдя – у 16%, маловоддя – у 25%. Натомість, у II групі ці показники виявилися дещо нижчими: патологія плаценти мала місце – у 33% випадків, затримка внутрішньоутробного розвитку плода – у 10% випадків, зміни об'єму навколоплідних вод: багатоводдя – у 6%, маловоддя – у 13% жінок. У контрольній групі спостерігались випадки патології плаценти – у 12% жінок.

З 34 досліджуваних випадків вагітності I групи – 2 випадки закінчилися перериванням вагітності на ранніх термінах (у терміні 4 та 9 тиж вагітності). У 32 випадках вагітність закінчилась пологами. Передчасні пологи у терміні до 34 тиж мали місце у 34% випадках, у терміні з 34 до 37 тиж – у 34% випадках. Натомість, у жінок II групи вагітність завершилась передчасними пологами у 13% випадків у терміні з 34 до 37 тиж. Серед вагітних контрольної групи спостерігався 1 випадок передчасних пологів (3%).

Перебіг пологів ускладнився передчасним розривом плодової оболонки в I групі – у 65% випадків; слабкістю пологової діяльності – 12%, швидкими (стрімкими) пологами – 34%; у II групі передчасний розрив плодової оболонки спостерігався у 26% випадків, слабкість пологової діяльності – 26%, швидкі (стрімкі) пологи – 6%; в контрольній групі: передчасний розрив плодової оболонки спостерігався у 9% випадків, слабкість пологової діяльності – 12% швидкі (стрімкі) пологи – 3%. Розродження жінок природним шляхом відбулось у 75% випадках, шляхом кесарева розтину – у 25% в I групі, 60% та 40% – в II групі та 74% та 26% в III групі відповідно. Патологічний пе-



Примітки: * – різниця достовірна відносно показника ВІЛ-інфікованих жінок без туберкульозу ($p < 0,05$);

– різниця достовірна відносно показника ВІЛ-інфікованих жінок з залишковими змінами перенесеного туберкульозу ($p < 0,05$)

Мал. 3. Відсоток ускладнень вагітності у жінок I, II та контрольної груп дослідження

ребіг третього періоду пологів у жінок I групи спостерігався у 37% жінок (мали місце гіпотонічна кровотеча та затримка частин плаценти та оболонки в порожнині матки), що було зумовлено передчасними пологами та запальними і дегенеративними змінами в плаценті, II групи – 12% та III – 3% відповідно.

Слід зазначити, що в I групі спостерігався 1 випадок антенатальної загибелі плода у терміні вагітності 27 тиж, що склало 3,2%, у 2 випадках дитина померла в неонатальний період, що склало 6,3%. У жінок I групи в стані важкої асфіксії (3–4 бала за шкалою Апгар) народилось 7 дітей (22,5%), в асфіксії середньої важкості (5–4 бала за шкалою Апгар) – 6 дітей (19,3%), в асфіксії легкого ступеня важкості (7–6 бала за шкалою Апгар) – 15 дітей (48,4%). У жінок II групи в асфіксії середньої важкості народилось 2 дитини (6%) та 12 дітей (40%) – в асфіксії легкого ступеня важкості. У контрольній групі оцінка всіх новонароджених за шкалою Апгар була 7 балів та вище, при чому частка народжених дітей в асфіксії легкого ступеня становила 34%.

Слід зазначити, що у жінок I та II груп спостерігались випадки народження дітей з малою масою тіла при народженні, так у жінок I групи дослідження з 9 випадків термінових пологів у 4 новонароджених маса тіла при народженні була нижчою за 2500 г, у жінок II групи – у 6 випадках з 28 випадків термінових пологів.

У ході проведеного дослідження було отримано дані, що 2 (5,9%) жінки з I групи дослідження померли від ВІЛ-асоційованого туберкульозу легень через 3 міс після пологів.

ВИСНОВКИ

За результатами дослідження проведено аналіз щодо порівняння частоти ускладнень вагітності серед жінок досліджуваних груп.

Так, загроза переривання вагітності у ВІЛ-інфікованих жінок з активним туберкульозним процесом була в 1,7 разу вища, ніж у ВІЛ-інфікованих жінок з наявними залишковими змінами після перенесеного туберкульозу, і в 6,2 разу вища, ніж у ВІЛ-інфікованих жінок, не хворих на туберкульоз.

Особенности течения беременности у женщин, больных ВИЧ-ассоциированным туберкулезом Т.Л. Габорец

Туберкулез остается основным оппортунистическим заболеванием у ВИЧ-инфицированных больных и является основной причиной их смерти. В последнее время все чаще наблюдаются случаи беременности среди женщин с данной патологией. В статье проанализированы течение беременности у женщин с ВИЧ-ассоциированным туберкулезом, определены уровни акушерских осложнений, перинатальной патологии и приведена сравнительная характеристика осложнений в зависимости от срока выявления заболевания и проведенного лечения. Учитывая полученные данные, сделаны выводы о возможности вынашивания беременности ВИЧ-инфицированными женщинами, которые болеют туберкулезом, и прогноза возможных осложнений течения беременности.

Ключевые слова: беременность, ВИЧ-инфекция, туберкулез, акушерские и перинатальные осложнения.

Випадки передчасного розриву плодових оболонок у жінок I групи спостерігались у 2,5 разу частіше, ніж у вагітних II групи та у 6 разів частіше, ніж у вагітних контрольної групи.

Частота передчасних пологів серед вагітних I групи була вища в 11,3 разу, ніж у вагітних II групи, та у 22,6 разу, ніж у вагітних контрольної групи. Також, у жінок з активним ВІЛ-асоційованим туберкульозом у 50% випадків вагітність закінчилась передчасними пологами у терміні вагітності до 34 тиж, і, як наслідок, народженням дітей з більш глибокими ступенями недоношеності.

Наявні ускладнення перебігу вагітності впливали на стан плацентарного комплексу, а, відповідно, і на розвиток плода. Слід зазначити, що у жінок I та II груп, на відміну від контрольної групи, мало місце народження дітей з малою масою тіла при народженні та ознаками затримки внутрішньоутробного розвитку плода. Тільки серед жінок I групи спостерігались випадки антенатальної та неонатальної смертності, що склали 3,2% та 6,3% відповідно, та народження у 21% випадків дітей з важким ступенем асфіксії.

У результаті проведеного дослідження встановлено, що наявність активного туберкульозного процесу під час вагітності у ВІЛ-інфікованих жінок є фактором високого ризику ускладнень перебігу вагітності, пологів та перинатальних ускладнень.

У свою чергу, вагітність та пологи знижують імунний захист організму чим погіршують перебіг, як ВІЛ-інфекції, так і туберкульозу, сприяючи розвитку більш прогресивної стадії даних захворювань, підтвердженням чого може бути те, що 5,9% жінок з ВІЛ-асоційованим туберкульозом померли через 3 міс після пологів.

Ураховуючи зазначене вище, питання можливості збереження та виношування вагітності у жінок з ВІЛ-асоційованим туберкульозом потребує вирішення в кожному індивідуальному випадку. Так, за наявності активного туберкульозного процесу у ВІЛ-інфікованої вагітної, збереження та виношування вагітності не є бажаним через високий ризик розвитку акушерських та перинатальних ускладнень. За наявності залишкових змін перенесеного туберкульозу у ВІЛ-інфікованої вагітної виношування вагітності можливе під спільним наглядом акушера-гінеколога, лікаря-фтизіатра та лікаря-інфекціоніста.

Features of the course of pregnancy in women with HIV-associated tuberculosis T.L. Gaborets

Tuberculosis remains a major opportunistic disease in HIV-infected patients and is the leading cause of death in these patients. In recent times there are cases of pregnancy among women with this pathology. The article analyzes the parsed during pregnancy in women with HIV-associated TB, defined levels of obstetric complications and perinatal pathology and comparative characterization of complications depending on the time of detection of the disease and the treatment. Considering the obtained data, conclusions about the possibility of pregnancy in HIV-infected women who suffer from tuberculosis and forecast the possible complications of pregnancy.

Key words: pregnancy, HIV infection, tuberculosis, obstetrical and perinatal complications.

Сведения об авторе

Габорец Татьяна Леонидовна – Национальная медицинская академия последилового образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожичская, 9; тел.: (097) 530-94-64

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. ВІЛ-інфекція в Україні / Інформаційний бюлетень, № 41. – 2014 рік.
2. Савула М.М. ВІЛ-асоційований туберкульоз і вагітність / М.М. Савула // Інфекційні хвороби. – 2011. – № 1. – С. 92–94.
3. Adhikari M. HIV-Associated Tuberculosis in the Newborn and Young Infant / M. Adhikari, P. Jeena, R. Bobat, M. Archary, K. Naidoo, A. Coutoudis, R. Singh, and N. Nair // International Journal of Pediatrics. – 2011. – Vol. 108. – P. 181–183.
4. Gupta A. Maternal tuberculosis: a risk factor for mother-to-child transmission of human immunodeficiency virus / R. Bhosale, A. Kinikar, N. Gupte, R. Bharadwaj, A. Kagal, S. Joshi // Journal of Infectious Diseases. – 2011. – Vol. 203. – P. 358–362.
5. Martin C. Tuberculosis prevention in HIV-infected pregnant women in South Africa / V. Black // JAIDS Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes. – 2011. – Vol. 57. – P. 77–84.
6. Pillay T. Perinatal tuberculosis and HIV-1: considerations for resource-limited settings / T. Pillay, M. Khan, J. Moodley, M. Adhikari, and H. Coovadia // Lancet Infectious Diseases. – 2004. – Vol. 4. – P. 155–165.

Статья поступила в редакцию 03.12.2014

Консультування з питань профілактики природжених дефектів нервової трубки у дітей під час надання первинної допомоги

В.О. Майчук, Н.В. Котова

Одеський національний медичний університет

Проведено ретроспективний аналіз частоти виникнення природжених вад розвитку (ПВР) ЦНС у дітей, факторів ризику у матерів, які народили дітей з природженими дефектами нервової трубки (ПДНТ) (175 матерів) у порівнянні із контрольною групою (60 матерів дітей без ПДНТ, інших ПВР та хромосомних аберацій), проспективний аналіз ступеня метаболічних порушень фолатного циклу та генетичних поліморфізмів С677Т та А1298С гена МТНFR.

Установлено, що за 14-річний період досягнуто зниження майже у 2 рази частоти народження дітей з ПВР ЦНС, але не досягнуто зниження частоти народження дітей з важкими формами спінальних дизрафій; зросла питома вага цієї патології серед причин малюкової смертності. Збільшилася кількість жінок репродуктивного віку, включених у групу ризику щодо формування ПДНТ у дитини, відповідно до критеріїв: обтяжений акушерський анамнез – у 3,4 разу; обтяжений сімейний анамнез за інсультом, інфарктом, варикозною хворобою, тромбоемболіями та тромбозами судин – у 3,04 разу, за онкопатологією травного тракту та/або репродуктивної системи – у 2,9 разу, за ПВР – у 3,9 разу; наявність ПВР у інших дітей в цій сім'ї – у 4,36 разу. Доцільно мотивувати жінок з групи ризику звернутися до спеціаліста з медичної генетики та/або планування сім'ї для додаткового обстеження, визначення індивідуального ризику і вибору адекватної профілактичної дози фолієвої кислоти.

При наданні первинної допомоги консультування з питань профілактики дефектів нервової трубки у дітей включає: оцінювання факторів ризику; виявлення жінок, які належать до групи ризику; їх мотивування щодо проведення профілактичних заходів і скерування їх до спеціаліста; оцінювання і підтримка проведення адекватної профілактики ПДНТ фолієвою кислотою.

Ключові слова: *spina bifida, фактори ризику, первинна профілактика, первинна медична допомога.*

За даними ВООЗ приблизно у 1 з 33 новонароджених дітей спостерігаються природжені вади розвитку (ПВР), щорічно приблизно у 3,2 млн дітей є які-небудь форми інвалідності, зумовлені ПВР, що негативно впливає на окремих людей, їхні родини, систему охорони здоров'я і суспільство. За оцінками, у світі від ПВР протягом перших 28 днів життя щорічно вмирають 270 000 дітей. До найбільш важких вад розвитку відносяться також природжені дефекти нервової трубки (ПДНТ), які за поширеністю поступаються тільки ПВР системи кровообігу. За походженням ПДНТ можуть бути результатом дії як спадкових чинників (порушення генів, що кодують фолатний цикл, призводячи до гіпергомостеїнемії), так і несприятливих факторів зовнішнього середовища, екзогенного дефіциту вітамінів, застосування медикаментів та ін., але частіше вони мають мультифакторну природу [1].

Існує метод первинної профілактики ПДНТ – вживання 0,4 мг фолієвої кислоти щодня до запліднення та в І триместр вагітності. Завдяки широкому впровадженню цього методу профілактики в низці країн було досягнуто значне скорочення народження дітей зі спінальними дизрафіями та інвалідності і смертності дитячого населення з цієї причини, але повністю елімінувати цю патологію поки не вдалося ніде у світі. Так, за даними Центру з профілактики і контролю захворюваності США, з моменту впровадження рекомендацій з первинної профілактики ПДНТ фолієвою кислотою у 1992 р. за наступні 5 років показник поширеності розщеплення хребта знизився на 31% [2]. Починаючи з 1997 р., Управлінням з санітарного нагляду за якістю харчових продуктів і медикаментів США та Канади розпочата фортифікація борошна фолієвою кислотою, що привела до зниження захворюваності на ПДНТ майже на 50% [3]. Проте, дослідженнями встановлено, що вживання фолієвої кислоти у стандартній дозі (0,4 мг на добу) або тільки вживання фортифікованих продуктів харчування у багатьох випадках не дозволяє досягти захисних рівнів фолієвої кислоти в організмі (900 нмоль/л) [4, 5]. Тому, з метою зниження ризику ПДНТ плода рекомендували всім жінкам, які планують вагітність (за відсутності в анамнезі вагітності плодом з ПДНТ), вживання полівітамінів, що містять фолієву кислоту в дозі від 0,4 до 0,8 мг щоденно, починаючи за 3 міс до запліднення та протягом І триместру вагітності (рівень рекомендацій А). Крім того, рекомендується щодня вживати полівітаміни, які містять 0,4 мг фолієвої кислоти, всім жінкам фертильного віку (навіть тим, котрі планують вагітність в даний період), щоб знизити ризик ПДНТ плода у випадку незапланованої вагітності (рівень рекомендацій В) [6]. При цьому встановлено, що носії гомо-/гетерозиготної форми поліморфізму С677Т гена МТНFR (генотипи СТ або ТТ) є групою ризику народження дитини з ПДНТ за рахунок підвищення рівня гомоцистеїну в сироватці крові. У цих осіб можна досягти зниження рівня гомоцистеїну до нормального, призначаючи або фолієву кислоту в дозі від 0,4 до 5 мг/добу, або вітамін В₁₂ в дозі від 0,5 до 1 мг/добу, або використовуючи обидва препарати [7].

Первинна профілактика (будь-якої хвороби) є одним з пріоритетів сучасної системи охорони здоров'я, проте досягти її високої ефективності дуже важко, тому що вона вимагає від людини зміни поведінки на більш безпечну, спрямовану на захист власного здоров'я, а у випадку з ПДНТ – на захист здоров'я майбутньої (не завжди планованої) дитини. Суттєвими причинами неповної ефективності первинної профілактики (у тому числі, медикаментозної) є недостатня інформованість населення і мотивованість на її проведення, низькій комплаєнс (прихильність) до вживання препарату. У контексті первинної профілактики ПДНТ причиною її не-ефективності також може бути неадекватна доза препарату: залежно від наявності у жінки тих чи інших спадкових або

Частота народження дітей з ПВР ЦНС і spina bifida в Одеській області за період 2000–2013 рр.

Рік	Живонароджені	ПВР ЦНС, (абсолютна кількість)	ПВР ЦНС, %	Spina bifida, (абсолютна кількість)	Spina bifida, %	Питома вага ПВР ЦНС у структурі МС	Летальність ПВР ЦНС
2000	20042	52	2,59	9	0,45	1,08	5,77
2001	20423	47	2,30	12	0,59	1,53	8,51
2002	21134	36	1,70	8	0,38	0,49	2,78
2003	22228	46	2,07	17	0,76	0,43	2,17
2004	23343	39	1,67	9	0,39	0,83	5,13
2005	23914	46	1,92	13	0,54	1,18	6,52
2006	25113	45	1,79	21	0,84	0,73	4,44
2007	26760	33	1,23	12	0,45	0,98	9,09
2008	28779	23	0,80	9	0,31	1,07	13,04
2009	28986	26	0,90	15	0,52	0,71	7,69
2010	28690	36	1,25	21	0,73	0,76	5,56
2011	28992	31	1,07	12	0,41	1,10	9,68
2012	30139	23	0,76	10	0,33	1,12	13,04
2013	29072	32	1,10	6	0,2	0,98	9,38
Усього з 2000 р. по 2013 р.	357614	515	1,44	174	0,49	0,75	5,44

екзогенних факторів ризику рекомендації можуть змінюватися. Тому важливим завданням первинної профілактики ПДНТ є виявлення серед жінок репродуктивного віку групи ризику, проведення з ними систематичної і цілеспрямованої консультативної роботи з інформування щодо цієї патології, їх мотивування виконувати рекомендації, а також вибір для них адекватної дози препарату.

Мета дослідження: оптимізація консультативної роботи з питань первинної профілактики ПДНТ у дітей при наданні первинної допомоги.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Роботу виконували на базі Одеської обласної дитячої клінічної лікарні та Обласного перинатального центру. Для вивчення поширеності ПВР ЦНС взагалі і ПДНТ зокрема ретроспективно вивчали дані Форми звітності № 31 (річна) «Звіт про медичну допомогу дітям за 20__ рік» (затверджена наказом МОЗ України від 31.07.2013 № 665) Одеської області за період 2000–2013 рр. Для виявлення факторів ризику виникнення ПДНТ порівнювали дані пар «мати–дитина» основної (n=174) і контрольної (n=60) груп, для кожного фактора розраховували відношення шансів (ВШ) і 95% довірчий інтервал (ДІ), показник атрибутивного ризику (АР) ПДНТ – різниця частот подій в експонованій і не експонованій фактором ризику частинах вибірки, що дозволяє оцінити кількість випадків ПДНТ, яким можна запобігти за умови повної елімінації впливу окремого фактора. Для оцінювання ступеня метаболічних порушень у сироватці венозної крові жінок визначали: рівень гомоцистеїну (ГЦ) методом високоефективної рідинної хроматографії; рівень фолієвої кислоти методом імунохімічної електрохемілюмінесцентної детекції (ECLIA) на аналізаторі Cobas 6000. Методом ПЦР з використанням комплексу реагентів для ампліфікації «SNP-ЭКСПРЕСС» проводили аналіз генетичних поліморфізмів С677Т та А1298С гена МТНFR (регулює фолатний цикл), у букальному епітелії жінок основної та контрольної груп.

Критерій включення пари «мати – дитина» в основну групу – наявність дітей з різними формами спінальних диз-

рафій (відкриті форми spina bifida, агенезія каудальних відділів хребта, рахішизис); критерій виключення – наявність у дітей хромосомних аберацій. Критерії включення пари «мати – дитина» в контрольну групу – відсутність у дітей ПДНТ; критерій виключення – інші ПВР, наявність органічної чи функціональної патології ЦНС за даними клінічного та інструментального обстеження та наявність хромосомних аберацій.

Для виявлення інформованості лікарів різних спеціальностей з питань фолатопрофілактики ПДНТ проводили їхню опитування за спеціально розробленою анкетною.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усього за період дослідження серед живонароджених дітей Одеської області було зареєстровано 515 випадків ПВР ЦНС (1,44 на 1000), з них 174 – різні форми відкритих спінальних дизрафій (таблиця). З 2000 до 2013 р. частота ПВР ЦНС вірогідно знизилася (ВШ 1,97; 95% ДІ 1,27–3,06), що може пояснюватися, по-перше, результатом реалізації наказу МОЗ України «Про затвердження та впровадження Примірного переліку послуг перинатальної допомоги на всіх етапах її надання» від 13.04.2011 № 204, наказу МОЗ України «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» від 15.07.2011 р. № 417 (передбачає призначення усім вагітним 400 мкг фолієвої кислоти до 12-го тижня вагітності), а, по-друге, удосконаленням діагностики ПВР плода методом УЗД, та переривання вагітності на ранніх термінах. При цьому за період дослідження не виявлено вірогідного зниження народження дітей із відкритими спінальними дизрафіями (ВШ 1,82; 95% ДІ 0,65–5,10).

У період до 2010 р. виявлено деяке зниження питомої ваги ПВР ЦНС у структурі причин малюкової смертності (МС), зумовлене покращанням якості та своєчасністю нейрохірургічної допомоги, що в свою чергу досягалося певною мірою завдяки покращанню рівня пренатальної діагностики. Проте з 2010 р. встановлено підвищення показника, що, з одного боку, пояснюється зниженням МС від інших причин, а з другого боку, ростом абсолютного

показника летальності від ПВР ЦНС у дітей першого року життя. Це зростання летальності супроводжувалося і спричинювалося зміною структури самих ПВР ЦНС з поступовим переважанням важких форм ПДНТ, а саме рахісизису та енцефалоцеле, які не піддавалися ефективному хірургічному лікуванню.

При порівнянні даних анамнезу матерів основної і контрольної групи були виявлені найбільш значущі фактори ризику розвитку ПДНТ у дітей: ПВР у інших дітей в цій сім'ї (ВШ 4,36; 95% ДІ 1,0–19,2); обтяжений сімейний анамнез за ПВР (ВШ 3,9; 95% ДІ 1,1–13,3), за інсультом, інфарктом, варикозною хворобою, тромбоемболіями та тромбозами судин (ВШ 3,04; 95% ДІ 1,4–2), за онкопатологією травного тракту та/або репродуктивної системи (ВШ 2,9; 95% ДІ 1,3–6,2); вік матері більше 35 років (ВШ 2,1; 95% ДІ 1,0–4,4); відсутність фолатопрфілактики (ВШ 1,7; 95% ДІ 1,01–2,86), обтяжений акушерський анамнез за викиднями та/або пренатальною смертю плода (ВШ 3,4; 95% ДІ 1,7–6,9); проживання в екологічно забруднених районах (ВШ 2,7; 95% ДІ 1,4–5,0). Установлено, що не отримували фолатопрфілактику в основній групі 70,2%, а в контрольній групі – 41,6% матерів. Розрахунок АР показав, що за умови повної елімінації цього фактора ризику можна було б запобігти 40% випадків ПДНТ, а при елімінації такого фактора ризику, як куріння жінки, можна було б запобігти 33% випадків ПДНТ.

У ході дослідження було встановлено: рівень ГЦ у жінок основної групи достовірно перевищував показник контрольної групи: 13,8 (95% ДІ 11,3–16,3) ммоль/л та 8,7 (95% ДІ 7,5–9,9) ммоль/л відповідно; рівень фолієвої кислоти у жінок основної групи був достовірно нижчий у порівнянні з групою контролю – 3,06 (95% ДІ 1,96–4,16) нг/мл та 7,5 (95% ДІ 5,6–9,4) нг/мл відповідно; носійство мутантних алелів С677Т і А1298С гена МТНFR зустрічалось вірогідно частіше у матерів основної групи, ніж контрольної ($p \leq 0,05$). Тобто значна частина жінок основної групи мала доведену гіпергомцистеїмію і генетичну схильність до порушення фолатного циклу та обміну ГЦ, тому потребувала більш високої дози фолієвої кислоти для запобігання народження дитини з ПДНТ.

Виявлені фактори ризику свідчать, що лікарі, які надають первинну (у тому числі, первинну педіатричну) допомогу, мають широкий доступ до жінок репродуктивного віку і можуть виявляти з їх числа групу ризику з народження дитини з ПДНТ, тому що добре знають сімейний анамнез і тісно контактують із сім'ями, де є діти із ПВР. Тому ці спеціалісти повинні володіти достатніми знаннями питань первинної профілактики ПДНТ, активно рекомендувати ці заходи, своєчасно скеровувати цих жінок до відповідних спеціалістів для поглибленого обстеження (у тому числі, біохімічного і молекулярно-генетичного з метою виявлення генетичної схильності до цієї патології) та індивідуального вибору адекватної дози фолієвої кислоти. Аналіз анкетування лікарів, які надають первинну (у тому числі, первинну педіатричну) допомогу, виявив їхню добру інформованість при необхідності фолатопрфілактики, проте вони володіють недостатньою інформацією про фактори ризику виникнення ПДНТ і необхідність диференційованого підходу до вибору дози препарату жінкам з групи ризику. Значна частина респондентів вважає, що питаннями первинної профілактики ПДНТ повинні займатися тільки медичні генетики та акушери-гінекологи.

Згідно з наказом МОЗ України «Про затвердження та впровадження Примірного переліку послуг перинатальної допомоги на всіх етапах її надання» від 13.04.2011 № 204, первинна допомога передбачає «індивідуальні і групові консультації з профілактики інфекцій, що передаються стате-

вим шляхом (ПСПШ), ПСПШ/ВІЛ, планування сім'ї, методів контрацепції, спадкових захворювань, профілактики вроджених вад розвитку (насамперед, за допомогою фолієвої кислоти), репродуктивних ризиків, ендемічних хвороб, імунопрофілактики». Виходячи із наведеного вище, пропонуємо наступний алгоритм консультування жінок репродуктивного віку при наданні первинної (у тому числі, первинної педіатричної) допомоги: 1) оцінювання факторів ризику виникнення ПДНТ у дитини; за їх відсутності – рекомендація фолієвої кислоти у дозі 0,4 мг щоденно, раціональне харчування (фолієва кислота є в більшості рослинних продуктів, що мають листя, в зелених овочах, рибі та печінці) і відмова від шкідливих звичок; у разі виявлення факторів ризику (особливо, обтяженого сімейного з тромбозом та онкопатологією або акушерського анамнезу) – обґрунтування необхідності обстеження і скеровування жінки до спеціалістів з медичної генетики та/або планування сім'ї для проведення поглибленого обстеження і вибору адекватної дози препарату; 2) мотивування жінки з поясненнями її персонального ризику виконувати рекомендації з профілактики ПДНТ; 3) оцінювання та підтримка виконання рекомендацій з профілактики ПДНТ при наступних візитах, включаючи прихильність до вживання фолієвої кислоти у адекватній дозі.

ВИСНОВКИ

1. Завдяки впровадженню в країні рекомендацій з первинної профілактики природжених дефектів нервової трубки (ПДНТ) за допомогою фолієвої кислоти за 14-річний період досягнуто зниження майже у 2 рази частоти народження дітей з природженими вадами розвитку (ПВР) ЦНС, проте не досягнуто зниження частоти народження дітей з важкими формами спінальних дизрафій; при цьому на фоні зниження малякової смертності зростає питома вага цієї патології серед причин смерті дітей першого року життя, що свідчить про необхідність пошуку нових шляхів і резервів підвищення ефективності первинної профілактики ПДНТ у дітей.

2. Критерії включення жінок репродуктивного віку до групи ризику з формування ПДНТ у дитини і ймовірністю спадкової схильності до цього: обтяжений акушерський анамнез – у 3,4 рази; обтяжений сімейний анамнез за інсультом, інфарктом, варикозною хворобою, тромбоемболіями та тромбозами судин – у 3,04 рази, за онкопатологією травного тракту та/або репродуктивної системи – у 2,9 рази, за ПВР – у 3,9 рази; наявність ПВР у інших дітей в цій сім'ї – у 4,36 рази.

3. Ураховуючи, що жінкам з генетичною схильністю до порушення фолатного циклу для запобігання народження дитини з ПДНТ необхідні значно більш високі дози фолієвої кислоти, при наданні первинної допомоги доцільно мотивувати жінок з групи ризику звернутися для додаткового обстеження до спеціаліста з медичної генетики та /або планування сім'ї для визначення індивідуального ризику і вибору адекватної профілактичної дози фолієвої кислоти.

4. Для підвищення ефективності первинної профілактики ПДНТ у дітей необхідно покращувати рівень інформованості з цього питання лікарів, які надають первинну (у тому числі, первинну педіатричну) допомогу; вони мають широкий доступ до жінок репродуктивного віку, добре знають сімейний анамнез і тісно контактують із сім'ями дітей із ПВР, можуть виявляти серед жінок групу ризику та при наданні консультативної допомоги впливати на прийняття рішення жінками щодо елімінації екзогенних факторів ризику, додаткового обстеження для виявлення генетичної схильності до цієї патології, прихильності до вживання фолієвої кислоти.

Консультирование по вопросам профилактики врожденных дефектов нервной трубки у детей при оказании первичной помощи
V. О. Майчук, Н. В. Котова

Проведен ретроспективный анализ частоты возникновения врожденных пороков развития (ВПР) ЦНС у детей, факторов риска у матерей, родивших детей с врожденными пороками нервной трубки (ВДНТ) (175 матерей) по сравнению с контрольной группой (60 матерей детей без ВДНТ, других ВПР и хромосомных aberrаций), проспективный анализ степени метаболических нарушений фолатного цикла и генетических полиморфизмов C677T и A1298C гена MTHFR.

Установлено, что за 14-летний период достигнуто снижение почти в 2 раза частоты рождения детей с ВПР ЦНС, но не достигнуто снижения частоты рождения детей с тяжелыми формами спинальных дизрафий; возрос удельный вес этой патологии среди причин младенческой смертности. Увеличилось количество женщин репродуктивного возраста, включенных в группу риска по формированию ВДНТ у ребенка, соответственно критериям: отягощенный акушерский анамнез – в 3,4 раза; отягощенный семейный анамнез по инсультам, инфарктам, варикозной болезни, тромбозам и тромбозам сосудов – в 3,04 раза, по онкопатологии пищеварительного тракта и/или репродуктивной системы – в 2,9 раза, по ВПР – в 3,9 раза; наличие ВПР у других детей в этой семье – в 4,36 раза. Целесообразно мотивировать женщин из группы риска обратиться к специалисту по медицинской генетике и/или планированию семьи для дополнительного обследования, определения индивидуального риска и выбора адекватной профилактической дозы фолиевой кислоты. При оказании первичной помощи консультирование по вопросам профилактики дефектов нервной трубки у детей включает: оценку факторов риска; выявление женщин, относящихся к группе риска; их мотивирование на проведение профилактических мероприятий и направления их к специалисту; оценка и поддержка проведения адекватной профилактики ВДНТ фолиевой кислотой.

Ключевые слова: *spina bifida, факторы риска, первичная профилактика, первичная медицинская помощь.*

Consulting on prevention of congenital neural tube defects in children in primary care
V. Maychuk, N. Kotova

A retrospective analysis of the incidence of CNS congenital defects in children, the risk factors in mothers who gave birth to children with NTD (175 women) compared with the control group (60 mothers of children without NTD, congenital defects and other chromosomal aberrations), and a prospective analysis of the degree of the folate cycle metabolic disorders and MTHFR C677T/A1298C gene polymorphisms analysis was conducted.

The reduction in the frequency of children born with congenital malformations of the CNS of nearly 2 times was found during a 14-year period, but a reduction in the frequency of children born with severe spinal disraphia has not been achieved. Increased proportion of this pathology among the causes of infant mortality was also identified. Risk factors that increase chances for having child with NTD for women of childbearing age are: burdened obstetrical history – to 3.4 times; family history of stroke, heart attack, varicose disease, thrombosis – to 3.04 times, cancer pathology of the gastrointestinal tract and/or reproductive system – to 2.9 times; family history of congenital malformations – to 3.9 times; congenital malformations in other children in this family – to 4.36 times. It is advisable to motivate women from high risk groups to consult a specialist in medical genetics and/or family planning for further investigation, the individual risk and the appropriate prophylactic dose of folic acid determination.

Key words: *spina bifida, risk factors, primary prevention, primary care.*

Сведения об авторах

Майчук Владислава Олеговна – кафедра педиатрии № 1 Одесского национального медицинского университета, 65026, г. Одесса, пер. Валиховский, 2; тел.: (068) 823-30-92. E-mail: vlada.md@rambler.ru

Котова Наталия Владимировна – кафедра педиатрии № 1 Одесского национального медицинского университета, 65026, г. Одесса, пер. Валиховский, 2; тел.: (067) 748-26-70. E-mail: nvkotova@yahoo.com

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- ВОЗ. Пороки развития. Информационный бюллетень №370. – Январь 2014 г.
- Spina bifida. Data and Statistics in the United States. – 2006. – <http://www.cdc.gov/ncbddd/spinabifida/data.html>
- Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada // N Engl J Med. – 2007. – N 357(2). – P. 135 – 142.
- Bar-Oz B. Folateforti? cation and supplementation-are wethertheyet? / B. Bar-Oz, G. Koren, P. Nguyen et al // Reprod Toxicol. – 2008. – N 25 (4). – P. 408–412.
- Quantifying the effect of folic acid // Lancet. – 2001. – N 358 (9298). – P. 2069–2073.
- American Academy of Family Physicians. Summary of Recommendations for Clinical and Preventive Services. March 2008. – http://www.aafp.org/dam/AAFP/documents/patient_care/cli
- Мирошниченко И.И. Гомоцистеин – предиктор патологических изменений в организме человека / И.И. Мирошниченко, С.Н. Птицына, Н.Н. Кузнецова и др. // Русский медицинский журнал, № 4, 2009. – С. 224–228.

Статья поступила в редакцию 09.02.2015

Особливості комплексного лікування безплідних жінок із зовнішнім генітальним ендометріозом

О.М. Степановічус

Одеський національний медичний університет

Метою роботи було оцінювання ефективності проведення комплексної терапії у безплідних жінок із зовнішнім генітальним ендометріозом (ЗГЕ).

Проведений аналіз клінічної ефективності комбінованого методу лікування, який передбачав на етапі ендохірургічного втручання застосування для закриття десерозованих ділянок гемостатичного матеріалу «GYNECARE INTERCEED» та антиспайкового гелю «ETHICON Intercoat» з наступним призначенням в післяопераційний період комбінованого гормонального естроген-гестагенного препарату з вмістом дієногесту (Жанін) протягом 42 днів після операції, нестероїдного протизапального засобу Диклоберлу (у ректальних супозиторіях 50 мг на добу протягом 10 днів) та синтетичного низькомолекулярного імуномодулятора з антиоксидантною дією Галавіту –100 мг 1 раз на добу через день протягом 10 днів). Визначені переваги запропонованого комплексу у плані впливу на фертильну функцію та якість життя пацієнток із ЗГЕ.

Ключові слова: ендометріоз, безплідність, лікування, клінічна ефективність.

Безпліддя в шлюбі – це одна із найбільш важливих та складних сучасних медико-соціальних проблем [1–2, 8]. Демографічна ситуація в Україні є досить складною через значне поширення жіночого безпліддя [3]. Останнім часом в Україні, відзначається підвищення частоти безплідних шлюбів, що складає 15–17%. За даними вітчизняних учених, частоту безпліддя, що перевищує 10%, можна розглядати як прямі репродуктивні втрати, що суттєво знижують демографічний потенціал української популяції. У провадження в сучасну медичну практику методів ендоскопічного обстеження (лапаро- та гістроскопії) дозволило проаналізувати структуру причин жіночого безпліддя та визначити, що провідне місце (27,0–30,0%) в генезі порушень репродуктивної функції посідає ендометріоз [6–7]. Також привертає увагу той факт, що у жінок із зовнішнім генітальним ендометріозом (ЗГЕ) виникає порушення репродуктивної функції, а також можливість виникнення рецидивів захворювання та метастазування. За даними вітчизняних та закордонних авторів, частота рецидивів складає від 2% до 47%.

Обираючи тактику ведення безплідних хворих із ендометріозом, треба віддавати перевагу ендохірургічному втручання, комбінуючи його з до- та/або післяопераційною гормонотерапією (О.М. Юзько, 2009; В.В. Сімрок, 2010; A.L. Hsu et al., 2011). Проте, навіть адекватне ендохірургічне втручання не ліквідує причини захворювання, а гормонотерапія, особливо шляхом застосування агоністів гонадотропін-рилізінг-гормонів, може супроводжуватись суттєвими побічними ефектами, поглиблювати психосоматичні порушення і затримувати відновлення репродуктивної функції (О.М. Носенко, 2010; Н.В. Rizk, 2010).

Мета дослідження: оцінювання ефективності проведення комплексної терапії у безплідних жінок із зовнішнім генітальним ендометріозом.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили на клінічній базі кафедри акушерства і гінекології № 1 ОНМедУ, у НДІ НТПЗ ОНМедУ та гінекологічному відділенні МКЛ № 9 (м. Одеса). За період 2007–2014 рр. під спостереженням перебувало 120 безплідних пацієнток із верифікованим ЗГЕ.

Залежно від запропонованого лікування всі пацієнтки були розподілені на дві групи. До I групи увійшли 60 хворих із ЗГЕ, які одержували традиційне лікування (ендохірургічне без застосування специфічних засобів профілактики спайкоутворення та рецидивування патологічного процесу з призначенням у післяопераційний період гормональної терапії із застосуванням комбінованого естроген-гестагенного препарату з вмістом специфічного блокатора внутрішньоклітинних сигнальних систем прогестину – дієногесту), до II групи – 60 хворих із ЗГЕ, які одержували запропоноване комплексне лікування (ендохірургічне з застосуванням оригінальної схеми профілактики спайкоутворення та наступним призначенням в післяопераційний період комбінованого гормонального естроген-гестагенного препарату з вмістом дієногесту (Жанін) протягом 42 днів після операції, нестероїдного протизапального засобу Диклоберлу (у ректальних супозиторіях 50 мг на добу протягом 10 днів) та синтетичного низькомолекулярного імуномодулятора з антиоксидантною дією Галавіту – 100 мг 1 раз на добу через день протягом 10 днів). Додатково обстежено 30 практично здорових жінок віком від 21 до 35 років, які звернулися до лікаря в рамках планового профілактичного огляду.

Усі хворі були обстежені відповідно до діючих клінічних протоколів (накази МОЗ України від 15.12.2003 № 582 і від 31.12.2004 № 676). Під час проведення ендохірургічних операцій використовували спеціальні набори обладнання і інструменти фірми Karl Storz (Німеччина). Спайковий процес придатків матки оцінювали відповідно до класифікації Hulka (1991). Стадію ЗГЕ визначали відповідно до класифікації R-AFS (1985).

Пацієнткам II групи під час оперативного втручання інтраопераційно накладали на десерозовані ділянки комбінацію гемостатичного матеріалу та антиспайкового гелю. Гемостатичний матеріал застосовували шляхом повного покриття травмованої зони, після чого на післяопераційну поверхню наносили за допомогою аплікатора антиспайковий гелю у вигляді «смужки». Таким чином, утворювали штучний тимчасовий бар'єр між пошкодженими серозними поверхнями, зменшуючи злипання поверхонь органів, й тим самим попереджуючи спайкоутворення.

Пацієнткам обох груп призначали комбінований препарат, що містить дієногест у дозі 2 мг та етинілестрадіол у дозі 0,03 мг. Як і натуральний прогестерон, дієногест має переважно периферійний гестагенний ефект на відміну від інших синтетичних гестагенів. Дієногест має виражену антиестрогенну дію на ендометрій, нормалізує імунологічні показники у перитонеальній рідині: знижує кількість мононуклеарів в перитонеальній рідині, підвищує їхню природну кілерну ак-

тивність, знижує продукування очеревинними макрофагами інтерлейкіну-1 β . Препарат призначали в пролонгованому режимі безперервно протягом 2–3 циклів (42–63 дні).

Пацієнтки II групи додатково одержували у післяопераційний період супозиторії Диклоберл (50 мг) ректально протягом 10 днів та синтетичний низькомолекулярний імуномодулятор амінодигідрофталазиндіон натрію (Галавіт) ректально по 100 мг через день, на курс – 10 супозиторій.

Клінічну ефективність запропонованих методів лікування оцінювали на початку лікування і через 6 міс за показниками відновлення фертильності, зменшення проявів болювого синдрому, змінам якості життя, наявності рецидивів. Суб'єктивне оцінювання болю проводили за VAS-шкалою. Якість життя (ЯЖ) у пацієнтів оцінювали на початку лікування і через півроку після завершення лікування. Для оцінювання ЯЖ використовували російськомовний варіант опитувальника MOS SF-36 [6].

Статистичне оброблення проводили за допомогою стандартних пакетів програми MS Excel 2010.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Лапароскопічне обстеження безплідних жінок виявило, що ендометріоз I та II стадії діагностували найчастіше – у 37 (30,8%) та 41 (34,2%) випадках відповідно. Ендометріоз III стадії було виявлено у 24 (20%), IV стадії – у 18 (15%) випадках. Ендометріодні гетеротопії частіше спостерігалися на яєчниках та крижово-маткових зв'язках. Привертає увагу наявність атипичних перитонеальних ендометріодних імплантантів у 9 (7,5%) пацієнток.

Часто при лапароскопічному втручанні капсула ендометріодних кист була інтимно спаяна із задньою поверхнею матки, очервиною прямокишково-маткової заглибини, серозним покривом прямої кишки, матковими трубами. Лапароскопічні ознаки атипичних перитонеальних ендометріодних імплантантів виявляли в 9 (7,5%) пацієнток. У даних пацієнток перебіг ендометріозу супроводжувався вираженим болювим синдромом. Інші клінічні прояви захворювання були відсутні.

Патологічні зміни маткових труб відзначали в 47 (39,2%) обстежених хворих. Маткові труби були представлені односторонніми сактосальпіксами в 23 (19,2%) випадках.

Спайковий процес різного ступеня тяжкості під час лапароскопії був діагностований у переважній частині хворих (61%). Чисельні зрощення спостерігались між придатками матки, маткою, петлями кишечника, чепцем, міхурово-матковою заглиби-

ною, стінками таза та очервиною прямокишково-маткової заглибини. При ЗГЕ спайковий процес у малому тазі, на відміну від спайкового процесу, зумовленого запальним процесом, відрізняється тим, що міжканинні зрощення формуються, головним чином, між фіксованими органами й структурами малого таза. У більшості хворих спостерігався спайковий процес III стадії – 22 (18,3%) та IV стадії – у 26 (21,7%) і значно менше I стадії – 10 (8,3%) пацієнток, II стадії – у 15 (12,5%).

Установлено, що у жінок, віднесених до I групи, після проведеного лікування болювий індекс знизився в 1,3 разу в порівнянні з вихідними даними, у II групі динаміка індексу по візуальній аналоговій шкалі болю зменшилася вже у 1,8 разу – відповідно з $4,4 \pm 0,2$ бала до $3,4 \pm 0,3$ бала (I група) і з $4,5 \pm 0,3$ бала до $2,5 \pm 0,2$ бала (II група). Така сама динаміка спостерігалася й за шкалою Б опитувальника SF-36.

У II групі були досягнуті значно кращі репродуктивні результати. Якщо у I групі вагітність була діагностована лише у 20 (33,3%) жінок, з яких пологи per via naturales відбулися у 11 (18,3%) жінок, то у II групі вагітність після проведеного лікування розвинулася у 34 (56,7%) випадків, при чому в більшості випадків (26% або 43,3%) пологи відбулися через природні шляхи й лише у двох випадках довелося вдатися до оперативного розродження.

Цікаво, що певні відмінності спостерігалися також щодо ризику рецидивування у хворих на ЗГЕ різних груп. Якщо у 4 пацієнток I групи протягом року після проведеного лікування виник рецидив ендометріозу, що було підтверджено під час second-look-лапароскопії, то у пацієнток II групи жодного випадку рецидивування виявлено не було.

ВИСНОВКИ

Таким чином, спостережувані відмінності пояснюються застосуванням на інтраопераційному етапі комплексу з гемостатичного бар'єру та антиспайкового гелю і післяопераційної гормональної (комбінований естроген-гестагенний препарат із вмістом 2 мг дієногесту – Жанін – протягом 42 днів після операції), протизапальної (супозиторії Диклоберл 50 мг на добу) протягом 10 днів та імунокорекції (низькомолекулярний імуномодулятор амінодигідрофталазиндіон натрію – 100 мг через день протягом 10 днів після лапароскопічного втручання). Отже, запропонований метод лікування є патогенетично виправданим та більш ефективним у порівнянні з традиційним лікуванням, сприяє зменшенню болювого синдрому, рецидивів ендометріозу та спайкового процесу і покращанню репродуктивних результатів.

Особенности комплексного лечения бесплодных женщин с наружным генитальным эндометриозом О.М. Степановичус

Целью работы была оценка эффективности проведения комплексной терапии у бесплодных женщин с наружным генитальным эндометриозом (НГЭ). Проведен анализ клинической эффективности комбинированного метода лечения, который предусматривал на этапе эндоскопического вмешательства применение для закрытия десерозированных участков гемостатического материала «GYNECARE INTERCEED» и противоспайочного геля «ETHICON Intercoat» с последующим назначением в послеоперационный период гормонотерапии (низкодозированный комбинированный эстроген-гестагенный препарат с содержанием 2 мг диеногеста (Жанин) в пролонгированном режиме в течение 42 дней), противовоспалительной (свечи Диклоберл по 50 мг в сутки ректально 10 дней) и иммуномодулирующей терапии (аминодигидрофталазиндион натрия 100 мг 1 раз в сутки через день в течение 10 дней). Определены преимущества предложенного комплекса в плане влияния на фертильную функцию и качество жизни пациенток с НГЭ.

Ключевые слова: эндометриоз, бесплодие, лечение, клиническая эффективность.

Features of complex treatment in infertile patients with external genital endometriosis O.M. Stepanovichus

The aim of this work was to evaluate the effectiveness of integrated treatment in infertile women with external genital endometriosis. The analysis of the clinical efficacy of combined treatment, which involved on stage endoscopic interventions with hemostatic material «by gynecare INTERCEED and antiadhesive gel «ETHICON Intercoat with the subsequent postoperative hormonal therapy (low-dose combined estrogen-gestagene drug content 2 mg dienogest in prolonged mode for 42 days) nonsteroid anti-inflammatory drug Dicloberl (100 mg per rectum for 10 days) and immunomodulation therapy (aminodimethylaniline sodium 100 mg every other day for 10 days). The advantages of the proposed treatment on reproductive function and quality of life were determined.

Key words: endometriosis, infertility, treatment, clinical effectiveness.

Сведения об авторе

Степановичус Елена Николаевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Одесского национального медицинского университета, 65026, г. Одесса, пер. Валиховский, 2; тел.: (048) 731-41-84, (097) 939-47-47. E-mail: Angelovamed82@mail.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРИ

- Mitchell L.A. Endometriosis: Symptoms, Diagnosis & Treatments / L.A. Mitchell. NY, Nova Science Publishers Inc. – 2010. – 272 p.
- de Ziegler D. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management. / D. de Ziegler, B. Borghese, C. Chapron // Lancet. – 2010. – Vol. 376 (9742). – P. 730–738.
- Демографічна ситуація в Україні у січні 2012 року. Електронний ресурс. Режим доступу: http://data-base.ukrcensus.gov.ua/Pxweb2007/ukr/press/2012/p2012_01.asp
- Латій К.В. Профілактика спайкоутворення після лапароскопічних органозберігаючих операцій у хворих з міомою матки та ендометріозом: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.01 / К.В. Латій. – 2010. – 20 с.
- Патент № 62189, Україна, МПК А61М 35/00, А61К 9/06. Спосіб профілактики злукоутворення в післяопераційному періоді у безплідних жінок із зовнішнім генітальним ендометріозом / В.М. Запорожан, І.З. Гладчук, Н.М. Рожковська, А.Г. Волянська, О.М. Степановічус; заявник і патентовласник Одес. нац. мед. унів. - № у 2011 05133, заявл. 22.04.2011; опубл. 10.08.2011, Бюл. № 15.
- Цвелев Ю.В. Современная диагностика и терапия эндометриозной болезни / Ю.В. Цвелев, В.Г. Абашин. – СПб., 2007. – 63 с.
- Endometriosis: current therapies and new pharmacological developments. / P. Vercellini, E. Somigliana, P. Viganò [et al.] // Drugs. – 2009. – Vol. 69 (6). – P. 649–675.
- Создание русской версии инструмента Всемирной организации здравоохранения для измерения качества жизни / Г.В. Бурковский, А.П. Коцюбинский, Е.В. Левченко и др. // Проблемы оптимизации образа жизни и здоровья человека. – СПб., 1995. – С. 27–28.

Статья поступила в редакцию 02.02.2015

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»

- Статья подается на украинском или русском и английском языках в 2-х экземплярах, подписанных всеми авторами.
- Каждый автор должен указать свои данные (фамилию, имя, отчество, научное звание (должность), научную степень, отрасль специализации, место работы, служебный адрес, почтовый индекс, служебный телефон или адрес электронной почты).
- УДК и фамилию автора необходимо указать на первой странице, далее должны следовать название статьи и название организации, на базе которой были проведены исследования, наблюдения и т.д.
- Текст статьи и материалы к ней должны быть отредактированы и проверены автором. Содержание статьи должно иметь практическую направленность. К статье должны быть приложены все используемые в работе таблицы, иллюстрации, список литературы и акт экспертизы.
 - заглавия научных статей должны быть информативными.
 - в заглавиях статей можно использовать только общепринятые сокращения.
 - в переводе заглавий статей на английский язык не должно быть никаких транслитераций, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и других объектов, имеющих собственные названия; также не используется непереводаемый сленг.
 - в списке литературы должно быть не менее 7 ссылок
- Ф.И.О. автора, название статьи, резюме и ключевые слова подаются на русском, украинском и английском языках.
- Требования к иллюстративному материалу:
 - Иллюстрация может быть подана в виде: фотографии, слайда, рентгенограммы, электронного файла.
 - Иллюстрация должна быть подготовлена на высоком качественном уровне.
 - Поданные иллюстрации должны соответствовать основному смыслу статьи.
 - Иллюстрация должна быть максимально разгружена от надписей, которые следует перенести в подпись к ней.
 - Подписи к иллюстрациям подаются на листе бумаги в конце статьи.
 - Каждая иллюстрация должна иметь общее название.
 - На обратной стороне иллюстрации необходимо указать порядковый номер, «верх» либо «низ».
 - Иллюстрации следует передавать в отдельном конверте с указанием названия статьи и Ф.И.О. автора.
 - В статье следует указать место, где, по мнению автора, желательно было бы поместить иллюстрацию.
 - Иллюстрация, поданная в электронном виде, должна быть в формате EPS, TIF или JPEG и иметь разрешение не менее 300 dpi (масштаб 1:1).
- Таблицы должны быть компактными. Название столбцов и строк должны соответствовать их содержанию, текст подается без сокращений.
- Список цитированной литературы подается в соответствии с общепринятыми правилами оформления.
- В статье не допускается сокращения слов, кроме общепринятых в научной литературе. Все измерения подаются в системе единиц СИ.
- Статья должна содержать практические выводы и рекомендации для клиницистов.
- Редакция оставляет за собой право редактировать статьи.
- При несоблюдении указанных требований оформления статьи, редакция возвращает ее авторам без рассмотрения.
- Статья должна быть записана в формате WORD-97, 98, 2000–2003; размер шрифта — 12 пунктов.
- Материалы статей, принятых к печати (рукописи, иллюстрации, дискеты), не возвращаются.

Статьи просим присылать на адрес:

Адрес: 03039, Киев, а/я 36, Редакция журнала «Здоровье женщины»;
e-mail: office@zdr.kiev.ua. Тел./факс: (044) 220-15-66, 220-15-67.

Влияние мутации гена MTHFR на активность прооксидантных и профибротических агентов и уровень гомоцистеина у больных раком грудной железы

Хурани Ияд Фахид, Чень Ань Жань

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Исследование посвящено изучению роли мутаций гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) в активации медиаторов воспаления и профибротических агентов у больных раком грудной железы (РГЖ). Установлено, что распространенность мутации гена C677T MTHFR у больных РГЖ выше, чем в общей популяции. У больных с гетерозиготной СТ и особенно гомозиготной ТТ аллелей гена MTHFR достоверно увеличивается уровень гомоцистеина, интерлейкина-6, трансформирующего фактора роста- β_1 , свободного оксипролина и маркеров оксидативного стресса. Это повышает риск развития фиброза легких после проведения химиолучевой терапии.

Ключевые слова: рак грудной железы, мутации гена MTHFR, гомоцистеин, оксидантный стресс, трансформирующий фактор роста- β_1 .

На сегодняшний день большое внимание исследователей уделяется изучению роли отдельных генов в развитии различных патологических процессов. Патогенез целого ряда заболеваний связан с одновременным воздействием повреждающих факторов внешней среды и нарушений в генах. Такие заболевания составляют 92% всей патологии человека [1, 6].

При лечении рака грудной железы (РГЖ) повреждающее действие химиолучевой терапии распространяется не только на опухоль, но и на ряд органов и тканей. Фиброз легких и печени, мукозиты и сосудистые осложнения химиолучевого лечения можно отнести к мультифакториальным заболеваниям. Разная степень их выраженности при стандартных схемах химиолучевой терапии, очевидно, обусловлена генетическими факторами.

Фибротические изменения в органах в ответ на действие химиолучевой терапии происходят благодаря активации прооксидантных и профибротических факторов, уровень которых в организме генетически детерминирован [7].

Одним из компонентов фиброгенеза является депозиция экстрацеллюлярного матрикса, а именно – нарушение равновесия между синтезом коллагена и его деградацией [14].

Известно, что нарушение обмена сульфгидрильной аминокислоты гомоцистеина – гипергомоцистеинемия (ГГ) – один из факторов печеночного и кардиального фиброгенеза [4]. Есть сообщения и о возможной патогенетической роли гомоцистеина в развитии и прогрессировании РГЖ [12]. ГГ не зависит от гиперлипидемии, которая является фактором риска развития атеросклероза, гипертонической болезни, рака толстой кишки, склероза и фиброза внутренних органов.

Известно, что уровень гомоцистеинемии генетически детерминированный и зависит от полиморфизма C677T в гене метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) – фермента, который регулирует реметилирования гомоцистеина. У лиц гомозиготных по данной мутации (генотип ТТ), особенно

часто развиваются побочные эффекты при химиотерапии злокачественных опухолей. Доказано, что полиморфизм C677T влияет на эффективность применения противоопухолевых средств фторурацила и метотрексата. Возможно, генотипирование по полиморфизму C677T позволит выделить различные генотипы по фармакогенетическим эффектам химиолучевой терапии у разных пациентов, что позволит персонализировать фармакотерапию [10, 11].

Наличие ТТ-генотипа у больных РГЖ является фактором, отягчающим заболевание [3]. Нами было установлено, что больные РГЖ – гомозиготы ТТ – имеют повышенную склонность к развитию химио-радиоиндуцированного пневмофиброза. Возможно, этот эффект реализуется через ряд биохимических нарушений (как ГГ, активация процессов перекисного окисления липидов, воспаления и фиброгенеза). Поэтому изучение влияния мутации гена MTHFR на биохимические изменения в сыворотке больных РГЖ поможет более полно раскрыть механизм развития постхимиолучевых осложнений и разработать методы их профилактики.

Цель исследования: изучение влияния мутации C677T гена MTHFR на уровень гомоцистеина, активность провоспалительных и профибротических факторов в сыворотке крови больных РГЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 72 больных репродуктивного возраста ($47,9 \pm 8,5$ года) с I–II стадией РГЖ, которые получали лечение в Винницком областном клиническом онкологическом диспансере. У всех больных определяли полиморфизм C677T гена MTHFR. Геном ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови с помощью реагента «ДНК-экспресс-кровь», полиморфный участок гена амплифицировали методом полимеразной цепной реакции с использованием аллель-специфичных олигонуклеотидных праймеров (ЛиТех, Россия). Амплификации проводили на амплификаторе «Терцик» («ДНК-Технология», Россия). Продукты амплификации выявляли с помощью электрофореза в 3% агарозном геле при напряжении 10–15 В на 1 см геля. Гели окрашивали этидиумом бромидом с последующей визуализацией результатов в УФ-свете.

Содержание свободного оксипролина в сыворотке крови определяли по реакции с парадиметиламинобензальдегидом. Содержание С-реактивного протеина (СРП) – иммуноферментным методом с набором «hsCRP ELISA» («DRG», США) в соответствии с инструкцией фирмы-производителя. Содержание трансформирующего фактора роста- β_1 (ТФР- β_1) по набору «TGF- β_1 » (Biosource, Europe SA). Уровень общего гомоцистеина в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с набором «Homocysteine EIA» (Axis-Shield, Англия) на анализаторе STAT FAX 303/PLUS. Содержание интерлейкина-6 (ИЛ-6) в сыворотке крови опреде-

Таблица 1

Содержание гомоцистеина, маркеров воспаления, оксидативного стресса и фиброгенеза у больных с РГЖ в зависимости от генотипа МТНFR (M±m)

Биохимические показатели	МТНFR СС, n=30	МТНFR СТ, n=26	МТНFR ТТ, n=16	Средний, n=72
Гомоцистеин, мкмоль/л	11,1±0,28	12,1±0,36*	14,8±0,34**	12,2±0,25
ИЛ-6, пг/мл	7,17±0,23	10,1±0,28*	12,8±0,56**	9,48±0,32
СРП, мг/л	4,78±0,23	5,53±0,23*	5,91±0,29*	5,30±0,15
МДА, мкмоль/л	6,91±0,15	7,69±0,20*	10,3±0,26**	7,94±0,19
Карбонильные группы, моль/мг белка	0,81±0,02	0,92±0,02*	1,12±0,03**	0,92±0,02
ТФР-β ₁ , пг/мл	130±1,89	137±2,33*	173±3,68**	142±2,43
Оксипролин, мкмоль/л	13,3±0,34	14,0±0,35	16,2±0,24**	14,2±0,24

Примечание: * – показатель является достоверным (p<0,05) по отношению к группе СС; ** – показатель является достоверным (p<0,05) по отношению к группе СТ.

Таблица 2

Содержание биохимических маркеров в сыворотке крови пациентов с РГЖ (n=72) в зависимости от ранжирования уровня гомоцистеина (M±m)

Показатели	Ранжирование уровня гомоцистеина		Коэффициенты корреляции
	<15 мкмоль/л	>15 мкмоль/л	
ТФР-β ₁ , пг/мл	138±2,40	161±6,25 p<0,01	0,66
Оксипролин, мкмоль/л	13,7±0,22	16,7±0,45 p<0,01	0,54
ИЛ-6, пг/мл	8,93±0,30	12,5±0,82 p<0,01	0,64
СРП, мг/л	5,12±0,16	6,32±0,37 p<0,05	0,44
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	7,57±0,18	10,0±0,38 p<0,001	0,70
Карбонильные группы, нмоль/мг белка	0,88±0,02	1,08±0,03 p<0,001	0,61

Примечание: * – коэффициенты корреляции r≥0,30 достоверны (p<0,05).

ляли иммуноферментным методом с использованием стандартного набора «IL-6 ELISA» фирмы «Diaclone», Франция (в соответствии с инструкцией фирмы-производителя).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Частота гомозиготного носительства мутации С677Т в гене МТНFR среди жителей Винницкой области составляет, по данным литературы, около 11,0%. Полученные нами данные свидетельствуют, что среди 72 больных с РГЖ мутации С677Т оказывались в 58,3% пациенток (гетерозигот СТ – 36,1%, гомозигот ТТ – 22,2%), гомозигот СС (дикий тип) – лишь у 41,7%. Итак, среди больных РГЖ значительно преобладают лица с генетически детерминированной предрасположенностью к ГГ.

При проведении биохимического анализа сыворотки крови пациенток с РГЖ средний показатель уровня гомоцистеина составил 12,2±0,25 мкмоль/л (табл. 1). Отмечались значительные колебания уровня гомоцистеина от 7,2 до 16,7 мкмоль/л, причем ГГ (концентрация выше 15 мкмоль/л) оказывалась у 15,3% обследованных больных, что также превышает распространенность ГГ в популяции Подольского региона, которая встречается у 10% здоровых лиц [3].

ГГ у больных с РГЖ ассоциировалась с носительством Т-аллеля: содержание гомоцистеина у гетерозигот СТ и, особенно, у гомозигот ТТ достоверно превышал таковой у гомозигот дикого типа (СС) на 9,0% и 33,3% соответственно. ГГ регистрировалась у 3,3% больных РГЖ с генотипом СС и у 50,0% больных с генотипом ТТ.

В сыворотке крови пациенток РГЖ с разным генотипом МТНFR выявляли существенные различия в концентрации профиброгенных факторов ТФР-β₁ и оксипролина – марке-

ра деструкции коллагеновых белков соединительной ткани (см. табл. 1).

Так, у пациентов с генотипом СС уровень ТФР-β₁ колебался от 112 до 154 пг/мл и в среднем 130±1,89 пг/мл. В сыворотке крови пациентов с генотипом СТ и ТТ он был на 5,4% и 33,1% выше, чем у гомозигот СС. Уровень свободного оксипролина в сыворотке крови у гомозигот ТТ также существенно превышал таковой у гомозигот дикого типа (СС).

При анализе базальных уровней маркеров воспалительного процесса – ИЛ-6 и СРП в сыворотке крови больных РГЖ в зависимости от генотипа МТНFR были выявлены существенные различия (см. табл. 1). Так, у гомозигот дикого типа (СС) содержание ИЛ-6 в сыворотке крови колебалось от 4,32 до 10,2 пг/мл и в среднем составляло 7,17±0,23 пг/мл. У носителей Т-аллеля регистрировались достоверно более высокие уровни этого провоспалительного и профиброгенного регулятора: у гетерозигот СТ содержание ИЛ-6 превышал у гомозигот СС на 40,9%, а у гомозигот ТТ – на 78,5%. Подобные межгрупповые различия выявляли и по уровню СРП: его содержание у гетерозигот СТ и гомозигот ТТ был выше на 15,7% и 23,6% соответственно, чем у гомозигот дикого типа.

Полиморфизм С677Т гена МТНFR отображался на активности оксидативных процессов у пациентов с РГЖ (см. табл. 1). Так, у гомозиготных носителей мутации (ТТ) содержание маркеров окислительной деструкции липидов и белков – малонового диальдегида и карбонильных групп – в сыворотке крови превышал таковое у гомозигот дикого типа (СС) на 49,0% и 38,3% соответственно. Более высокие уровни малонового диальдегида и карбонильных групп белков (на 11,3% и 13,6%) регистрировали и у гетерозигот СТ.

Ранжирования уровня гомоцистеина показали, что увеличение базальных уровней профиброгенных и провоспалитель-

тельных медиаторов в сыворотке крови пациентов с РГЖ ассоциируется с развитием ГГ (табл. 2).

В частности, содержание ТФР- β_1 , ИЛ-6, СРП у пациентов с РГЖ без ГГ был достоверно ниже на 16,6%, 40,0% и 23,4%, чем у пациентов с высоким уровнем гомоцистеина. Соответственно у пациентов с ГГ содержание свободного оксипролина, маркеров пероксидации липидов и белков также был выше, чем у пациентов с нормогомоцистеинемией. Выявленные закономерности подтвердили и результаты корреляционного анализа: тесные связи оказывались между содержанием гомоцистеина, с одной стороны, и уровнем ТФР- β_1 , ИЛ-6, маркеров оксидативного стресса – с другой.

Таким образом, распространенность мутации гена С677Т МТНФР у пациентов с РГЖ выше, чем в общей популяции. Указанный полиморфизм детерминирует различия не только в базальном уровне гомоцистеина в сыворотке крови, но и в содержании весомых регуляторов фибротических и воспалительных процессов – ТФР- β_1 , ИЛ-6.

Вплив мутації гена МТНФР на активність прооксидантних і профібротичних агентів і рівень гомоцистеїну у хворих на рак грудної залози
Хурані Іяд Фахід, Чень Ань Жань

Дослідження присвячене вивченню ролі мутацій гена метилентетрагідрофолатредуктази (МТНФР) в активації медіаторів запалення і профібротичних агентів у хворих на рак грудної залози (РГЖ). Встановлено, що поширеність мутації гена С677Т МТНФР у хворих на рак молочної залози вище, ніж у загальній популяції. У хворих з гетерозиготною СТ і особливо гомозиготною ТТ алелів гена МТНФР достовірно збільшується рівень гомоцистеїну, інтерлейкіну-6, трансформівного фактора росту- β_1 , вільного оксипроліну та маркерів оксидативного стресу. Це підвищує ризик розвитку фіброзу легенів після проведення хіміопроменевої терапії.

Ключові слова: рак грудної залози, мутації гена МТНФР, гомоцистеїн, оксидативний стрес, трансформівний фактор росту- β_1 .

Более высокие уровни профиброгенных и провоспалительных медиаторов могут детерминировать повышенную склонность к развитию гиперкоагуляторных, сосудистых и склеротических процессов, особенно после проведения химиолучевой терапии. У таких больных повышенный риск развития тромбозов, кардиосклероз, пневмо- и гепатофиброза.

ВЫВОДЫ

1. Полиморфизм гена С677Т МТНФР у больных раком грудной железы (РГЖ) встречается в 5 раз чаще в общей популяции лиц Подольского региона и приводит к накоплению лиц с генетически детерминированной предрасположенностью к ГГ, особенно при гомозиготном ТТ-генотипе.

2. ГГ тесно коррелирует с маркерами воспаления, фиброгенеза и оксидативного стресса (ТФР- β_1 $r=0,66$; ИЛ-6 $r=0,64$; оксипролина $r=0,54$; МДА $r=0,70$; карбонильных групп белков $r=0,61$), что может быть прогностически неблагоприятным фактором в лечении больных РГЖ.

MTHFR gene mutations effect on the activity of prooxidant and profibrotic agents and homocysteine levels in patients with breast cancer
Hourani Iyad Fahid, Chen An Jn

This thesis is devoted to the studying of the gene methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) mutations in inflammation mediators activation, prooxidant and profibrotic agents in patients with breast cancer. It was found that the prevalence of С677Т МТНФР mutations in patients with BC is higher than in the general population. In patients with heterozygous СТ and homozygous ТТ allele of МТНФР gene significantly increases homocysteine level, interleukin-6, SRP, TGF- β_1 , free oxyproline and markers of oxidative stress. This increases the risk of pulmonary fibrosis, especially after chemotherapy.

Key words: breast cancer, MTHFR gene mutations, homocysteine, oxidative stress, markers of inflammation, TGF- β_1 .

Сведения об авторах

Хурані Іяд Фахід – Винницький національний медичинський університет ім. Н.І. Пирогова, 21018, г. Винниця, ул. Пирогова, 56. E-mail: drhourani@yahoo.com

Чень Ань Жань – Винницький національний медичинський університет ім. Н.І. Пирогова, 21018, г. Винниця, ул. Пирогова, 56

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Дидковский Н.А. Наследственные факторы при болезнях органов дыхания / Н.А. Дидковский, М.А. Жарова // Пульмонология. – 2005. – № 4. – С. 53–60.
2. Куликова Н.А. Медицинская генетика / Куликова Н.А., Л.Е. Ковальчук. – К.: Укрмедкнига, 2004. – 188 с.
3. Патогенетические аспекты гипергомоцистеинемии и перспективы создания лекарственных средств для лечения патологии, ассоциированной с нарушениями обмена гомоцистеина / О.О. Пентюк, М.Б. Луцук, Н.В. Заичко и др. // Biomedical and Biosocial Anthropology. – 2008. – № 10. – С. 297–303.
4. Пентюк Н.А. Метаболические предикторы фиброза печени у больных хроническими гепатитами / Пентюк Н.А. // Экспериментальная и клиническая медицина. – 2011. – № 1. – С. 134–138.
5. Полиморфизм С677Т гена МТНФР у больных псориазом / О.М. Федота, П.П. Рижко, Л.В. Рощенок и др. // Вестник Харьковского национального университета имени В.Н. Каразина. – 2010. – № 920. – С. 37–41.
6. Путинцева Г.И. Медицинская генетика. – М.: Медицина, 2008. – 392 с.
7. Хурані І.Ф. Влияние кверцетина и тиотриазолина на химиолучевое повреждение легких у крыс разных генетических линий / И.Ф. Хурані // Фармакология и лекарственная токсикология. – 2011. – № 3. – С. 57–63.
8. Черняев А.Л., Самсонова М.В. Воспаление при хронической обструктивной болезни легких // CONSILIUM MEDICUM UKRAINE. – Т. 5, № 1. – 2011. – С. 9–14.
9. Association of a functional polymorphism in the matrix metalloproteinase-12 promoter region with systemic sclerosis in an Italian population / M. Manetti, L. Ibba-Manneschi, C. Fatini et al. // J rheumatol. – 2010. – V. 37 (9). – P. 1852–1857.
10. Association of polymorphisms МТНФР С677Т and А1298С with risk of colorectal cancer, genetic and epigenetic characteristic of tumors, and response to chemotherapy / Fernández-Peralta AM, Daimiel L., Nejdá N. et al. // Int. j. colorectal dis. – 2010. – № 25 (2). – P. 141–151.
11. Effect of methylenetetrahydrofolate reductase 677C -> T polymorphism on toxicity and homocysteine plasma level after chronic methotrexate treatment of ovarian cancer patients / G. Toffoli, A. Russo, F. Innocenti et al. // Int. j. cancer. – 2003. – № 103 (3). – P. 294–299.
12. Lu M. Methionine synthase A2756G polymorphism and breast cancer risk: a meta-analysis involving 18,953 subjects / M. Lu, F. Wang, J. Qiu // Breast Cancer Res Treat. – 2010. – V. 123 (1). – P. 213–217.
13. Mac Dougall J.R. Contributions of tumor and stromal matrix metalloproteinases to tumor progression, invasion and metastasis / JR Mac Dougall, L.M. Matrisian // Cancer metastasis rev. – 1995. – V. 14 (4). – P. 351–362.
14. Muscle protein turnover in the adult fowl. 3: collagen content and turnover in cardiac and skeletal muscles in the adult fowl (Gallus domesticus) and the changes during stretch-induced growth / Laurent GL, Bates P.C. Sparrow M.C., Milward D.J. // Biochem j. – 1978. – V. 176. – P. 419–427.

Статья поступила в редакцию 24.12.2014

Морфологические особенности яичников крыс при экспериментальном D₃-гиповитаминозе

Т.Ф. Татарчук¹, Т.Д. Задорожная¹, И.Н. Капшук¹, Л.И. Опуховская², Т.А. Борисова², И.О. Трикаш², В.О. Тарнапольская³

¹ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев

²Институт биохимии им. А.В. Палладина НАН Украины, г. Киев

³ОКУ Житомирский областной перинатальный центр Житомирского областного совета

Изучены особенности морфологических перестроек яичников при экспериментальном гиповитаминозе D у лабораторных крыс. Морфологические особенности строения яичников при экспериментальном гиповитаминозе D у крыс характеризуются нарушением созревания фолликулов, образованием кист, отсутствием желтых тел, рестройкой сосудов, а также склерозированием стромы.

Ключевые слова: поликистоз яичников, витамин D, крысы, яичники.

Кроме классических заболеваний, таких, как рахит, остеопороз, остеомалация, дефицит витамина D у женщин ассоциируется с рядом других патологий и не теряет своей актуальности. Появляется все больше данных о роли дефицита витамина D в патогенезе ожирения, сахарного диабета, дислипидемии, гипертензии, воспаления, аутоиммунной и опухольной патологии, а также нарушений репродуктивного здоровья [1].

Анализ литературы выявил ряд работ, посвященных исследованию уровней активного метаболита витамина D – 25-гидроксихолекальциферола (25(OH)D₃) в крови у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), которые показали обратную связь данного показателя с параметрами избытка массы тела, такими, как индекс массы тела (ИМТ) и окружность талии. В исследовании с участием 25 женщин с СПКЯ в 72% был зарегистрирован дефицит витамина D, при этом у 44% он был сильно выражен, по сравнению с группой контроля. Также была установлена обратная связь между содержанием 25(OH)D₃ и ИМТ [2]. Следует отметить, что уровни 25(OH)D₃ были значительно ниже у женщин, имевших признаки метаболического синдрома, чем у пациенток без метаболического синдрома. Wehr и соавторы (2011) установили дефицит 25(OH)D₃ в когорте из 206 женщин с СПКЯ, а также обратную корреляцию между уровнем 25(OH)D₃ и ИМТ [3]. Механизмы, лежащие в основе взаимосвязи низких уровней 25(OH)D и ожирением, полностью пока не до конца ясны. Существует мнение, что ожирение может способствовать уменьшению циркулирующего в крови витамина D₃ путем задержки его в жировой ткани [4]. Так, J. Wortsman и соавторы (2000) установили, что повышение уровня 25(OH)D₃ через 24 ч после ультрафиолетового облучения тела на 57% ниже у людей с ожирением, чем без него [5]. В то же время существуют доказательства того, что дефицит витамина D участвует в развитии ожирения, а недостаточное потребление данного витамина может быть его предиктором [6].

По данным ряда публикаций, дефицит витамина D может рассматриваться как одно из звеньев патогенеза инсулинорезистентности (ИР). В то же время взаимосвязь снижения 25(OH)D₃ с ИР частично может быть опосредована ожирением. Hahn и соавторы (2006) в когорте из 120 жен-

щин с СПКЯ установили обратную связь между уровнем 25(OH)D₃ в сыворотке крови и показателями ИР [7]. Panidis (2005) в исследовании на 300 женщинах с СПКЯ и группы контроля (113 женщин) также наблюдали обратную корреляционную связь между уровнем 25(OH)D₃ и индексом HOMA. В этой же работе женщины с ожирением имели значительно более низкие уровни 25(OH)D₃ [8]. Как известно, секреция инсулина является кальцийзависимым процессом. В свою очередь экспрессия инсулиновых рецепторов под действием витамина D повышает активность инсулина.

Описанные механизмы геномной стимуляции мРНК рецептора инсулина с помощью сигнализации рецептора витамина D (VDR). VDR-рецепторы регулируют более 3% генома человека, в том числе гены, имеющие решающее значение в метаболизме глюкозы. Полиморфизм генов VDR был обнаружен у 162 женщин с СПКЯ. Несмотря на то что на сегодняшний день VDR-рецепторы идентифицированы в эндометрии, миометрии, шейке матки и ткани грудной железы, данные, подтверждающие роль витамина D в репродукции, на сегодняшний день неоднозначны. Работы по изучению связи между полиморфизмом генов VDR и развитием СПКЯ продолжаются [9–11].

Существует концепция о роли витамина D в процессах ферментативной ароматизации андрогенов в эстрогены в гранулезных клетках, согласно которой витамин D может рассматриваться как один из механизмов нарушения репродуктивной функции в условиях гиповитаминоза [6]. Так, ряд публикаций свидетельствуют о связи дефицита витамина D с содержанием тестостерона, ДГЕА-С и секс-стероидсвязывающего глобулина (ССГ). Так, Wehrта и соавторы (2011) установили положительную корреляцию между сывороточным уровнем 25(OH)D₃ и уровнем ССГ, а также отрицательную корреляцию между витамином D и гирсутным числом, причем показатели оставались статистически значимыми после поправки на ИМТ [12]. Thus-Jacobsta и соавторы (1999) определили клиническое уменьшение выраженности акне после 6-месячного приема 50 000 МЕ витамина D еженедельно и 150 мг Са ежедневно, а также установление регулярных месячных [13]. В исследовании, включившем 12 женщин с СПКЯ, принимавших в течение 3 мес витамин D и Са, показано снижение сывороточных уровней общего тестостерона и андростендиона. В работах этих же авторов также было продемонстрировано улучшение менструальной функции на фоне приема препаратов витамина D [6]. Учитывая овуляторную дисфункцию при СПКЯ продолжается выполнение работ по изучению кальциевого гомеостаза в патогенезе ановуляции при этой патологии. В клинических исследованиях, включавших 60 женщин с бесплодием на фоне СПКЯ, Rashidi и соавторы (2009) показали, что лечение метформинном в сочетании с Са и витамином D приводило к увеличению числа доминантных фолликулов по сравнению с

Содержание 25(OH)D₃ и общего кальция в сыворотке крови крыс обеих групп

Группы	n	Содержание 25(OH)D ₃ , нмоль/л	Содержание общего кальция, ммоль/л
Группа 1 (контроль)	5	100,6±3	2,20±0,05
Группа 2 (состояние D ₃ -гиповитаминоза)	6	38,2±1,5*	1,42±0,03*

Примечание: * – разница достоверна относительно группы контроля, p<0,05.

соответствующими показателями в группах, где применялись метформин и плацебо [14]. Ott и соавторы (2012) в проспективном исследовании с участием 91 женщины с ановуляцией на фоне СПКЯ, подлежащих индукции овуляции кломифен цитратом, показали, что у женщин с нормальными уровнями 25 (OH)D₃ частота получения доминантного фолликула и наступления последующей беременности была статистически выше по сравнению с женщинами, у которых был обнаружен дефицит витамина D [15]. Роль Ca в активации созревания яйцеклеток также установлена в исследованиях на животных [16].

Таким образом, анализ литературных данных демонстрирует связь низких уровней витамина D с ожирением, ИР, нарушением менструальной и репродуктивной функций, но не являются достаточными для установления причинно-следственных взаимосвязей и не дают возможности убедительно объяснить роль витамина D в патогенезе развития СПКЯ. Это побудило нас к проведению экспериментального исследования и изучению изменений, происходящих в структуре яичников в условиях дефицита витамина D у лабораторных животных.

Для создания экспериментальной модели были выбраны крысы, так как они наиболее близки по морфологическим характеристикам к человеку. Исследования проводили в соответствии с национальными «Общими этическими принципами экспериментов на животных» (Украина, 2001), которые согласуются с положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1985).

Для достижения этой цели были поставлены следующие задачи:

- вызвать у крыс состояние экспериментального D₃-гиповитаминоза;
- изучить морфологические особенности яичников экспериментальных животных с гиповитаминозом D₃ по сравнению с группой контроля.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе Института биохимии им. А. В. Палладина НАН Украины на 11 самках крыс с датированным днем рождения. На начало эксперимента масса тела 60-дневных животных всех исследуемых групп достоверно не отличалась и составляла в среднем 82,5±2,1 (p>0,05). Животные были разделены на 2 группы: группа 1 (5 крыс) – контроль (интактные животные); группа 2 (6 крыс) – животные, у которых было вызвано состояние гиповитаминоза D₃. Животные контрольной группы содержались в стандартных условиях вивария при естественном освещении и на рационе, рекомендованном для данного вида животных. У животных группы 2 экспериментальный D₃-гиповитаминоз вызвали путем удерживания их на соответствующей диете в течение 60 дней.

В 4-месячном возрасте крысам в состоянии покоя (метаэструса и диэструса) проводили быструю декапитацию под эфирным рауш-наркозом. Собирали кровь для последующего анализа, изымали и взвешивали органы половой системы.

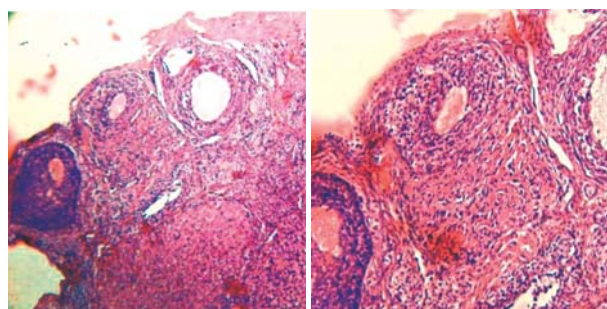


Рис. 1. Группа 1 (контроль). Яичник крысы контрольной группы. Микрофотография. Окраска гематокилин-эозином. Ок.10; Об.10

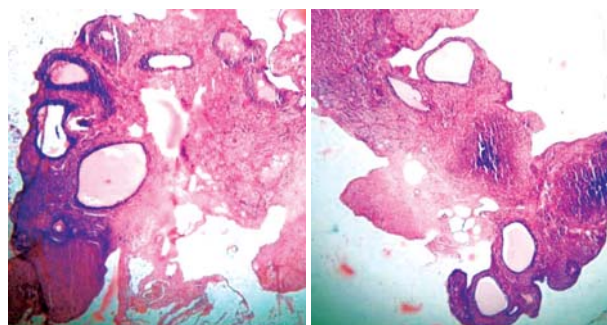


Рис. 2. Группа 2 (основная). Яичник крыс при гиповитаминозе D. Трансформация фолликулов в кистозно-измененные фолликулярные образования. Микрофотография. Окраска гематокилин-эозином. Ок.10; Об.10

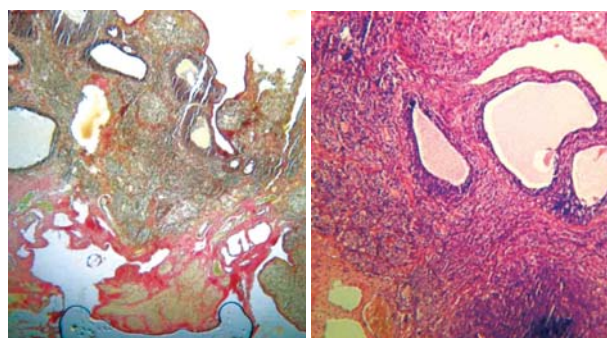


Рис. 3. Группа 2 (основная). Яичник крыс при гиповитаминозе D. Очаги фиброза мозгового слоя яичников. Микрофотография. Окраска гематокилин-эозином. Ок.10; Об.10

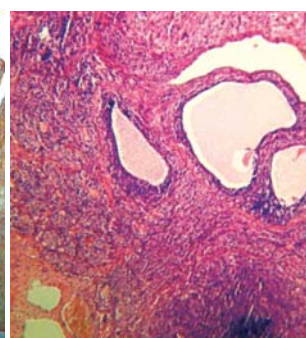


Рис. 4. Группа 1 (контроль). Яичник крысы контрольной группы. Микрофотография. Окраска гематокилин-эозином. Ок.10; Об.10

Результаты гистологического исследования в основной и контрольной группе

Группа 1 (контроль)	Группа 2
Количество фолликулов (среднее)	Количество фолликулов (среднее)
Примордиальные – 2	Примордиальные – 1
Первичные – 4	Первичные – 2
Вторичные – 3	Вторичные – 1
Третичные – 0–1	Третичные – 0
Кисты	Кисты
–	3 и более

Яичники и матку фиксировали в жидкости Буэна для дальнейшего гистологического исследования. Из парафиновых блоков изготавливали серийные срезы яичников толщиной 5–6 мкм, что составляло около 100 срезов одного нормально-го яичника. Гистологические препараты окрашивали гематоксилином и эозином и изучали с помощью световой микроскопии.

Морфологические исследования выполнены в лаборатории патоморфологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». При изучении морфологии яичников были использованы следующие методы исследования:

1. Гистологический метод: материал обрабатывали в парафиновой заливке, срезы окрашивали гематоксилин-эозином и пикрофуксином по Ван Гизон.
2. Морфометрический метод: определение количества кистозных структур, фолликулов – примордиальных, первичных, вторичных, третичных, а также кист.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Состояние гиповитаминоза D у крыс было подтверждено измерениями уровней 25(OH)D₃ и общего кальция в сыворотке крови. Как видно из данных табл. 1, у животных с D₃-гиповитаминозом концентрация содержания 25(OH)D₃ и общего кальция в сыворотке крови снижалась.

Таким образом, дальнейшие различия в состоянии яичников можно трактовать как различия, индуцированные состоянием гиповитаминоза D у крыс.

При морфологическом исследовании в яичниках контрольных животных с регулярными эстральными циклами находили желтые тела трех последовательных циклов, умеренное количество фолликулов, вступивших в рост и находящихся на разных стадиях развития, группу крупных антральных фолликулов, атретические

тела и скопления клеток интерстициальной ткани (рис. 1).

При изучении морфологического строения яичников животных в состоянии гиповитаминоза D выявлены определенные особенности. На фоне уменьшения примордиальных и незрелых фолликулов следует отметить, что во всех образцах ткани яичника основной группы было зарегистрировано присутствие множественных кист (рис. 2), расположенных в основном в корковом слое яичников.

В строме яичников основной группы отмечаются очаги фиброза мозгового слоя (рис. 3), которые распространяются на стенки кровеносных сосудов.

В основной группе, по сравнению с контролем, отмечается снижение или отсутствие зрелых фолликулов и желтых тел (рис. 4).

В очагах склерозирования стромального компонента мозгового слоя отмечается перестройка и изменения сосудов с неравномерным расширением просвета и выраженной извилистостью, а также изменение соотношения паренхимы и стромы.

Гистологически было выявлено достоверное увеличение кистозно перерожденных фолликулов в основной группе (табл. 2) по сравнению с контролем.

Следует отметить, что установленные в ходе нашего исследования морфологические перестройки яичников крыс при экспериментальном гиповитаминозе D сходны с описанными в литературе изменениями морфологической структуры яичников в экспериментальных моделях поликистоза яичников крыс, а также при андрогенизации крыс в период пубертата [17,18].

ВЫВОДЫ

Суммируя результаты проведенных исследований можно предположить, что дефицит витамина D у крыс с периода пубертата непосредственно принимает участие в нарушении дозревания фолликулов, формировании поликистозного морфотипа яичников и развитии фолликулярных кист.

Морфологічні особливості яєчників щурів при експериментальному D₃-гіповітамінізмі Т.Ф. Татарчук, Т.Д. Задорожна, І.М. Капшук, Л.І. Опуховська, Т.О. Борисова, І.О. Трикаш, В.О. Тарнапольська

Вивчено особливості морфологічних перебудов яєчників при експериментальному гіповітамінізмі D у лабораторних щурів. Морфологічні особливості будови яєчників при експериментальному гіповітамінізмі D у щурів характеризуються порушенням дозрівання фолікулів, утворенням кіст, відсутністю жовтих тіл, перебудовою судин, а також склерозуванням стромі.

Ключові слова: полікістоз яєчників, вітамін D, щури, яєчники.

Morphological features of ovaries of rats with experimental hypovitaminosis D₃ T.F. Tatarchuk, T.D. Zadorozhna, I.N. Kapshuk, L.I. Opuhovskaya, T.A. Borisova, I.O. Triakash, V.O. Tarnapolska

The paper presents the results of the study of specific morphological features of the ovaries of rats in the condition of experimental hypovitaminosis D₃. It was found that morphologically ovaries of rats exposed to experimental D₃ hypovitaminosis are characterized by the impairment of follicular maturation, formation of cysts, absence of corpora lutea, vesicular remodeling as well as increase of collagenization and prevalence of stromal component.

Key words: polycystic ovary syndrome, vitamin D, rat, ovaries.

Сведения об авторах

Татарчук Татьяна Феофановна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, 04050, ул. Мануильського, 8; тел.: (044) 272-10-72

Задорожная Тамара Даниловна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, 04050, ул. Мануильського, 8; тел.: (044) 272-10-72

Кашук Ирина Николаевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, 04050, ул. Мануильського, 8; тел.: (044) 272-10-72

Опуховская Лариса Ивановна – Институт биохимии им. А.В. Палладика НАН Украины, 01030, г. Киев, ул. Леонтовича, 9; тел.: (044) 234-59-74

Борисова Татьяна Александровна – Институт биохимии им. А.В. Палладика НАН Украины, 01030, г. Киев, ул. Леонтовича, 9; тел.: (044) 234-59-74

Трикаш Ирина Олеговна – Институт биохимии им. А.В. Палладика НАН Украины, 01030, г. Киев, ул. Леонтовича, 9; тел.: (044) 234-59-74

Тернопольская Виля Олеговна – ОКУ Житомирский областной перинатальный центр Житомирского областного совета, 10004, г. Житомир, ул. Сабурова, 2

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Heaney R.P. Vitamin D in health and disease. Clin J Am Soc Nephrol 2008; 3: 1535–1541.
2. Li HW, Brereton RE, Anderson RA, Wallace AM, Ho CK. Vitamin D deficiency is common and associated with metabolic risk factors in patients with polycystic ovarysyndrome. Metabolism. 2011;60:1475–1481 Wehr E, Trummer O, Giuliani A, Gruber HJ, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B.
3. Yildizhan R et al. Vitamin D-associated polymorphisms are related to insulin resistance and vitamin D deficiency in polycystic ovary syndrome. Eur J Endocrinol 2011, 164(5):741–749.
4. Serum 25-hydroxyvitamin D concentrations in obese and non-obese women with polycystic ovary syndrome. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2009, 280, 559–563.
5. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. American Journal of Clinical Nutrition. 2000;72:690–693.
6. Grundmann M., & von Versen-Höynck F. (2011). Vitamin D – roles in women's reproductive health? Reproductive Biology and Endocrinology: RB&E, 9(1), 146. doi:10.1186/1477-7827-9-146.
7. Hahn S, Haselhorst U, Tan S, Quadbeck B, et al. Low serum 25-hydroxyvitamin D concentrations are associated with insulin resistance and obesity in women with polycystic ovary syndrome. Experimental and Clinical Endocrinology and Diabetes, 2006
8. Panidis D, Balaris C, Farmakiotis D, Rousso D, Kourtis A, Balaris V, Serum parathyroid hormone concentrations are increased in women with polycystic ovary syndrome. Clinical Chemistry, 2005
9. Ranjzad F, Mahban A, Shemirani AI, Mahmoudi T, Vahedi M, Nikzamid A, Zali MR.
9. Influence of gene variants related to calcium homeostasis on biochemical parameters of women with polycystic ovary syndrome. Journal of Assisted Reproduction and Genetics. 2011;28:225–232.
10. Parikh G, Varadinova M, Suwandhi P, Araki T, et al. Vitamin D regulates steroidogenesis and insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) production in human ovarian cells. Hormone and Metabolic Research, 2010, 42 754–75.
11. Mahmoudi T. Genetic variation in the vitamin D receptor and polycystic ovary syndrome risk. Fertil Steril 2009, 92(4):1381–1383.
12. Wehr E, Pieber TR, Obermayer-Pietsch B. Effect of vitamin D3 treatment on glucose metabolism and menstrual frequency in PCOS women—a pilot study. J Endocrinol Invest 2011.
13. Thys-Jacobs S, Donovan D, Papadopoulos A, Sarrel P, Bilezikian JP. Vitamin D and calcium dysregulation in the polycystic ovarian syndrome. Steroids 1999, 64(6):430–435.
14. Rashidi B, Haghollahi F, Shariat M, Zayerii F. The effects of calcium-vitamin D and metformin on polycystic ovary syndrome: a pilot study. Taiwan J Obstet Gynecol 2009, 48(2):142–147.
15. J Ott, L Wattar, C Kurz, R Seemann, JC Huber Parameters for calcium metabolism in women with polycystic ovary syndrome who undergo clomiphene citrate stimulation: a prospective cohort study ... – European Journal of ..., 2012 – EFES.
16. Dolci S & Siracusa G An increase of intracellular free Ca²⁺ is essential for spontaneous meiotic resumption by mouse oocytes. Journal of Experimental Zoology, 1991, 260, 401–405.
17. Резніков О.Г. Вплив тестостерону та блокатора андрогенних рецепторів, застосованих під час пубертації, на гістологічну будову органів статеві системи самиць щурів / О.Г. Резніков, І.Ю. Ганжій, Л.І. Полякова, Н.Д. Носенко, П.В. Сініцин, Л.В. Тарасенко, А.А. Лимарева, Л.В. Чайковська // Патологія. – 2009. – Т. 6, № 2.
18. Смирнова С.Н. Функциональная морфология яичников в условиях измененного гомеостаза на разных стадиях онтогенеза у белых крыс при СПКЯ. Таврический медико-биологический вестник, 2013, том 16, № 1, ч. 1 (61). – С. 228–231.

Статья поступила в редакцию 09.02.2015

ЦИПРОЛЕТ® А

ЦИПРОФЛОКСАЦИН 500 мг + ТИНИДАЗОЛ 600 мг



**Комбинированная терапия
аэробно-анаэробных
и протозойных инфекций**

№ UA/11851/01/01; Приказ МЗУ 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 легких; 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.

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

Противопоказания. Повышенная чувствительность к ципрофлоксацину или к другим фторхинолонам, повышенная чувствительность к тинидазолу или к другим производным 5-нитроимидазола, беременность и период кормления грудью, детский возраст.

Побочные реакции: Тошнота, диарея, рвота, диспепсические явления, абдоминальная боль, обложенный язык, глоссит, стоматит, головокружение, расстройство сна, ажитация, 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, дергание, головная боль, периферическая нейропатия, сенсорные нарушения, эозинофилия, артралгии, миалгии, потемнение мочи, и др.

Упаковка. По 10 таблеток в блистере, по 1 блистеру в коробке.

Категория отпуска. По рецепту.

Комплексний підхід до лікування дисгормональних захворювань молочної залози



Tazalok™
Тазалок™

УСУВАЄ ДИСГОРМОНАЛЬНУ ПРИЧИНУ МАСТОПАТІЇ ТА ЗМЕНШУЄ СИМПТОМИ МАСТОДИНІЇ¹⁰

- **ТАРГЕТНО БЛОКУЄ** естрогенові рецептори (антиестрогенна та прогестеронмодуюча дія)^{1,2,10}
- **ОПТИМІЗУЄ** метаболізм гормонів (блокує ароматазу, перешкоджає конверсії андрогенів в естрон)¹⁰
- **МАЄ ВИРАЖЕНУ** протизапальну та протинабрякову дію, швидко зменшує масталгію²
- **СПРИЯЄ** активній резорбції вмісту кістозних утворень в молочних залозах^{2,9}



БЛОКУЄ ОСНОВНІ ШЛЯХИ ПРОЛІФЕРАЦІЇ В МОЛОЧНИХ ЗАЛОЗАХ, ЗАХИЩАЄ ВІД РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ¹¹

- **ПРИГНІЧУЄ** продукцію агресивних метаболітів естрогенів (\downarrow 16- α -ОНЕ1)^{4,5}
- **ПІДСИЛЮЄ** протипухлинну активність гена-онкосупресора BRCA⁹
- **НЕЙТРАЛІЗУЄ** дію факторів росту та індукує апоптоз пухлинних клітин^{4,6,7}
- **ГАЛЬМУЄ** патологічний неоангіогенез (\downarrow CD, \downarrow VEGF)³
- **СПРИЯЄ** поліпшенню структури тканини молочної залози (антипроліферативна дія)⁸



Tazalok™ – комбінований негормональний лікарський засіб, у вигляді настояни суміші (1:10) коріння ладанка шестипелюсткового, свіжого коріння петрушки кучерявої, свіжого коріння селери, трави підмаренника справжнього, трави льонку звичайного, квіток нагідок. Тазалок™ виявляє селективну антиестрогенну активність, призводить до ритмічного вироблення і нормалізації співвідношення гонадотропних гормонів, сприяє зняттю рівня пролактину та підвищенню рівня прогестерону, усуває дисбаланс між естрадіолом і прогестероном, нормалізує другу фазу менструального циклу, а також чинить антипроліферативну, протизапальну, резорбтивну, седативну та загальнозмцнюючу дію. Протипухлинна; підвищує чутливість до компонентів препарату, період вагітності і годування груддю, дитячий вік. P/л UA/8499/01/01. Виробник лікарського засобу: Dr. Gustav Klein GmbH&Co.KG, Germany (Штайнфельд 3, Д-77736 Цельс А.Х., Німеччина)

EPIGALIN здійснює гальмування патологічних гіпер- та диспластичних процесів в гормон-залежних органах і тканинах жіночої репродуктивної системи, зменшує розвиток паліоматозу та ступінь дисплазії шийки матки, викликаних вірусом паліом людини (ВПЛ). За рекомендацією лікаря призначається для патогенетичної профілактики передпухлинних та пухлинних захворювань при лейоміомі матки, мастопатії, гіперплазії ендометрію, ендометріозі (в т.ч. аденоміозі, ендометріодічних кістах), дисплазії шийки матки, ангіогенітальних кондиломах. Спосіб застосування та дози: по 1-2 капсули на добу під час їжі протягом 3-6 місяців. Тривалість застосування та необхідність повторного курсу визначає лікар індивідуально. Протипухлинна; індивідуальна нестерпність, вагітність та період лактації. Не рекомендовано одночасно вживати з кислотнознижуючими засобами. Не є лікарським засобом. Висновок № 05.03.02-03/8663 від 19.02.2013 року. Назва виробника: BHI - Biohealth Int. GmbH., Germany

1. Резніков О.Г. та ін. // Репродуктивна ендокринологія. – №1(3). – 2012; 2. Татарчук Т.Ф., Калугина Л.В., Ефименко О.О. // Репродуктивна ендокринологія, №3(5)/2012; 3. Gu JW, Makey KL et al. // Vasc Cell. 2013 May 2; 5(1); 4. Kim YS, Milner JA. // J Nutr Biochem. 2005 Feb; 16(2); 5. Gregory A. et al. // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005 Aug; 14(8); 6. Chinni SR, Sarkar FH. // Clin Cancer Res 2002; Apr; 8(4); 7. Brignall MS. // Altern Med Rev 2001; 6(6); 8. Касимов В.И., Сметник В.Л. и др. // Лучшество и гинекология, №7 / 2013; 9. Meng Q, Qi M, Chen DZ. // Mol Med (Bert). 2000; 7(3); 10. Інструкція до медичного застосування лікарського засобу Тазалок (P/л: UA/8499/01/01) 11. Інструкція до застосування EPIGALIN (Висновок № 05.03.02-03/8663 від 19.02.2013 року)

Інформація призначена виключно для медичних фахівців. Повна інформація представлена в інструкції до застосування. ТОВ «Ніверсальне агентство «Про-Фарма», м. Київ, вул. М. Котельницька, 1, оф. 97, тел.: (044) 422-50-70