

Здоровье женщины



ISSN 1992-5921

№2 (48) '2010

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

- II МЕЖДУНАРОДНАЯ
КОНФЕРЕНЦИЯ ГИНЕКОЛОГОВ
ПАМЯТИ А.Ф. ЕФИМЕНКО
«НОВОЕ ЛИЦО
ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ
ХИРУРГИИ 2010» 12
- ГОСТРА РЕСПИРАТОРНА ВІРУСНА
ІНФЕКЦІЯ ТА ВАГІТНІСТЬ:
АНАЛІЗ КЛІНІЧНОГО ДОСВІДУ 16
- ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ
НЕОСЛОЖНЕННОЙ ИНФЕКЦИИ
МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ 31
- ПРЕДМЕНСТРУАЛЬНЫЙ
СИНДРОМ НА ФОНЕ
ДЕФИЦИТА МАГНИЯ 151
- НЕГОРМОНАЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ
КЛИМАКТЕРИЧЕСКИХ
РАССТРОЙСТВ 160
- ПРИЧИНЫ И СЛЕДСТВИЯ
МАТОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ
У ПОДРОСТКОВ 179

Сумамед®

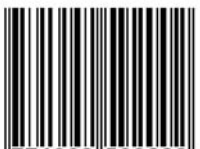
... 20 лет успешной клинической практики

Инфекции,
передающиеся
половым
путем



TEVA

Представительство в Украине
«Тева Фармацевтигал Индастриз Лтд»
Киев, ул. Физкультуры, 30-в, офис 604,
тел. (044) 594-70-80
www.teva.ua



Пімафуцин®

натаміцин

Ефективне лікування вагінального кандидозу

Дозволений
до застосування
у будь-який термін вагітності
та в період лактації



Регістраційні посвідчення: UA/03993/01/01; UA/03993/02/01; UA/03993/03/01

Они объединились, чтобы найти лучших!

Одной из профильных ассоциаций, которые с 2009 г. поддерживают Национальную Медицинскую Премию, является Ассоциация акушеров-гинекологов Украины.

В связи с этим Оргкомитет Национальной Медицинской Премии выражает свою благодарность за поддержку членам Ассоциации, а так же ее президенту Венцковскому Борису Михайловичу, который является заведующим кафедрой акушерства и гинекологии Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, членом-корреспондентом АМН Украины, доктором медицинских наук, профессором, заслуженным деятелем науки и техники Украины.

Еще в прошлом году члены Ассоциации, которых на сегодняшний день насчитывается в Украине более 8000, принимали активное участие в формировании реестра «ТОП100 в медицине», проголосовав за своих коллег и медучреждения. Достаточно много членов Ассоциации и сами вошли в реестр, доказывая тем самым, что Ассоциация акушеров-гинекологов Украины имеет настоящих профессионалов, знающих свое дело.

Ассоциация акушеров-гинекологов Украины является всеукраинской общественной организацией, действующей на всей территории Украины. Она объединяет специалистов, занятых практической, педагогической и научно-исследовательской деятельностью в области акушерства и гинекологии. Деятельность Ассоциации направлена на содействие повышению уровня профессиональной подготовки акушеров-гинекологов Украины, создание информационной системы и социально-правовой защиты акушеров-гинекологов, членов Ассоциации.

Основными задачами Ассоциации являются:

- содействие разработке приоритетных направлений развития системы охраны здоровья женщины, матери и ребенка, определение общей политики по этим вопросам;
- изучение современных достижений науки в области акушерства и гинекологии;

**НАЦІОНАЛЬНА
МЕДИЧНА ПРЕМІЯ**

- содействие повышению уровня санитарной культуры населения по вопросам охраны здоровья женщины, укреплению репродуктивного здоровья, полового воспитания и профилактики венерических заболеваний и СПИДа.

Основные направления работы:

- формирование банка данных, расширение контактов и обмен опытом с ассоциациями других стран, деятельность которых направлена на охрану здоровья семьи, женщины, матери и ребенка;
- создавать системы консультационных пунктов по вопросам психологической и физиологической адаптации женщины во время беременности, родов, послеродового периода;
- участвовать в проведении научных исследований и разработке практических рекомендаций по проблемам акушерства и гинекологии, в том числе осуществлять издательскую деятельность;
- участвовать в общественной экспертизе, клинических испытаниях новых фармацевтических препаратов, медицинской техники, методов лечения, которые применяются в акушерстве и гинекологии;
- проводить и участвовать в научно-практических конференциях, симпозиумах и других мероприятиях в Украине и за ее пределами;
- сотрудничать с другими общественными и государственными организациями в Украине и за рубежом, которые занимаются охраной здоровья женщины, матери и ребенка.

В оргкомитете конкурса «Национальная Медицинская Премия» уверены, что дальнейшее сотрудничество будет не менее продуктивным и взаимовыгодным.

Мы объединились, чтобы найти лучших!

Гостра респіраторна вірусна інфекція та вагітність: аналіз клінічного досвіду

Р.О. Моїсеєнко¹, І.В. Шпак^{1,2,3}, В.В. Камінський^{1,2,3}, О.М. Борис^{2,3}, Л.І. Воробей^{2,4}, В.В. Кривенький⁴, О.Я. Тупіс^{2,4}, І.О. Гак^{2,4}, М.Н. Шалько^{2,4}, Р.Р. Ткачук⁴

¹МОЗ України

²Кафедра акушерства, гінекології та репродуктології НМАПО ім. П.Л. Шупика

³Український державний інститут репродуктології НМАПО ім. П.Л. Шупика

⁴Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини

У публікації представлена інформація про зв'язок грипу та вагітності, зокрема про вплив вірусу грипу штаму А/Н1N1 на захворюваність вагітних. На основі власних спостережень спеціалістів Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини (КМЦРПМ) проаналізовано особливості перебігу даної інфекції у вагітних, найчастіше ускладнення грипу А/Н1N1 у вагітних, принципи ведення, лікування та реабілітації таких хворих. Вагітні, за даними проведеного аналізу, належать до групи підвищеного ризику розвитку ускладнень під час епідемії грипу А/Н1N1 і частіше вимагають госпіталізації та інтенсивної терапії.

У статті представлено узагальнені дані про вагітних, що захворіли на грип А/Н1N1 під час епідемії 2009 р., та найцікавіші і водночас найважчі випадки грипу у вагітних, які спостерігались у КМЦРПМ. Продемонстровано, що вірус представляє серйозну небезпеку навіть для абсолютно здорових вагітних.

Ключові слова: епідемія грипу А/Н1N1-2009, вагітність, передчасні пологи, антенатальна загибель плода, материнська смертність.

Зима по праву вважається сезоном простудних захворювань, серед яких грип, мабуть, – найпідступніше. Грип – це гостре висококонтагіозне захворювання, що передається повітряно-крапельним шляхом і викликається вірусами грипу типів А, В і С. Грип характеризується підвищенням температури тіла, симптомами інтоксикації й запаленням слизової оболонки дихальних шляхів [1, 5].

На грип та інші гострі респіраторні вірусні інфекції (ГРВІ) в Україні щорічно хворіє від 10 до 25% населення. Грип посідає друге місце у структурі інфекційних хвороб, поступаючись лише сумарній кількості гострих вірусних інфекцій дихальних шляхів. Віруси грипу уражають різні органи та системи і в 5% випадків спричиняють тяжкі гіпертоксичні форми.

Практично всі епідемії грипу супроводжуються розвитком таких ускладнень, як пневмонія, синусит, отит, менінгіт, гостра серцево-судинна патологія, що призводять до підвищення смертності, особливо у групах ризику. Насамперед це стосується вагітних, оскільки в них частіше діагностують тяжкі та ускладнені форми грипу, пневмонії [2, 3, 16, 17].

Вірус викликає зараження матері, розвиток інфекційного процесу в її організмі, може проникнути крізь плаценту, пошкодити її, інфікувати плід, у результаті чого можливі формування вад розвитку плода, його внутрішньоутробна загибель або загибель дитини під час народження [6].

Найбільшу потенційну небезпеку для плода перш за все становлять вірусні інфекції (вірус грипу, респіраторно-синцитіальний вірус). Викликані цими збудниками захворювання призводять до інтоксикації, активізації латентної інфекції, ураження внутрішніх органів. Віруси, проникаючи крізь плаценту, можуть зумовити внутрішньоутробне інфікування, передчасне переривання вагітності, вади роз-

витку та внутрішньоутробну загибель плода. Крім того, вірусна інфекція сприяє підвищенню крововтрати під час пологів чи переривання вагітності [4, 7, 8, 16].

Віруси грипу типу А, В і С під час спалаху епідемії зумовлюють розвиток пневмонії у вагітних. Найбільш високий рівень смертності від грипу спостерігається в III триместрі вагітності. При цьому аналіз причин смерті показав, що вагітні зазвичай помирали від миттєвої первинної грипозної пневмонії, тоді як невагітні пацієнтки – від вторинної бактеріальної інфекції [13, 15].

Захворюваність на пневмонію у вагітних коливається в широких межах і переважно спостерігається в II і III триместрах вагітності (у 92%).

Летальність вагітних і породілей від захворювань легень (здебільшого від пневмонії) посідає третє місце (13%) після серцево-судинних захворювань (28,5%) і гострого вірусного гепатиту (18,6%). Серед причин смерті від інфекційних захворювань пневмонія посідає перше місце, хоча смертність від захворювання у вагітних така ж, як у невагітних. Прогноз при вірусних пневмоніях у вагітних гірший, ніж у невагітних жінок (у разі бактеріальних пневмоній – однаковий) [1, 9, 15].

Пневмонія не є протипоказанням до продовження вагітності. У разі виникнення пневмонії незадовго до пологів доцільно, за можливості, відстрочити настання пологової діяльності. За наявності дихальної недостатності II чи III ступеня період вигнання плода скорочують шляхом перинеотомії [15].

У жінок до 34 тиж вагітності, хворих на пневмонію, існує ризик передчасних пологів у 43% випадків. Слід зауважити, що за даними клінічних досліджень тяжкість перебігу захворювання корелює з ризиком передчасних пологів. Продукція простагландинів і запальна відповідь на інфекцію можуть спричинити народження дітей із меншою масою тіла. Переконливих даних щодо відмінностей у смертності новонароджених від матерів із пневмонією та без неї за останні два десятиріччя немає [12–14].

Багато чого тут залежить від термінів вагітності в разі інфікування вірусом. Так, у I триместрі вагітності (до 12 тиж), коли відбувається інтенсивна закладка внутрішніх органів, вплив вірусу може згубно відбитися на формуванні систем і органів плода. З'являється ризик виникнення вад розвитку й навіть внутрішньоутробної загибелі плода. Є відомості, що вірус грипу більше впливає на нервові тканини ембріона, викликаючи вади розвитку ЦНС.

Інфекція на пізніх термінах (на 8–9-му місяцях) може стати причиною вродженої пневмонії, призвести до несприятливого перебігу вагітності та створити загрозу переривання вагітності, передчасних пологів [11].

Плід, інфікований вірусом грипу, нерідко гине в пологах під час перших потугів. Унаслідок інфікування плід стає чутливим до дій, яких він зазнає під час пологів. Тому його загибель в анте- чи інтранатальний період пов'язана з аку-

шерською патологією і суттєво залежить від тяжкості захворювання матері на грип.

Вивчення адаптації новонароджених і дітей раннього віку, інфікованих внутрішньоутробно вірусом грипу, показало, що 60% із них мали відхилення фізичного та розумового розвитку. У багатьох дітей спостерігалися пізні прорізування зубів, заїкання, дефекти мови, ендокринологічні порушення, алергійні захворювання, гострі респіраторні вірусні пневмонії на фоні вірусної інфекції. Відносно високу захворюваність і смертність дітей у перші три роки життя пов'язують із порушеннями в системі імунітету [2, 10, 13].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

За період з 29.10.2009 р. по 01.02.2010 р. у Київському міському центрі репродуктивної та перинатальної медицини всього перебувало з гострою вірусною інфекцією верхніх дихальних шляхів 434 жінки, з них: з підтвердженим діагнозом грипу А/Н1N1 (пандемічний) – 43 жінки, парагрипу – 7, грипу В – 3. ГРВІ мала перебіг як риніт в 11 випадках, як тонзиліт – у 20, як фарингіт – у 32, як трахеїт – у 65, як бронхіт – у 112, як трахеобронхіт – у 158, як пневмонія – у 34 випадках. Грип у тяжкій формі перебігав у 10 випадках. Усі жінки з ГРВІ були обстежені в необхідному об'ємі та проліковані згідно з наказом МОЗ України № 813 та № 832.

Несвоєчасне встановлення діагнозу, труднощі ведення та тяжкі наслідки цієї патології спонукали авторів до ознайомлення медичної громади з клінічними випадками тяжкого перебігу грипу А/Н1N1 (пандемічного) у вагітних, що були зареєстровані в Київському міському центрі репродуктивної та перинатальної медицини (КМЦРПМ).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз впливу ГРВІ на перебіг вагітності і плід у 434 жінок, що перебували на стаціонарному лікуванні в Київському міському центрі репродуктивної та перинатальної медицини з гострою вірусною інфекцією верхніх дихальних шляхів, показав, що в більшості випадків вагітність прогресувала, відбулись викидні в 92 жінок, встановлена заворота вагітності у 68, антенатальна загибель плода – в 1 випадку, рання неонатальна загибель плода – в 1 жінки, народжених живих дітей 48, що відображено в таблиці.

Вплив ГРВІ на перебіг вагітності		
Викидень	92±4,4	21,1±1,3
Результат перебігу вагітності	Абс. (n=434)	% (n=434)
Прогресуюча вагітність	224±10,7	51,6±2,3
Завмерла вагітність	68±3,2	15,6±2,2
Живі діти	48±2,3	11,05±1,5
Антенатальна загибель плода	1±0,04	0,23±0,2
Рання неонатальна загибель плода	1±0,04	0,23±0,2

Особливої уваги заслуговують найскладніші клінічні випадки, представлені нижче з метою обміну клінічним досвідом.

Клінічний випадок № 1

Вагітна Г., 1983 р. народження, доставлена каретою швидкої медичної допомоги з дому 09.11.09 р. о 16 год 40 хв зі скаргами на сухий кашель, підвищення температури тіла до 38° С та задишку. Оглянута відповідальним черговим лікарем акушером-гінекологом та черговим анестезіологом.

Захворіла 05.11.09 р., коли температура тіла піднялась до 38,6° С, з'явилися загальна слабкість, кашель. Лікувалася самостійно – приймала афлубін, парацетамол, стрепсилс. У сім'ї всі здорові. Контакти з хворими на ГРВІ заперечує.

Загальний стан жінки під час госпіталізації середньої тяжкості, зумовлений інтоксикацією, дихальною недостатністю. Сатурація крові 75–80%. Шкіра блідо-рожева. Слизові оболонки рожеві, вологі. Зів помірно гіперемійований. Язик вологий, обкладений. Пульс 110 за 1 хв. Температура тіла 38 °С. АТ d=s 110/70 мм рт.ст. ЧД 30 за 1 хв. Тони серця чисті, звучні. У легенях з обох боків вислуховується жорстке дихання, ослаблене в нижніх відділах справа. Хрипи відсутні. Живіт збільшений вагітною маткою, м'який, неболочий. Матка в нормотонусі. Дно матки розташоване на 4 см вище пупка. Положення плода поздовжнє, передлежить голівка. Серцебиття плода ясне, ритмічне, з частотою 156–160 за 1 хв. Набряків немає. Печінка не виступає з-під краю реберної дуги. Випорожнення було зранку, оформлене. Сечовипускання, зі слів жінки, не порушене, діурез – достатній. Виділення слизисті. Окружність живота – 101 см. Висота дна матки (ВДМ) – 28 см.

Вагінальне дослідження: зовнішні статеві органи розвинені правильно. Піхва жінки, яка не народжувала. Шийка матки відхилена дозад, довжиною 3,5 см, щільна. Зовнішнє вічко пропускає кінчик пальця. Через передне склепіння визначається передлежача голівка плода, високо над входом у малий таз. Екзостозів немає. Мис не досягається. Виділення слизисті. Піхва санована розчином фурациліну 1:5000.

Діагноз: ГРВІ. Грип? Правобічна нижньодолева негоспітальна пневмонія? Дихальна недостатність (ДН) II ст. Вагітність 27 тиж. Головне передлежання. Обтяжений перебіг вагітності (ОПВ): загроза переривання вагітності в 14–15, 16–17 тиж; низька плацентажія.

Рекомендовано:

- повне клініко-лабораторне обстеження;
- лікування хворої у відділенні реанімації, інтенсивної терапії та анестезіології (ВРІТА);
- вірусологічне дослідження;
- противірусна терапія – таміфлю по 75 мг 2 рази на добу;
- антибактеріальна терапія – цефтриаксон 2 г в/м 2 рази на добу; сумамед 500 мг 1 раз на добу;
- оксигенотерапія;
- антиоксидантна, вітамінотерапія: вітаміни Е, С, риб'ячий жир;
- муколітики;
- симптоматична терапія;
- контроль АТ, пульсу, діурезу тощо.

0 17-й годині при поступленні до ВРІТА стан хворої середньої тяжкості. ЧД 38 за 1 хв, сатурація 53%, температура тіла 38 °С, ЧСС 120 за 1 хв, АТ 115/60 мм рт.ст. Хвора переведена в режим СД з ПТКВ 10 см вод.ст. з подачею 70% кисню. При цьому сатурація підвищилась до 75–80%. Діурез – 100 мл/год.

До 24-ї години температура тіла знизилась до 37,4 °С. Сатурація 80–82%. ЧД 36 за 1 хв. Діурез за добу – 1200 мл. Баланс – 650 мл.

11.11.09 р. оглянута в консилиумі за участю директора центру, головного позаштатного спеціаліста МОЗ України з акушерства та гінекології, професора, д-ра мед. наук В.В. Камінського. Стан хворої тяжкий. Свідомість дещо загальмована, хвора адекватна, орієнтована. Скарги на задишку, загальну слабкість. Шкіра та видимі слизові оболонки бліді, із сіруватим відтінком. Відзначається акроціаноз. Язик вологий. Гемодинаміка стабільна. АТ 110/70 мм рт.ст. Пульс 125 за 1 хв, ритмічний, задовільних властивостей. Тони серця приглушені, ритмічні. У легенях – жорстке дихання, ослаблене в нижніх відділах (більше зліва). На фоні ослабле-

ного дихання вислуховуються ділянки бронхіального дихання. Проводиться допоміжна вентиляція легень апаратом ШВЛ через лицеву маску з подачею 100% кисню. Сатурація 65–72%. Матка в нормотонусі. Серцебиття плода ясне, ритмічне, з частотою 136 за 1 хв. Діурез зі стимуляцією діуретиками – 100–150 мл/добу.

Діагноз: грип? Негоспітальна двобічна нижньодолева пневмонія. ДН II–III ст. Вагітність 27 тиж. Головне передлежання. ОПВ: загроза переривання вагітності в 14–15, 16–17 тиж, низька плацентажія.

Рекомендовано: продовжити планове лікування, респіраторна підтримка 100% киснем; профілактика дисбактеріозу; вібраційно-перкусійний масаж грудної клітки; кардіопротекторна терапія – строфантин 0,025% розчину 0,5 мл 3 рази на добу.

Оглянута терапевтом.

Протягом дня стан жінки залишався тяжкий. Свідомість дещо загальмована, адекватна. Кашель малопродуктивний, з відходженням рожевого мокротиння. Сатурація в межах 60–65%. ЧД – 42–44 за 1 хв. Діурез – 2410 мл. Баланс – 110 мл.

12.11.09 р. оглянута в консилиумі. Стан тяжкий, без динаміки. Шкіра бліда, слизові оболонки ціанотичні, акроціаноз. Хвора знаходиться в режимі СД із ПТКВ з подачею 100% кисню. Сатурація – 80%. У легенях – двобічна нижньодолева пневмонія. ЧД – 32–38 за 1 хв. АТ – 100/60 мм рт.ст. Пульс – 108 за 1 хв. Дані УЗД: вагітність 25 тиж, помірно маловоддя.

Діагноз: негоспітальна двобічна пневмонія, тяжкий перебіг. ДН III ст. Грип? Гестаційний пієлонефрит? Вагітність 27 тиж. Хронічна фетоплацентарна недостатність (ХФПН). Затримка розвитку плода (ЗРП). Маловоддя.

Рекомендовано: продовжити антибактеріальну, протівірусну, симптоматичну, дезагрегантну терапію.

Проведений бактеріологічний посів мокротиння і сечі.

Оглянута терапевтом. Враховуючи відсутність позитивної динаміки у стані пацієнтки, рекомендовано антибактеріальну терапію продовжити препаратами: тіенам 500 мг в/в крапельно 4 рази на добу; амоксицилін 1 г в/м 3 рази на добу; метронідазол 500 мг в/в крапельно 3 рази на добу; рибоксин 5 мл в/в та АТФ 1 мл в/м 1 раз на добу.

Проведене КТГ-дослідження. Стан плода оцінюється у 6–7 балів за шкалою Савельєвої.

Хвора консультувана доцентом кафедри торакальної хірургії і пульмонології. Діагноз: двобічна негоспітальна пневмонія, тяжкий перебіг на фоні вагітності 27 тиж. Двобічний ексудативний плеврит? Для виключення наявності ексудату в плевральних порожнинах рекомендована плевральна пункція торакальним хірургом, продовження антибактеріальної терапії.

Оглянута інфекціоністом. Проведене УЗД органів грудної клітки: рідини в плевральній порожнині не виявлено.

Оглянута в консилиумі за участю головного консультанта ГУОЗ та МОЗ з акушерської реанімації д-ра мед. наук Р.О. Ткаченка. Рекомендовано продовжити призначене лікування.

Діурез за добу – 2300 мл. Баланс – 50 мл.

13.11.09 р. оглянута в консилиумі. Стан тяжкий. Параметри вентиляції – без істотних змін. Сатурація – 88–91%, періодично – 54–56%.

Діагноз: негоспітальна двобічна пневмонія, тяжкий перебіг. ДН III ст. Грип? Гестаційний пієлонефрит? Вагітність 27–28 тиж. ХФПН. ЗРП. Маловоддя.

Оглянута інфекціоністом. Рекомендовано: продовжити терапію.

Стан хворої протягом 14–16.11.09 р. тяжкий, без суттєвої динаміки. 16.11.09 р. оглянута інфекціоністом та терапевтом. Отримані результати вірусологічного дослідження, які

підтвердили наявність у хворої вірусу грипу А/Н1N1 (пандемічного).

16.11.09 р. в 11 год стан хворої різко погіршився. Діагноз: інтерстиціальний набряк легень.

16.11.09 р. в 11 год 3 хв проведена інтубація трахеї, налагоджена ШВЛ.

16.11.09 р. о 12 год 30 хв оглянута в консилиумі за участю головного спеціаліста МОЗ України з акушерства та гінекології, директора КМЦРПМ, професора, д-ра мед. наук В.В. Камінського та головного консультанта ГУОЗ та МОЗ з акушерської реанімації д-ра мед. наук Р.О. Ткаченка. Діагноз: грип А/Н1N1 (пандемічний). Двобічна негоспітальна пневмонія, тяжкий перебіг. ДН III ст. Стан після інтерстиціального набряку легень. Вагітність 28 тиж. ХФПН. ЗРП I ст. Маловоддя.

Рекомендовано продовжити попереднє лікування: антибактеріальна терапія – цефтриаксон 2 г в/м 2 рази на добу; клацид 500 мг в/в 2 рази на добу; корекція електролітного складу крові глюкозо-інсуліно-калієвою сумішшю; рестриктивний тип інфузійної терапії; підтримка гемодинаміки симпатоміметиками за необхідності; медикаментозна адаптація до апарата ШВЛ; консультація пульмонолога; бронхоскопія з посівом мокротиння.

16.11.09 р. через інтубаційну трубку проведена бронхоскопія: трахея і бронхи прохідні. Слизові оболонки блідо-рожеві, дещо набряклі. У правих бронхах – незначна кількість слизово-кров'янистого мокротиння. Проведена аспірація. Взято промивні води для бактеріологічного дослідження. Заключення: дифузний катарально-геморагічний ендобронхіт I–II ст. запалення.

Консультавана доцентом кафедри анестезіології та ІТ. Заключення: позалікарняна двобічна полісегментарна пневмонія вірусної етіології. Гострий респіраторно-дихальний синдром (РДС). Рекомендовано: відмінити цефтриаксон; активна кінетотерапія, у т.ч. з поворотом на живіт; вирішити питання щодо трахеостомії; адекватне ентеральне харчування – до 2–2,4 л; підтримка сатурації на рівні, більше 90–92%; санація трахеї (амікацин 0,5 г щоденно).

17.11.09 р. стан хворої залишається тяжким, з незначною позитивною динамікою. Гемодинаміка стабільна, утримується самостійно в межах 120–130/85–90 мм рт.ст. На фоні ШВЛ із ФК кисню 85–90%, ЧД – 22 за 1 хв, ПТКВ 11–12 мм вод.ст., сатурація утримується в межах 96–97%. Перебуває в стані медикаментозного сну. Пульс 90–100 за 1 хв. На ЕКГ – дисметаболичні зміни міокарда. ЦВТ 200 мм вод.ст. Аускультативно – на фоні жорсткого дихання крепітація над усією поверхнею лівої легені, справа – у нижніх відділах. При санації ТБД – незначна кількість слизового мокротиння.

У лабораторних аналізах – гіпокаліємія (2,91 ммоль/л), незначне наростання лейкоцитозу, стабілізація рівня тромбоцитів.

З 9-ї години 17.11.09 р. матка періодично приходить у тонус. Серцебиття плода вислуховується. Проведене УЗД. З метою вияснення акушерської ситуації проведене вагінальне дослідження: піхва жінки, яка не народжувала. Шийка матки центрована, вкорочена до 2,5 см, цервікальний канал пропускає 1 поперечний палець за внутрішнє вічко. Плодовий міхур цілий. Передлежить голівка. Мис не досягається. Екзостози відсутні. Виділення слизисті, сукровичні.

Діагноз: грип А/Н1N1 (пандемічний). Двобічна негоспітальна пневмонія, тяжкий перебіг. ДН III ст. Стан після інтерстиціального набряку легень. РДС. Вагітність 28 тиж. ХФПН. ЗРП I ст. Маловоддя. Пологи I, перший період.

Враховуючи наявність гіпертермії протягом останніх 1,5 доби, рекомендовано доповнити антибактеріальну терапію препаратом меронем по 1 г 3 рази на добу.

17.11.09 р. о 14-й годині оглянута в консилиумі. Стан хворої вкрай тяжкий. Сатурація – 92–95%. Вагінальне дослідження: шийка матки згладжена, м'яка, відкрита до 4 см. Вилилися навколоплодові води – світлі, до 100 мл. Передлежить голівка плода, притиснута до входу в малий таз.

Діагноз: грип А/Н1N1 (пандемічний). Двобічна негоспітальна пневмонія, тяжкий перебіг. ДН III ст. Стан після інтерстиціального набряку легень. РДС. Вагітність 28 тиж. Головне передлежання. І період передчасних пологів. Ранне відходження навколоплодових вод. Маловоддя. ХФПН. ЗРП I ст.

Рекомендовано: продовжити призначену терапію згідно з рішенням консилиуму; пологи вести як передчасні, проводити профілактику кровотечі у послідовий період.

Оглянута головним анестезіологом МОЗ України професором, д-ром мед. наук Ф.С. Глумчером. Рекомендовано лікування згідно з протоколом МОЗ.

17.11.09 р. о 20 год 15 хв у задньому виді потиличного передлежання народився живий недоношений плід жіночої статі масою 1000 г, зростом 36 см, з оцінкою за шкалою Апгар 1 бал, переданий неонатологу та анестезіологу для проведення реанімаційних заходів.

17.11.09 р. о 20 год 23 хв самостійно відділилася плацента і виділився по Шульце послід – цілий. Плацента 14x12x1,5 см, кольору вареного м'яса, дрябла, оболонки – всі. Послід направлений на ПГД. Пологові шляхи цілі. Загальна крововтрата (ЗК) – 180 мл. 21.11.09 р. о 10 год 30 хв дитина померла.

З 17.11. по 19.11. стан жінки вкрай тяжкий, перебуває на ШВЛ, продовжувалась інтенсивна терапія:

- антибактеріальна;
- протигрибкова – мікосист;
- муколітична – лазолван;
- антиоксидантна, вітамінотерапія – вітамін Е, риб'ячий жир,
- вітамін С, аскорутин;
- годування через зонд – берламін;
- санація ТБД розчином амікацину 1:200;
- седативна терапія – адаптація до ШВЛ;
- корекція електролітного балансу.

19.11.09 р. проведена операція з накладення трахеостоми – без ускладнень. З 21.11.09 р. стан хворої тяжкий, проте без негативної динаміки, з 24.11.09 р. – з позитивною динамікою.

02.12.09 р. оглянута в консилиумі, проведена консультація зав. від. реанімації ІФІП АМН України А.А. Воднева. Рекомендовано продовжити призначене лікування.

08.12.09 р. хвора переведена на СРАР.

З 09.12.09 р. хвора на самостійному диханні через трахеостомічну трубку з подачею зволоженого кисню через апарат Боброва SpO₂ 97–99%, подача кисню поступово знижувалась.

16.12.09 р. була зроблена ехокардіографія – без патології.

Для визначення подальшої тактики ведення на консультацію було викликано доц. кафедри пульмонології КМКЛ № 17 Л.В. Юдіну та головного анестезіолога МОЗ України, професора, д-ра мед. наук Ф.С. Глумчера.

Діагноз: стан після тяжкої вірусної пневмонії, дихальна недостатність, киснева залежність.

Рекомендовано:

- преднізолон 30 мг на добу 10–14 днів, потім знизити до 20 мг на 10 днів.
- ереспал 0,08 по 1 таблетці 2 рази на добу – 2–3 міс;
- лідаза 64 ОД в/м № 10;
- електрофорез лідази на грудну клітку № 10;
- нікотинова кислота 2 мл в/м № 10;
- дихальна гімнастика;

- кінетотерапія;
- питання про перевід вирішувати після ліквідації кисневої залежності.

18.12.09 р. хворій проведено ФБС.

24.12.09 р. стан хворої, близький до задовільного. Видалена трахеостомічна канюля. Хвора на самостійному диханні.

28.12.09 р. загальний стан хворої задовільний.

30.12.09 р. на 43-тю добу п/п періоду хвора переведена в гінекологічне відділення (ГВ) № 3, де продовжувалося призначене лікування.

11.01.10 р. виписана в задовільному стані. Рекомендовано подальше спостереження в інституті пульмонології.

Клінічний випадок № 2

Жителька Святошинського району Х., 29 років, доставлена каретою швидкої медичної допомоги 05.11.09 р. о 19 год 15 хв зі скаргами на підвищення температури тіла до 39,3 °С, сухий кашель, загальну слабкість, з 31.10.09 р. – температура тіла 38,3 °С.

З 31.10.09 р. по 3.11.09 р. перебувала на лікуванні в КМПБ № 3 з діагнозом: ГРЗ. Отримувала синупрет по 2 таблетки 3 рази на добу; лазолван по 1 ст.л. 3 рази на добу; сорбіфер дурулес по 1 таблетці 2 рази на добу.

Під час госпіталізації загальний стан вагітної порушений за рахунок гіпертермії і інтоксикації. ЧД 18–20 за 1 хв. Сатурація кисню – 98%. Температура тіла – 39,5 °С. Пульс – 96 за 1 хв. АТ – 120/80 мм рт.ст. на правій руці, 115/75 мм рт.ст. – на лівій.

Шкіра блідо-рожева, чиста. Слизові оболонки рожеві. Язик вологий, обкладений біля кореня. Зів гіперемійований. Серцеві тони ритмічні. У легенях – жорстке дихання, хрипи відсутні. Живіт м'який, неболючий, збільшений за рахунок вагітної матки. Дно матки розташоване на 2 см вище пупка. Матка в нормотонусі. Рухи плода відчуває добре. Серцебиття плода вислуховується з частотою 156 за 1 хв. Положення плода поздовжнє, передлежить тазовий кінець. Симптом Па-стернацького негативний з обох сторін. Фізіологічні відправлення в нормі. Набряки відсутні.

Діагноз: ГРВІ. Грип. Вагітність I, 24–25 тиж. Екстракорпоральне запліднення (ЕКЗ). Тазове передлежання. ОПВ: гестаційний пієлонефрит у 20 тиж; ГРЗ у 24 тиж. Анемія легкого ступеня у 20, 24 тиж. Обтяжений гінекологічний анамнез (ОГА): дисплазія епітелію шийки матки. ДЕК у 2007 р. Безплідність I (ендометріоз, чоловічий фактор – зі слів). Обтяжений соматичний анамнез (ОСА): носій *Toxoplasma gondii*, HSV 1/2, CMV.

Було призначено:

1. Повне клініко-лабораторне обстеження на сито.
2. Протівірусна терапія (таміфлю по 1 таблетці 2 рази на добу).
3. Антибактеріальна терапія.
4. Дезінтоксикаційна терапія.
5. Антиоксидантна терапія.
6. Вітамінотерапія.
7. Муколітична терапія.
8. Симптоматична терапія.
9. Десенсибілізуюча терапія.

06.11.09 р. оглянута інфекціоністом. Загальний стан середньої тяжкості, зумовлений задишкою під час підвищення температури тіла, відзначається непродуктивний кашель, загальна слабкість, пітливість, закладеність носа, одутловатість та гіперемія обличчя та зіву. Над легенями аускультативно: жорстке дихання у верхніх відділах, у нижніх – ослаблене, з крепітуючими хрипами різного калібру. Перкуторно: притуплення легеневого звуку в нижніх відділах. АТ – 110/70 мм рт.ст.

Діагноз: негоспітальна двобічна нижньодолева пневмонія. ДН І. ГРВІ. Грип? Вагітність І, 24–25 тиж.

Для подальшого лікування хвора переведена у ВРІТА. Продовжена противірусна терапія таміфлю, антибактеріальна терапія продовжена з використанням цефтриаксону і клациду, продовжена також оксигенотерапія, проведено вірусологічні дослідження.

З 06.11.09 р. по 10.11.09 р. хвора перебувала у ВРІТА. Стан тяжкий, зумовлений дихальною недостатністю І–ІІ ст.

Проводилась оксигенотерапія, антибактеріальна та протигрибкова терапія, противірусна терапія, антиоксидантна, дезагрегантна, вітамінотерапія, призначено муколітики, серцеві глікозиди і сечогінні засоби.

10.11.09 р. вагітна оглянута в консилиумі за участю головного спеціаліста МОЗ України з акушерства та гінекології, директора КМЦРПМ, професора, д-ра мед. наук В.В. Камінського. Загальний стан тяжкий, з негативною динамікою за добу. Сатурація кисню знижується до 87–88% у нічний час. ЧД – 26 за 1 хв. Пульс – 98 за 1 хв. АТ (d=s) 130/80 мм рт.ст., t – 37 °С. Дихання самостійне. ПТКВ 7–10 см вод.ст. Фракційна концентрація кисню – 0,7–1. Сатурація кисню – 87–94%.

За лабораторними даними виявлено лейкоцитоз (16,3x10⁹/л), лімфопенію (6,3%).

Діагноз: ГРВІ. Грип? Двобічна негоспітальна нижньодолева пневмонія. ДН ІІ–ІІІ ст. Вагітність 25 тиж. ЕКЗ.

Рекомендовано продовжувати режим вентиляції та розпочати терапію в повному обсязі, провести рентгенографію ОГК, повторний бакпосів мокротиння, динамічний клініко-лабораторний контроль.

12.11.09 р. оглянута в консилиумі сумісно з головним консультантом ГУОЗ та МОЗ з акушерської реанімації д-ром мед. наук Р.О. Ткаченко. Діагноз – той самий. Рекомендовано продовжити планове лікування згідно з листком призначень.

13.11.09 р. отримана телефонограма, що результат ПЛР на грип негативний.

13.11.09 р. за результатами отриманого бакпосіву згідно з чутливістю виділених мікроорганізмів (Kl.pneumoniae) антибактеріальна терапія продовжена в об'ємі: тієнам 4 г та амікацин 1 г на добу.

15.11.09 р. о 6-й годині стан хворої погіршився за рахунок гіпертермії до 38,3 °С за зниження сатурації до 80–82%.

Оглянута в консилиумі 15.11.09 р. о 9-й годині.

Діагноз: негоспітальна двобічна полісегментарна пневмонія, тяжкий перебіг. ДН ІІ–ІІІ ст. Вагітність І, 26 тиж, тазове передлежання. ЕКЗ. Антенатальна загибель плода. Маловоддя. Гестаційний пієлонефрит? Кандидоз. Внутрішньоутробне інфікування (ВУІ). ОПВ. ОГА.

Рекомендовано продовжити призначене лікування, розпочати допологову підготовку з використанням ламінарії, пропедил-гелю.

16.11.09 р. сталися пологи І, передчасні, у 26 тиж вагітності, у сідничному передлежанні, патологічні. Антенатальна загибель плода. ВУІ. Дефект плаценти. Інструментальна ревзія стінок порожнини матки. 16.11.09 р. о 12 год 10 хв народився мертвий хлопчик, масою 830 г, довжиною 35 см, з оцінкою за шкалою Апгар 0 балів.

16.11.09 р. проведена бронхоскопія. 17.11.09 р. унаслідок різкого прогресуючого падіння сатурації – нижче 52% – на фоні постійної неінвазивної вентиляції кисню через маску з фракційною концентрацією кисню 1,0, наростаючої задишки (ЧД 44 за 1 хв) о 15 год 10 хв хвора була заінтубована та переведена на ШВЛ.

17.11.09 р. о 15 год 20 хв жінка оглянута в консилиумі за участю директора центру, головного позаштатного спеціаліста МОЗ України з акушерства та гінекології, про-

фесора, д-ра мед. наук В.В. Камінського. Діагноз: позалікарняна полісегментарна двобічна пневмонія, тяжкий перебіг. ДН ІІІ. Кандидоз. Післяпологовий період, 1-ша доба після І передчасних пологів мертвим плодом (антенатальна загибель), інструментальної ревзії стінок матки. Рекомендовано: продовжувати призначене лікування за протоколом МОЗ України, динамічний лабораторний контроль.

17.11.09 р. жінка оглянута головним анестезіологом МОЗ України, професором Ф.С. Глумчером. Рекомендовано продовжити ШВЛ у положенні лежачи на животі, що дало змогу збільшити сатурацію до 82% при фракційній концентрації кисню 1,0.

З 17.11.09 р. по 19.11.09 р. жінка знаходилась у вкрай тяжкому стані, у ВРІТА, на ШВЛ, продовжувалась інтенсивна терапія:

- антибактеріальна – зивок 600 мг 2 рази на добу, амікацин 1 г уранці;
- протигрибкова – мікосист;
- муколітична – лазолван;
- антиоксидантна, вітамінотерапія – вітамін Е, риб'ячий жир, вітамін С, аскорутин;
- годування через зонд – берламін;
- санація ТБД розчином амікацину 1:200;
- седативна – адаптація до ШВЛ;
- корекція електролітного балансу.

19.11.09 р. проведена операція з накладення трахеостоми – без ускладнень. Стан хворої залишається тяжким, без динаміки. Жінка перебуває на ШВЛ з ПДКВ с 12 см вод.ст., фракційною концентрацією кисню 1,0. Сатурація утримується на рівні 82–88%, у положенні на животі – до 90%. АТ – 120/80 мм рт.ст. Пульс – 96–100 за 1 хв. Продовжується інтенсивна терапія: антибактеріальна (зивок по 600 мг 2 рази на добу, амікацин 1 г уранці), дезагрегантна, муколітична, спазмолітична, інфузійна, антиоксидантна тощо.

20.11.09 р. (4-та доба після пологів) стан хворої з негативною динамікою, сатурація не вище 80% при ФК кисню 100 %, ПТКВ – 12 см вод.ст. Температура тіла в межах 37,2–37,7 °С. За результатами дослідження кислотно-лужного стану крові – некомпенсований метаболічний алкалоз. Пульс – 105–115 за 1 хв. Проведена бактеріоскопія та бакпосів вагінальних виділень, УЗД органів малого таза (без патології), інволюція матки – відповідно до доби післяпологового періоду. Дефекація самостійна. У крові зберігається лейкоцитоз зі зсувом формули вліво. Продовжується терапія за попередньою схемою. Рекомендована корекція електролітного балансу, контроль КЛС, газів крові, рН шлункового вмісту та його корекція, повторна рентгенографія ОГК та бакпосів сечі. Діурез за добу – 1600 мл. Баланс + 1200 мл.

21.11.09 р. стан хворої вкрай тяжкий, без негативної динаміки. Сатурація за добу – 70–86%. Пульс – 100–124 за 1 хв. Температура тіла субфебрильна. Поза сідцею хвора контактна, виконує інструкції, письмово відповідає на запитання. Гемодинаміка стабільна, утримується самостійно. Зберігається незначна набряклість кистей. Діурез за добу – 3200 мл. Баланс – 1450 мл. Дані рентгенографії ОГК: інфільтрація полів обох легень, більше в нижніх відділах. Не виключені явища плевриту зліва.

22.11.09 р. стан хворої вкрай тяжкий. Поза медикаментозною сідцею жінка доступна продуктивному контакту. У легенях – жорстке дихання, ослаблене в нижніх відділах, де вислуховуються поодинокі сухі і незвучні крепітуючі хрипи. Сатурація – 79–82% з періодами зниження до 76–77%. Гемодинаміка стабільна. Дно матки розташоване на 2 см вище лона, щільне. Діурез – 4580 мл. Баланс – 2280 мл.

23.11.09 р. (7-ма доба післяпологового періоду) оглянута в консилиумі. Стан хворої тяжкий. Сатурація на попередніх

параметрах вентиляції утримується в межах 82–84%. Хвора у свідомості, контактна, виконує інструкції. Матка за лоном. Лохії сукровичні, незначні. Кислотно-лужний баланс – без змін.

Проведена бронхоскопія: бронхи прохідні. Слизова оболонка гіперемійована, набрякла. У просвіті бронхів – незначна кількість густого, слизистого мокротиння. Промивні води взяті на бакпосів. Заключення: дифузний катаральний ендобронхіт I–II.

24.11.09 р. стан хворої залишається тяжким. Сатурація в межах 50–92%. АТ – 130–140/80 мм рт.ст. Пульс – 90–100 за 1 хв. Проведене УЗД: матка розмірами 7,3x6,2x9,6 см. Ендометрій лінійний. Шийка матки 3x3 см. Придатки не змінені. Під час санації ТБД отримана незначна кількість «іржавого» мокротиння. За результатами бактеріологічних досліджень сечі – росту мікрофлори не виявлено. Діурез – 2350 мл. Баланс + 150 мл.

25.11.09 р. оглянута в консилиумі за участю головного консультанта ГУОЗ та МОЗ з акушерської реанімації д-ра мед. наук Р.О. Ткаченка. Стан жінки тяжкий, режим вентиляції попередній (ФК кисню 1,0; ПТКВ – 12 см вод.ст., ЧД 24 за 1 хв). Сатурація при цьому – 94–98%. ЧСС – 88–92 за 1 хв. АТ – 120/80 мм рт.ст. Рекомендовано провести посів крові на стерильність, контроль КЛС, рентгенографію ОГК. 26.11.09 р. діурез за добу – 2700 мл. Баланс + 300 мл.

26.11.09 р. (10-та доба після пологів) о 1-й годині хвора поскаржилась на загальну слабкість, значне потовиділення, почашене серцебиття. Тони серця приглушені, аритмічні. ЧСС – 138–144 за 1 хв. АТ – 140/80 мм рт.ст. Аналіз крові на електроліти: калій – 5,25 ммоль/л; натрій – 138 ммоль/л; глюкоза крові – 7,5 ммоль/л.

На ЕКГ – синусова тахікардія. Напад знятий в/в введенням кордарону 300 мг болюсно повільно з наступною інфузією кордарону 150 мг у 200 мл 0,9% розчину натрію хлориду. Гемодинаміка стабілізувалась. ЧСС – 100–104 за 1 хв. АТ – 120/70 мм рт.ст. Параметри ШВЛ попередні.

Оглянута в консилиумі за участю головного консультанта ГУОЗ та МОЗ з акушерської реанімації д-ра мед. наук Р.О. Ткаченка. Стан залишається тяжким, проте сатурація 96–97% при ФК кисню 1,0. Пульс – 80–110 за 1 хв. Хвора у свідомості, приймає рідину і їжу per os. У лабораторних дослідженнях – лейкоцитоз 27,4x10⁹/л. Антибактеріальна терапія продовжена з використанням тебрісу (400 мг), метрогілу (100 мг) в/в крапельно, амікацину ендотрахеально.

Проконсультована спеціалістом септичного центру І.Г. Іванниковим. Під час огляду звертає на себе увагу двобічна тотальна пневмонія. Аускультативно з обох боків вислуховуються розсіяні дрібноміхурцеві вологі і сухі хрипи. Дихальні шуми ослаблені над задньо-нижніми відділами з обох боків. Робота серця ритмічна, шуми відсутні. Живіт симетричний, м'який, перистальтика вислуховується. Печінка й селезінка не збільшені. Фізвідправлення збережені. Периферійні набряки відсутні. Температура тіла нормальна. У посівах мокротиння – стійкий ріст грибів *Candida albicans*.

Заключення: у хворої на момент огляду органом ураження є легенева тканина (етіологічно – вірусного і бактеріального характеру). Бактеріємія, вторинних вогнищ бактеріального ураження, порушення функції паренхіматозних органів не виявлено. Рекомендовано: продовжувати антибактеріальну терапію з лікувальною і профілактичною метою, замінити протигрибкову терапію на варіконазол.

О 24-й годині 26.11.09 р. жінка поскаржилась на погіршення стану, загальну слабкість, профузне потовиділення, відчуття нестачі повітря. Сатурація знизилась до 80%. Спостерігається брадикардія до 60 за 1 хв. У легенях на фоні жорсткого апаратного дихання з'явилися різно-

каліберні хрипи, ослаблене дихання в нижніх відділах. Проведена багатократна санація ТБД: відзначається виділення значної кількості липкого, гнійно-геморагічного мокротиння, відсановано кілька крупних щільних згустків гнійно-геморагічного характеру.

Після санації стан хворої покращився. Сатурація підвищилась до 92%. ЧСС відновилося, зникла пітливість, жінка заснула. У легенях – жорстке апаратне дихання, що проводиться у всі відділи. У задньо-нижніх відділах легень – незвучні розсіяні крепітуючі хрипи. Діурез за добу – 1900 мл. Баланс + 1150 мл.

27.11.09 р. (11-та доба) стан хворої залишається тяжким. Жінка у свідомості, скаржиться на слабкість, втомлюваність. Продовжується ШВЛ у попередньому режимі. Сатурація крові в межах 94–96%. Пульс – 100–115 за 1 хв. АТ – 130–150/80 мм рт.ст. Температура тіла субфебрильна (36,8–37,2 °С.) Проведена бронхоскопія: бронхи прохідні; у правих бронхах – незначна кількість слизистого мокротиння. Діурез – 2150 мл. Баланс + 805 мл. Рекомендовано проводити реабілітаційні заходи, спрямовані на відновлення м'язового тону і функції сечового міхура. Враховуючи, що в посівах мокротиння відсутній ріст грибкової мікрофлори, протигрибкова терапія продовжена з використанням мікосисту.

28.11.09 р. стан хворої тяжкий, стабільний. Сатурація утримується в межах 97–98% при подачі 95% кисню та ПТКВ 12 см вод.ст. Самостійне дихання неефективне. У легенях – жорстке апаратне дихання, поодинокі сухі хрипи. Гемодинаміка стабільна. Перистальтика активна. Утримується гіпертермія до 38 °С. Виконується санація ТБД. Діурез – 1300 мл. Баланс + 1100 мл.

29.11.09 р. о 7-й годині стан жінки погіршився після одноразового блювання шлунковим вмістом у кількості 250 мл. Сатурація знизилась до 84%. Хвора загальмована. Обличчя гіперемійоване. Дихання в легенях різко ослаблене, у нижніх відділах не прослуховується. Тахікардія до 124 за 1 хв. Проведена санація ТБД, отримано незначну кількість «іржавого» мокротиння, після чого стан жінки дещо покращився. Сатурація 92%. Дихання жорстке, ослаблене в нижніх відділах.

Збільшений ДО до 540 мл. З метою адаптації жінки до апарата проведена санація. Параметри ШВЛ: ЧД – 22 за 1 хв, фракційна концентрація кисню – 80%, ПТКВ – 8 мм вод.ст. Сатурація протягом дня – 96–97%.

За даними бронхоскопії: у просвіті бронхів, більше зліва – слизисто-гнійне мокротиння. Проведена санація теплим фізрозчином. Діурез за добу – 1800 мл. Баланс + 800 мл.

30.11.09 р. стан хворої тяжкий, стабільний. Періодично турбує кашель з відходженням в'язкого гнійно-геморагічного мокротиння. АТ – 140/70 мм рт.ст. Пульс – 84 за 1 хв, задовільних властивостей. Температура тіла – 37,2 °С. ЦВТ – 80 мм вод.ст. Проводиться ШВЛ у попередньому режимі. Сатурація – 95–97%. Оглянута інфекціоністом. У легенях дихання більш м'яке, ніж за попередню добу. Мокротиння небагато, рідке. Лабораторно – анемія легкого ступеня. Доза дексаметазону знижена до 4 мг/добу. Протигрибкова терапія проводиться флуконазолом. За можливості коригується рівень ПТКВ, величина фракційної концентрації кисню для полегшення параметрів ШВЛ (ЧД 18 за 1 хв, фракційна концентрація кисню – 70%). Діурез – 1850 мл без стимуляції. Баланс + 710 мл.

01.12.09 р. стан тяжкий. Сатурація – 97–99% при ФК кисню 70%, ЧД – 18 за 1 хв, ПТКВ – 10 см вод.ст. Температура тіла субфебрильна. Діурез – 2100 мл без стимуляції. Баланс + 980 мл.

02.12.09 р. оглянута в консилиумі, проведена консультація зав. від. реанімації ІФіП АМН України А.А. Воднева.

Стан хворої тяжкий, зумовлений дихальною недостатністю, яка розвинулася на фоні двобічної пневмонії. Хвора контактна. Особливих скарг немає. Перебуває на ШВЛ.

Об'єктивно: шкіра та видимі слизові оболонки звичайного кольору при 70% подачі кисню. Тони серця чіткі, ритмічні. АТ – 125/75 мм рт.ст. Пульс – 102 за 1 хв. У легенях справа – вологі хрипи, зліва – вологе дихання. Живіт м'який, неболісний під час пальпації. Перистальтика в'яла. М'язовий тонус дещо знижений.

Рекомендовано: продовжити терапію, яка проводиться, зменшуючи відсоток кисню і зменшуючи поступово кількість апаратних дихань. До терапії додати калімін 5 мг.

Сатурація протягом дня – 97–99%. У разі зниження ФК кисню до 0,5 – сатурація утримується на рівні 94%. При санації ТБД – в'язке слизисте мокротиння. Пульс – 106 за 1 хв. АТ – 110/80 мм рт.ст. Температура тіла нормальна. Діурез – 2550 мл. Баланс + 200 мл.

03.12.09 р. жінка оглянута в консиліумі. Стан тяжкий, зумовлений дихальною недостатністю III ст., вірусною пневмонією, гострим РДС дорослих. Проводиться ШВЛ через трахеостомну трубку повітряно-кисневою сумішшю з ФК кисню 50%. Сатурація – 94–98%. Гемодинаміка стабільна. Пульс – 83 за 1 хв. АТ – 130/80 мм рт.ст. Температура тіла субфебрильна. Проведений посів мокротиння. Поступово проводиться активація режиму хворої. Діурез за добу – 1400 мл. Баланс + 2600 мл.

04.12.09 р. (18-та доба) загальний стан тяжкий. Хвора у свідомості, доступна контакту. Продовжується ШВЛ 50% киснем. ЧД – 8 за 1 хв. Сатурація – 98%. Хвора в ліжку, активна. М'язовий тонус дещо знижений. Температура тіла 36,8 °С. У легенях жорстке дихання, проводиться у всі відділи. Вислуховуються поодинокі вологі хрипи, більше справа. При санації виділяється незначна кількість мокротиння з прожилками крові. Продовжується антибактеріальна, протигрибкова, протизапальна, муколітична, антиоксидантна, вітамінотерапія (вітрум-енерджі). Проводиться активація режиму, загальнозміцнювальний масаж, ентеральне харчування. Взято на бактеріологічне дослідження промивні води з бронхів. Діурез – 1500 мл. Баланс + 2800 мл.

Лікувально-консультативна комісія розглянула випадок стаціонарного лікування хворої. Рішення: хвора потребує подальшого стаціонарного лікування у ВРІТА і продовження листка непрацездатності більше 30 днів.

05.12.09 р. стан тяжкий. Хвора у свідомості, адекватна. Температура тіла 36,7 °С. Продовжується допоміжна вентиляція легень. Сатурація – 96–99%. Гемодинаміка стабільна, утримується самостійно. Пульс – 93 за 1 хв. АТ – 100/60 мм рт.ст. О 23 год 10 хв хвора поскаржилась на утруднення вдиху. Санація ТБД розчином амікацину не дала ефекту. Проведена заміна трахеостомічної трубки. Стан покращився, стабілізувався. Діурез за добу – 1250 мл, самостійний. Баланс + 1150 мл.

06.12.09 р. (20-та доба) стан стабільний. ФК кисню зменшено до 40–45%. Самостійне дихання неефективне. Сатурація – 98–99%. Санується невелика кількість слизово-геморагічного мокротиння. У легенях вислуховується жорстке дихання, ослаблене в нижніх відділах, поодинокі дрібноміхурцеві провідні хрипи. Гемодинаміка стабільна. АТ – 110/80 мм рт.ст. Пульс – 95 за 1 хв. Продовжується антибактеріальна, протигрибкова, муколітична, симптоматична терапія. Діурез – 1450 мл. Баланс + 1410 мл.

08.12.09 р. стан хворої з позитивною динамікою. Переведена на СРАР, при FiO₂ – 50%, SpO₂ – 98–99%; з 19-ї години 08.12.09 р. переведена на самостійне дихання через трахеостомічну трубку з подачею зволоженого кисню до 60%. SpO₂ – 98–99%. Концентрацію кисню поступово зменшували до 40%. Призначене лікування продовжено, дихальна гімнастика.

16.12.09 р. було зроблено ехокардіографію – без патології.

Для визначення подальшої тактики ведення на консультацію було викликано доц. кафедри пульмонології КМКЛ № 17 Л.В. Юдіну та головного анестезіолога МОЗ України, професора Ф.С. Глумчера.

Діагноз: стан після бактеріально-вірусної пневмонії, дихальна недостатність, киснева залежність.

Рекомендовано:

- преднізолон 30 мг на добу 10–14 днів, потім знизити до 20 мг на добу, 10 днів;
- ереспал 0,08 по 1 таблетці 2 рази на добу 2–3 міс;
- лідаза 64 ОД в/м № 10;
- електрофорез лідази на грудну клітку № 10;
- нікотинова кислота 2 мл в/м № 10;
- дихальна гімнастика;
- кінетотерапія.

Питання про переведення вирішувати після ліквідації кисневої залежності.

18.12.09 р. хворій проведено ФБС.

24.12.09 р. стан хворої близький до задовільного. Видалена трахеостомічна канюля. Хвора на самостійному диханні. 28.12.09 р. загальний стан хворої задовільний.

30.12.09 р. на 44-ту добу післяпологового періоду хвора переведена в ГВ № 3, де продовжувалося призначене лікування. 11.01.10 р. виписана для продовження лікування і реабілітації в інституті пульмонології.

Клінічний випадок № 3

Хвора К., 26 років, доставлена в КМЦРПМ каретою швидкої медичної допомоги 05.11.2009 р. о 18 год 35 хв з діагнозом: вагітність I, 21 тиж. Грип? Цукровий діабет, тяжка форма, інсулінозалежний. Універсальна діабетична ангіопатія: діабетична ретинопатія, діабетична нефропатія III ст. Хронічний пієлонефрит. Дифузний зоб I–II ст., еутиреоз. Парез Ерба справа.

Під час госпіталізації оглянута відповідальним черговим лікарем акушером-гінекологом, лікарем-інфекціоністом.

Вагітна скаржилася на загальну слабкість, сухий кашель, підвищення температури тіла до 38,6 °С.

З анамнезу встановлено: хворіє з 02.11.09 р., коли з'явилися сухий кашель, загальна слабкість, закладеність носу. Однак підвищення температури тіла не було. За медичною допомогою не зверталася, лікувалася вдома самостійно – приймала сироп від кашлю з подорожником. Звернулася в поліклініку за місцем прописки 05.11.09 р., коли вперше підвищилася температура тіла до 38,6 °С.

Проживає у приватному будинку Києво-Святошинського р-ну з чоловіком. Не працює. Контакти з хворими на ГРЗ заперечує, протягом останнього тижня спілкувалася лише з чоловіком. З 11 років виявлено цукровий діабет, інсулінозалежний, тяжка форма. Перебувала на обліку в ендокринолога. Планово приймає протофанг 2 рази на добу і актрапід 4 рази на добу. Нормальні рівні цукру (зі слів) – 10 ммоль/л. Підвищення вмісту цукру коригувала додатковим введенням інсуліну. Вагітність перша, бажана. На обліку з вагітності перебуває з 12–13 тиж. Перебіг вагітності ускладнився загрозою переривання в 5 і 17 тиж, анемією легкого ступеня. Також жінка двічі консультована в ДУ «ІПАГ АМН України» з приводу цукрового діабету, де були надані рекомендації щодо інсулінотерапії під час вагітності.

Об'єктивно: загальний стан відносно задовільний. Шкіра та видимі слизові оболонки блідо-рожеві. Язик вологий, чистий. Зів помірно гіперемійований. Мигдалики без нальотів. Носове дихання вільне. Периферійні лімфатичні вузли не збільшені, рухомі. Тони серця звучні, ритмічні. Пульс – 98 за 1 хв. АТ – 120/80 мм рт.ст. на обох руках. ЧД – 20 за 1 хв.

Над легеньми у верхніх відділах везикулярне дихання з жорстким відтінком, справа в нижніх відділах ослаблене дихання, вислуховуються вологі крепитуючі хрипи. Перкуторно в нижніх відділах справа – притуплення перкуторного тону. Живіт збільшений за рахунок вагітної матки, відповідає 20 тиж вагітності. Матка в нормотонусі. Рухи плода вагітна відчуває добре. Набряків немає. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Дефекація було 04.11.09 р. Сечовиділення в достатній кількості. Виділення слизові.

Проведено вагінальне дослідження: шийка матки сформована, відхилена дозад, довжиною 3 см. Зовнішнє вічко закрито. Матка збільшена до 20 тиж вагітності, в нормотонусі. Придатки не визначаються. Виділення слизові.

Установлений діагноз: вагітність I, 20 тиж ГРВІ. Правостороння нижньодолева пневмонія? Цукровий діабет, тяжка форма, інсулінозалежний. Універсальна діабетична ангіопатія: діабетична ретинопатія, діабетична нефропатія III ст. Хронічний пієлонефрит. Дифузний зоб I–II ст. Еутиреоз. Парез Ерба справа. Анемія легкого ступеня.

Призначено:

- обстеження в ургентному порядку;
- протівірусна терапія: таміфлю по 75 мг 2 рази на добу;
- антибактеріальна терапія: цефтриаксон по 1 г 2 рази на добу;
- дезінтоксикаційна терапія;
- антиоксидантна, вітамінотерапія – вітамін Е, риб'ячий жир, вітамін С, аскорутин;
- муколітична терапія: лазолван;
- антианемічна терапія;
- інсулінотерапія;
- обільний прийом рідини per os;
- рентгенографія органів грудної клітки.

Після проведеного лікування температура тіла знизилась до 36,6° С.

За результатами загального аналізу крові – анемія помірного ступеня (гемоглобін – 80 г/л, гематокрит – 20%), ШОЕ – 80 мм/год, лейкоцити – $8,3 \times 10^9$ /л, лейкоцитарна формула без змін (е. – 3%, п. – 5%, с. – 79%, л. – 10%, м. – 3%). Глюкоза крові – 10,5 ммоль/л. Коагулограма – ознаки гіперкоагуляції (ПТІ – 100%, фібриноген – 5550 мг/л). За результатами біохімічного аналізу крові – гіпопротеїнемія (загальний білок – 53,9 г/л, А – 31,2, Г – 22,7, А/Г – 1,37), дещо підвищені рівні АлАТ, АсАТ (АлАТ – 78 од/л, АсАТ – 102 од/л), білірубін – 8,6 мкмоль/л, креатинін – 56,8; сечовина – 7,5. Загальний аналіз сечі: п.в. – 1015, глюкоза – 0,5%, білок – 0,950, реакція кисла, лейкоцити – 0–1 у п/з.

Враховуючи супутню соматичну патологію, отримані лабораторні дані, підозру на пневмонію, хвора для подальшого лікування о 22-й годині переведена у ВРІТА, оглянута лікарем-анестезіологом. Стан пацієнтки розцінено як відносно задовільний. Гемодинаміка стабільна, ознаки дихальної недостатності відсутні. ЧД – 20 за 1 хв. Пульс – 100 за 1 хв. Температура тіла нормальна.

06.11.09 р. о 9-й годині вагітна оглянута в консилиумі за участю головного спеціаліста МОЗ України з акушерства та гінекології, директора КМЦРПМ, професора, д-ра мед. наук В.В. Камінського. Стан пацієнтки залишався близьким до задовільного. Скарги на сухий кашель. Температура тіла – 36,9 °С. АТ – 110/70 мм рт.ст. на обох руках. Пульс – 98 за 1 хв, задовільних властивостей. У легень – картина правосторонньої нижньодолевої вогнищевої пневмонії в стадії розршення (вислуховуються крепитуючі хрипи). Ознак дихальної недостатності немає. Матка в нормотонусі. Рухи плода відчуває добре. Симптом Пастернацького негативний з обох боків. Набряки відсутні. Діурез достатній, 100 мл за год.

За даними УЗ: 1 живий плід. Розміри плода відповідають 20 тиж вагітності. Плацента біля дна і по передній стінці,

товщиною 2,7 см, 0–1 ступеня зрілості. Навколоплодові води в нормі. Міометрій у нормотонусі.

Глюкоза крові – 9,0 ммоль/л.

За результатами лабораторних даних на ранок 06.11.09 р. – анемія середнього ступеня, лейкоцити – 4×10^9 /л, ШОЕ – 30 мм/год, зсув лейкоцитарної формули вліво до 11 паличкоядерних нейтрофілів, лімфоцити – 19%.

Загальний аналіз сечі свідчить про наявність діабетичної нефропатії: незначна протеїнурія (білок – 0,650), глюкозурія (глюкоза – 0,5%), п.в. – 1005, лейкоцити – 2–3 у п/з, еритроцити свіжі, поодинокі в п/з, зернисті циліндри – 2–3 у п/з, солі – оксалати.

Бактеріоскопія виділень: лейкоцити – 3–4 у п/з, епітелій – помірна кількість у п/з, мікрофлора кокова.

Експрес-тест на грип А і В – негативний. Рекомендовано поглиблене вірусологічне дослідження.

Рентгенографія органів грудної клітки підтвердила наявність нижньодолевої правосторонньої пневмонії.

Діагноз: ГРВІ, правостороння нижньодолева вогнищева пневмонія в стадії розршення. Цукровий діабет, I тип, тяжка форма. Універсальна діабетична ангіопатія: діабетична ретинопатія, діабетична нефропатія III ст. Дифузний зоб I–II ст. Еутиреоз. Вагітність I, 20 тиж, прогресуюча. Анемія помірного ступеня.

Рекомендовано продовжити:

- протівірусну терапію: таміфлю по 75 мг 2 рази на добу;
- антибактеріальну терапію: цефтриаксон по 1 г 2 рази на добу;
- муколітичну терапію: лазолван по 2 мл в/в;
- антиоксидантну, вітамінотерапію: вітаміни Е, С, риб'ячий жир;
- дезагрегантну, антианемічну терапію: сорбіфер по 1 таблетці 2 рази на добу; дипіридамом 2 мл в/в;
- інсулінотерапію під контролем глікемії.

Стан пацієнтки в процесі спостереження черговою бригадою лікарів акушерів-гінекологів та анестезіологів 06.11.09 р. залишався стабільним.

07.11.09 р. о 6-й годині відмічено посилення кашлю, з'явилася задишка, тахікардія до 102–110 за 1 хв при мінімальному фізичному навантаженні, ЧД – 30 за 1 хв. При інсуляції кисню через маску сатурація – 90%. АТ – 100/60 мм рт.ст. на обох руках. Аускультативно – картина двобічного ураження легень – ослаблене дихання в нижніх відділах з обох боків.

О 9-й годині 07.11.09 р. стан хворої середнього ступеня тяжкості. Тяжкість стану зумовлена ДН, прогресуванням пневмонії з двобічним ураженням легень.

Скарги на сухий непродуктивний кашель, задишку. Шкіра та видимі слизові оболонки бліді. Тони серця звучні, ритмічні. АТ – 110/70 мм рт.ст. на обох руках. Пульс – 100 за 1 хв. Температура тіла – 36,5 °С. Дихання самостійне, через маску, у режимі СД+ПТКВ 10 см вод.ст. при фракційній концентрації кисню 0,8; сатурація – 92%, ЧД – 28 за 1 хв. Аускультативно в легенях жорстке дихання, ослаблене в нижніх відділах з обох боків, вислуховуються різнокаліберні вологі хрипи справа. Матка в нормотонусі. Рухи плода відчуває добре. Виділення слизові. Діурез за добу – 1000 мл. Водний баланс + 200 мл, без урахування перспіраційних утрат.

За лабораторними даними виявляється анемія (гемоглобін – 98 г/л, гематокрит – 23,9%) і лімфопенія – 6%; лейкоцити – $8,5 \times 10^9$ /л; формула: гран. – 89%, л. – 6%, м. – 5%, тромбоцити – 176×10^9 /л. Глюкоза крові – 9,8 ммоль/л (хвора приймала планово 2 рази на добу протофанг по 6 ОД та актрапід 4 рази на добу по 28 ОД). Біохімічний аналіз крові: незначна гіпопротеїнемія (загальний білок – 55,6 г/л), зберігається незначне підвищення рівня трансаміназ (АлАТ – 81 ОД/л, АсАТ – 112,2 ОД/л), сечовина – 6,3 ммоль/л, креа-

тинін – 88,3 мкмоль/л, білірубін – 12,2 мкмоль/л – у нормі. Коагулограма – без змін: ППТ – 100%, загальний фібриноген – 4320 мг/л, АЧТВ – 45 с. Загальний аналіз сечі: п.в. – 1025, білок – 0,5 г/л, реакція кисла, ацетон відсутній, лейкоцити – 2–3 у п/з.

Діагноз: ГРВІ, нижньодолева вогнищева двобічна пневмонія, справа – у стадії розрешення. ДН І–ІІ ст. Цукровий діабет І типу, тяжка форма. Універсальна діабетична ангіопатія: діабетична ретинопатія, діабетична нефропатія ІІІ ст. Вагітність І, 20 тиж, прогресуюча. Анемія помірного ступеня.

Рекомендовано продовжити:

- протівірусну терапію: таміфлу по 75 мг 2 рази на добу (матеріал на ПЛР-дослідження відправлено в СЕС);
- антибактеріальну терапію: цефтриаксон по 1 г 2 рази на добу, сумамед 500 мг в/в крапельно, враховуючи тривалість захворювання та двобічне ураження легень (попередньо проведено бакпосів мокротиння);
- оксигенотерапію в режимі СД з ПТКВ до 12 см вод.ст.;
- антиоксидантну, вітамінотерапію: вітаміни Е, С, риб'ячий жир;
- муколітичну терапію: лазолван в/в;
- антианемічну, дезагрегантну терапію: сорбіфер, дипіридамо́л;
- рестриктивний режим інфузійної терапії;
- контроль рівня глікемії (за відсутності ефекту від корекції – консультація ендокринолога);
- повторна рентгенографія органів грудної клітки на 09.11.09 р.

07.11.09 р. хвора спостерігалася черговою бригадою лікарів. Проводилася призначена терапія згідно з виробленим у консиліумі планом. Стан залишався середнього ступеня тяжкості, стабільний. Температура тіла субфебрильна – 37,1–37,3 °С. Пульс – 100–110 за 1 хв. АТ – 110/70 мм рт.ст. на обох руках. Сатурація 88% (при фракційній концентрації кисню 0,8). ЧД – 26–28 за 1 хв. Серцеві тони звучні, ритмічні. Аускультативно – у легенях жорстке дихання, різко ослаблене в нижніх відділах з обох боків, де вислуховуються вологі різнокаліберні хрипи. Матка в нормотонусі. Рухи плода відчуває добре. Набряки відсутні. Рівень глікемії у межах 9,7–12,6 ммоль/л. Діурез за добу – 750 мл. Водний баланс + 550 мл.

08.11.09 р. о 8-й годині стан хворої різко погіршився, з'явилася клінічна набряку легень. Скарги на нестачу повітря, хвора зриває лицеву маску, дезорієнтована. Серцеві тони приглушені, ритмічні. Пульс – 130 за 1 хв, слабого наповнення. ЧД – 42 за 1 хв. Кашель з виділенням пінистого мокротиння рожевого кольору; порушення свідомості. Сатурація – 44% при фракційній концентрації кисню 1,0.

О 8 год 10 хв 08.11.09 р. проведена інтубація трахеї. Налагоджена ШВЛ, фракційна концентрація кисню – 100%, ДО – 450 мл, ЧД – 12 за 1 хв, ПТКВ – 10 см вод.ст. Через ендотрахеальну трубку під час санації виділяється значна кількість пінистого мокротиння. SpO₂ – 65%. В/в введено дексаметазону 16 мг, лазиксу – 4 мл, морфіну 1% розчину 1 мл.

О 8 год 20 хв 08.11.09 р. з метою контролю ЦВТ і адекватного венозного доступу при інотропній підтримці катетеризована v. jugularis interna dextra. ЦВТ – 120 мм вод. ст.

08.11.09 р. о 9-й годині оглянута в консиліумі за участю головного спеціаліста МОЗ України з акушерства та гінекології, директора КМЦРПМ, професора, д-ра мед. наук В.В. Камінського. Стан хворої вкрай тяжкий, перебуває на ШВЛ у режимі помірної гіпервентиляції з позитивним тиском у кінці видиху 10 см вод.ст. Хвора адаптована з апаратом ШВЛ за допомогою седативних засобів, після закінчення дії яких приходить до свідомості, на прості запитання відповідає кивком голови.

Шкірні покриви бліді, з наявністю периферійного ціанозу. Гемодинаміка нестабільна. АТ – 85/40 мм рт.ст., пульс – 135 за 1 хв, ЦВТ – 120 мм вод.ст. Температура тіла – 36,9 °С. Тони серця ритмічні, приглушені. У легенях – апаратне дихання, різко ослаблене в нижніх відділах з обох боків нижче рівня кутів лопаток. Вислуховуються розсіяні змішані поодинокі хрипи з обох боків. Живіт м'який, симетричний, збільшений вагітною маткою. Печінка не збільшена. Матка в нормотонусі. Виділення з піхви слизові. Погодинний діурез за період з 8 до 9 год – 20 мл.

УЗД: у порожнині матки 1 живий плід у сідничному передлежанні. СБ, рухи (+). ЧСС – 152 за 1 хв.

За лабораторними даними: анемія (гемоглобін – 96 г/л, гематокрит – 24,6%), лімфопенія – 9,1%, лейкоцити – 4,4x10⁹/л; формула: гран. – 85,5%, л. – 9,1%, тромбоцити – 210x10⁹/л. Глюкоза крові – 15,3 ммоль/л. За результатами біохімічного аналізу крові – гіпопротеїнемія (загальний білок – 45 г/л, А – 7,3), підвищення рівня трансаміназ (АлАТ – 140,9 ОД/л, АсАТ – 218,9 ОД/л) та креатиніну – до 228,6 мкмоль/л (норма – до 115 мкмоль/л), білірубін – 11,3 мкмоль/л, сечовина – 7,3 ммоль/л. Коагулограма – ознаки гіперкоагуляції: ППТ – 115%, загальний фібриноген – 4440 мг/л, АЧТВ – 25 с. Загальний аналіз сечі: п.в. – 1020, білок – 0,275, лейкоцити – 2–4 у п/з, зернисті циліндри – 0–1 у п/з, плоский епітелій.

Діагноз: ГРВІ. Грип? Двобічна пневмонія, тяжкий перебіг. ДН – ІІІ ст. Гостра лівошлуночкова недостатність. Набряк легень. Цукровий діабет, І тип, тяжка форма, стадія декомпенсації. Універсальна мікроангіопатія, діабетична нефропатія ІІІ ст. Вагітність 20 тиж, прогресуюча. Анемія помірного ступеня.

Рекомендовано:

- продовжити ШВЛ у режимі гіпервентиляції з ПТКВ до 12 см вод.ст.;
- враховуючи нестабільну гемодинаміку, призначити добутамін в/в болюсно із швидкістю 5 мкг/кг за 1 хв;
- серцеві глікозиди: строфантин 1 мл, потім 0,5 мл кожні 8 год – сумарно 0,025% розчину 2 мл;
- глюкокортикоїди (12 мг дексаметазону в/в струминно, з наступним введенням кожні 4 год по 4 мг);
- продовжити антибактеріальну терапію: цефтриаксон 4 г на добу, сумамед 0,5 г в/в крапельно 1 раз на добу;
- протівірусну терапію: таміфлу 75 мг 2 рази на добу;
- муколітичну терапію: лазолван 5 мл в/в струминно 2 рази на добу;
- стимуляція діурезу: фуросемід 4 мл в/в стр. – 80 мг;
- антиоксидантну, вітамінотерапію;
- інсулінотерапію під контролем глікемії;
- консультація ендокринолога, бронхоскопія, ЕКГ;
- клініко-лабораторний контроль у динаміці, у тому числі КЛС, електролітний склад крові.

08.11.09 р. в 11-й годині стан хворої вкрай тяжкий. Хвора на ШВЛ у режимі помірної гіпервентиляції. Медикаментозно адаптована до апарата. Шкіра бліда з сірим відтінком. Акроціаноз. Гемодинаміка на фоні болюсного введення добутаміну: АТ – 105/47 мм рт.ст., пульс – 125 за 1 хв, ритмічний. SpO₂ – 55% при фракційній концентрації кисню 1,0. Серцеві тони приглушені, ритмічні. У легенях з обох боків вислуховується жорстке апаратне дихання, ослаблене в нижніх відділах, нижче кутів лопаток. Вислуховуються поодинокі змішані хрипи. Під час санації ТБД відходить помірна кількість світлого слизового вмісту (до 100–150 мл). Живіт м'який. Матка в нормотонусі. Набряків немає. Діурез по катетеру із стимуляцією салуретиками – 200 мл. Сеча світла.

Калій – 3,7 ммоль/л, натрій – 136 ммоль/л. Загальний аналіз сечі: п.в. – 1020, глюкоза – 2,8, білок – 0,1, ацетон відсутній, лейкоцити – 2–4 у п/з, зернисті циліндри – 0–1 у п/з.

08.11.09 р. о 12-й годині консультована лікарем-ендокринологом В.В. Довгодько.

Діагноз: цукровий діабет, тип I, тяжка форма, стан декомпенсації, діабетична універсальна мікроангіопатія, діабетична нефропатія, стадія виражених структурних змін. Вагітність 19–20 тиж. Гостра двобічна пневмонія, ДН III ст.

Рекомендовано:

- контроль рівня глюкози в крові – 1 раз за 1,5–2 год;
- контроль діурезу, кетонуриї, глюкозуриї, протеїнуриї – постійно;
- рН крові, контроль електролітів (K^+ , Na^+);
- інсулінотерапія: актрапід в/в по 0,05–0,1 ОД/кг за годину під контролем глікемії. За можливості ентерального харчування – додатково болюсно вводити інсулін п/ш із розрахунку 1 ОД актрапиду на 12 г вуглеводів;
- інфузійна терапія під контролем КОС, електролітного складу крові, рівня глікемії;
- рекомендований рівень глікемії – 8–12 ммоль/л.

08.11.09 р. о 13-й годині проведена бронхоскопія. Бронхи проходні. Слизова оболонка блідо-рожева, судинний малюнок без особливостей. На слизовій оболонці петехіальні висипання. У просвіті бронхів значна кількість рідини слизового характеру – видалена. Заключення: дифузний катаральний ендобронхіт.

08.11.09 р. 14–20 год. Стан хворої вкрай тяжкий. Продовжується ШВЛ у режимі помірної гіпервентиляції при фракційній концентрації кисню 1,0, SpO_2 55% – 40% – 30%. Хвора адаптована до апарату ШВЛ за допомогою седативних засобів, після закінчення дії яких реагує на звернення, медичні процедури. Шкіра бліда, із сірватим відтінком, акроціаноз. Гемодинаміка підтримується симпатоміметиками: АТ – 100/55–90/40 мм рт.ст., пульс – 130–120 за 1 хв, ритмічний. Серцеві тони приглушені, ритмічні. У легенях жорстке апаратне дихання, ослаблене в нижніх відділах, поодинокі сухі хрипи. Під час санації ТБД – помірні кількість світлого слизового вмісту. Живіт м'який. Матка в нормотонусі. Діурез із стимуляцією салуретиками з 14 по 18 год до 40–45 мл/год.

08.11.09 р. о 20-й годині оглянута в консилиумі за участю головного позаштатного спеціаліста МОЗ України з акушерства та гінекології, директора КМЦРПМ, д-ра мед. наук, професора В.В. Камінського та головного консультанта ГУОЗ та МОЗ з акушерської реанімації, д-ра мед. наук, доцента Р.О. Ткаченка.

Стан хворої вкрай тяжкий, зумовлений легенево-серцевою недостатністю, що ускладнилася альвеолярним набряком легень. Знаходиться на ШВЛ у режимі помірної гіпервентиляції, ДО – 530 мл, ЧД – 24 за 1 хв, ПТКВ – 10 см вод.ст., фракційна концентрація кисню – 0,8. Хвора адаптована з апаратом ШВЛ за допомогою седативних засобів, адаптація адекватна. Шкірні покриви бліді, слизові оболонки ціанотичні. Гемодинаміка нестабільна, утримується в межах: АТ 105/65–95/70 мм рт.ст. на фоні інфузії добутаміну в дозі 5 мкг/кг за 1 хв, ЧСС – 120–130 за 1 хв, SpO_2 – 30–31%, ЦВТ – 140 мм вод.ст. Серцеві тони приглушені, ритмічні. ЧСС відповідає пульсу. У легенях жорстке апаратне дихання, однакове з обох боків, вислуховуються поодинокі сухі хрипи в нижніх відділах зліва. Перистальтика не вислуховується, живіт не здутий, печінка не збільшена. Олігурія на тлі стимуляції фуросемідом (240 мг – 12 мл). Діурез з 9 до 20 год – 550 мл. При УЗД – плід живий (СБ, рухи наявні).

За лабораторними даними виявляється гіпопротеїнемія (загальний білок 45 г/л, А – 23 г/л), підвищення трансаміназ, креатиніну – до 228,6 мкмоль/л, помірні лейкопенія – $3,8 \times 10^9$ /л і помірні гіперкоагуляція. Загальний аналіз крові: анемія (гемоглобін – 92 г/л, гематокрит –

30%), лейкопенія (лейкоцити – $3,8 \times 10^9$ /л); лейкоцитарна формула без змін (е. – 0%, п. – 8%, с. – 55%, л. – 29%, м. – 7%), тромбоцити – 180×10^9 /л. За результатами визначення КЛС – декомпенсований змішаний ацидоз, рН – 7,18, парціальний тиск CO_2 – 57,9, парціальний тиск O_2 – 31, ВЕ (надлишок основ) – 7,2.

Діагноз: ГРВІ. Грип? Двобічна нижньодолева пневмонія, тяжкий перебіг (IV кл. тяж.). Гостра дихальна недостатність III ст. Набряк легень. Гостра лівошлуночкова недостатність (СН III–IV). Цукровий діабет, I тип, тяжка форма, стадія декомпенсації, універсальна мікроангіопатія: діабетична нефропатія, стадія виражених структурних змін. Вагітність 20 тиж, прогресуюча. Анемія помірною ступеня.

Рекомендовано:

- кінетотерапія з викладанням хворої на живіт протягом 10–12 год.;
- ШВЛ у протективному режимі з ПТКВ 10–12 см вод.ст.;
- противірусна, антикоагулянтна, антибактеріальна, вітамінотерапія, серцеві глікозиди;
- санація ТБД;
- стимуляція діурезу (у разі зниження до 40 мл/год);
- клініко-динамічне спостереження;
- ультрафільтрація крові за показаннями.

У подальшому проводилося лікування згідно з рішенням консилиуму.

09.11.09 р. о 1-й годині. Стан хворої залишається вкрай тяжким. Проводиться ШВЛ у режимі гіпервентиляції з фракційною концентрацією кисню 1,0. Сатурація – 52–54%. Шкіра бліда, із сірватим відтінком, акроціаноз. Гемодинаміка підтримується симпатоміметиками: АТ – 110/55 мм рт.ст., пульс – 125 за 1 хв, ритмічний. Серцеві тони глухі, ритмічні. У легенях жорстке апаратне дихання, вислуховуються поодинокі сухі хрипи. Під час санації ТБД – незначна кількість світлого вмісту. Живіт м'який. Матка в нормотонусі. Діурез відсутній (з 23 год) із стимуляцією.

09.11.09 р. о 4 год 45 хв на фоні прогресуючої легенево-серцевої недостатності, незважаючи на інтенсивну терапію, розвинулась гостра артеріальна гіпотензія і зупинка кровообігу.

Розпочаті реанімаційні заходи:

1. Зовнішній масаж серця.
2. Медикаментозна терапія: розчин адреналіну 0,18% 1 мл, розчин атропіну 0,1% 1 мл, натрію гідрокарбонату 3% розчину 200 мл, дексаметазону 8 мг.
3. Дефібриляція.

Під час реанімаційних заходів по шлуночковому зонду виділилося до 200 мл вмісту кольору кавової гущі. Реанімаційні заходи в повному об'ємі продовжувалися 45 хв. Відновити серцеву діяльність не вдалося. 09.11.09 р. о 5 год 10 хв констатована біологічна смерть.

Заключний діагноз, основний: ГРВІ. Грип? Двобічна нижньодолева пневмонія, тяжкий перебіг.

Ускладнення: гостра дихальна недостатність III. Гостра серцева недостатність III–IV ст. Набряк легень. Поліорганна недостатність. Шлуночкова кровотеча.

Супутні захворювання: цукровий діабет, I тип, тяжка форма, стадія декомпенсації, універсальна мікроангіопатія, діабетична нефропатія, стадія виражених структурних змін. Анемія середнього ступеня тяжкості. Вагітність I, 20 тиж.

09.11.09 р. в 11-й годині отримана телефонограма з міської СЕС про підтвердження у вагітної К. наявності вірусу грипу А/Н1N1 (пандемічного).

Хочеться зробити акцент на основних моментах ведення жінок з дихальною недостатністю на тлі грипу А/Н1N1 (пандемічного) за власними спостереженнями.

Інтенсивна терапія дихальної недостатності, яка розпочинається як результат грипозної пневмонії, вимагає деяких

змін у підході до класичного уявлення лікаря інтенсивної терапії, а також корекції надання медичної допомоги як у плані використання ШВЛ, так і медикаментозній терапії.

Патофізіологічні зміни в легенях, механізми розвитку дихальної недостатності вимагають розглядати лікування артеріальної гіпоксії, що проявляється значним зниженням SpO_2 , з точки зору корекції причин, що призводять до дихальної недостатності на рівні внутрішньолегеневого газообміну.

Провідними механізмами розвитку артеріальної гіпоксії в разі вірусної пневмонії є наступні:

- порушення дифузії кисню крізь альвеолярно-капілярну мембрану;
- внутрішньолегеневе право-ліве шунтування неоксигенованої крові із системи легеневої артерії в легеневі вени і ліве передсердя, зміщення коефіцієнта вентиляції (перфузія 2:1) у бік зниження вентиляції і збільшення кількості неоксигенованої крові шляхом внутрішньолегеневого кровотоку.

Виходячи з механізму патофізіологічних змін у легенях, інтенсивна терапія повинна розглядатися в такому порядку надання допомоги:

1. Киснева підтримка, тобто інгаляція зволоженого кисню за допомогою маски на самостійному диханні з метою збільшення парціального напруження кисню в альвеолах, що дозволяє збільшити дифузію кисню через альвеолярно-капілярну мембрану і підвищити SpO_2 до допустимих значень ($SpO_2 > 90\%$), до яких необхідно прагнути.

2. Унаслідок підвищеного внутрішньолегеневого шунтування неоксигенованої крові, що сягає 30–40% хвилинного об'єму серця і призводить до тяжкої артеріальної гіпоксемії, яка проявляється зниженням SpO_2 до дуже низьких значень, не зважаючи на інгаляцію 100% O_2 ($FiO_2 = 1,0$), показано застосування позитивного тиску на кінці видиху (ПДКВ). Це дозволяє змістити коефіцієнт вентиляції (перфузію в бік збільшення) і, таким чином, внутрішньолегеневу оксигенацію і підвищити показники PaO_2 і легко контролювану за допомогою пульсоксиметра сатурацію (SpO_2). Як правило, позитивний результат вдається досягти, поєднуючи наведені вище методики, навіть у тяжких випадках, коли SpO_2 знижується до вкрай низьких значень (60% і нижче). У тяжких випадках потрібно призначити герметичну лицеву маску, а також використовувати для виконання наведених лікувальних заходів (інгаляція гіпероксигеної суміші і ПДКВ) апарат ШВЛ у режимі CPAP.

3. Потрібно пам'ятати, що застосування високих показників режиму ПДКВ підвищує внутрішньогрудний тиск, зменшуючи, таким чином, повернення венозної крові до серця, а також підвищуючи тиск у лівому передсерді, що вкрай несприятливо щодо лівошлункової недостатності та «виснажує» пацієнта на самостійному диханні, оскільки доводиться долати значний опір газового потоку на видиху. Виходячи з нашого досвіду застосування режиму CPAP з ПДКВ, значення ПДКВ повинні бути в межах 7–10 см вод.ст., якщо пацієнт на самостійному диханні.

4. Показання до інтубації трахеї і застосування ШВЛ для лікування дихальної недостатності, спричиненої вірусною пневмонією, на наш погляд, слід переглянути в бік вичікувальної тактики на відміну від класичних уявлень про показання до ШВЛ. Навіть низька сатурація, що виражена збільшенням ЧД за достатньої функції життєво важливих органів і систем, не може вважатися прямим показанням до ШВЛ. Патофізіологічно легені реагують на гіпоксію любого генезу (дихальну чи, власне, гіпоксичну, циркуляторну, змішану) завжди однаково. У певний період, залежно від вираженості гіпоксії, – це орган у шоці, що є протилежним станом, однак у разі довгого впливу несприятливих факторів гіпоксії розвивається шок легена, що призводить до незворотних змін паренхіми ле-

гень і, отже, до летальності. Тому головною задачею інтенсивної терапії є клініко-динамічний контроль стану життєво важливих систем організму в умовах гіпоксії, а не лише моніторинг виключно стану легень шляхом SpO_2 і ЧД. Одним з найважливіших показників, що вказують на необхідність інтубації трахеї та застосування ШВЛ, є стан ЦНС, розвиток гіпоксичної енцефалопатії, а також знижений серцевий викид, тобто наростання ознак легенево-серцевої недостатності.

5. Медикаментозна терапія в разі вірусної пневмонії, тяжкої дихальної недостатності, на наш погляд, повинна витікати з патофізіологічних змін у легенях, в організмі в цілому і мало відрізняється за змістом і методами у випадку збереження самостійного дихання чи використання ШВЛ. Оскільки легені знаходяться в стані «орган у шоці», існує необхідність застосування класичних лікувальних заходів для боротьби з прогресуванням легеневого дистрес-синдрому. Перш за все – це обмеження об'єму інфузійної терапії до мінімуму, який життєво необхідний для введення медикаментозних середників (не більше 500 мл).

6. Застосування діуретиків (салуретиків) – це, на наш погляд, один з найважливіших лікувальних заходів, особливо значущих для легень у плані покращання внутрішньолегеневого об'єму кисню за рахунок зниження кровонаповнення і застійних явищ у легенях. З нашого досвіду, введення діуретиків у дозі 40–240 мл фуросеміду на добу і збереження поодинокого діурезу не менше 100 мл є дуже важливим, оскільки після введення фуросеміду SpO_2 суттєво підвищується, причому, очевидно, підвищується не лише SpO_2 , але й покращується аускультативна картина в легенях, а також і загальний стан хворих: зменшується задишка, збільшується участь у диханні допоміжних м'язів для забезпечення функції зовнішнього дихання. Якщо хворий знаходиться на ШВЛ, то проведення ШВЛ є додатковим показанням для застосування діуретиків.

7. Наступним, не менш важливим фактором, на наш погляд, є застосування кортикостероїдів у лікуванні легеневого дистрес-синдрому, по суті – «шокової легені». Доцільно використовувати дексаметазон у дозах від 12 до 24 мг на добу, що дозволяє проводити потинабрякову та протишокову терапію, особливо важливу для відновлення альвеолярно-капілярних мембран та покращання дифузії кисню.

8. Дуже важливим, одним з визначальних моментів інтенсивної терапії є повноцінне ентеральне харчування (у випадку проведення ШВЛ – зондове), а також надходження в організм рідини у кількості не менше 2,5 л ентеральним шляхом.

9. Обов'язкове застосування в комплексному лікуванні антигіпоксантів (вітаміну Е, рибічного жиру в капсулах або через зонд), муколітичної терапії (лазолван в/в чи орально), вітамініотерапії (вітамін С, аскорутин).

10. З метою профілактики та лікування вторинної бактеріальної інфекції, пневмонії, бронхіту показана антибактеріальна терапія. З нашого досвіду, слід починати з цефалоспоринів у поєднанні із сумамедом чи клацидом, у подальшому – відповідно до отриманих результатів бактеріальних посівів мокротиння, сечі, крові та ін., виходячи з чутливості до антибіотиків. Антигрибкова терапія (мікосист, флуконазол) показана під час застосування антибіотикотерапії більше 5–7 днів.

11. У лікувальних заходах, на наш погляд, необхідно використовувати дезагрегантну терапію (в/в введення димедролу, еуфіліну). Показань для антикоагулянтної терапії в умовах гіпоксії, викликаного вірусною пневмонією, – немає.

12. Дуже важливим лікувальним заходом, одним з визначальних моментів інтенсивної терапії у хворих, що знаходяться на ШВЛ, є кінетотерапія. Положення хворих на животі під час проведення ШВЛ, причому довготривале (8–9 год), потім по 2 год на боках. Положення на спині повинне бути з піднятим головним кінцем функціонального ліжка, тобто бути практично сидячим. Дана методика дозволяє покращити газо-

обмін у легенях за рахунок того, що в дихальний процес включаються задньо-нижні відділи легень, що суттєво покращує газообмін кисню і підвищує показники SpO_2 . У разі тяжкої артеріальної гіпоксії у хворих, що знаходяться на примусовій ШВЛ, режим ПДКВ може бути від 10 до 14 см вод.ст., звичайно, під контролем гемодинаміки ($FiO_2=1,0$ – обов'язково).

13. Якщо стан хворого потребує пролонгованої ШВЛ протягом кількох діб, показана трахеостомія, як того вимагає класичний підхід при ШВЛ, що триває довго. Слід зазначити, що клінічний стан таких хворих має хвилеподібний перебіг: періоди незначних покращень чергуються з різкими погіршеннями загального стану, які проявляються інтерстиціальним набряком легень, падінням гемодинаміки, що може вимагати використання β -симпатоміметиків (добітаміну) і додаткового введення діуретиків і кортикостероїдів, а також катетеризації центральної вени.

14. Для хворих, що знаходяться в режимі ШВЛ, а також на самостійному диханні після трахеостомії, показана бронхоскопія та санація трахеобронхіального дерева, рентген-контроль органів грудної порожнини, постійний клініко-лабораторний контроль.

Успіх інтенсивної терапії у випадку тяжкої артеріальної гіпоксії, що зумовлена вірусною пневмонією, визначається постійним моніторингом життєво важливих функцій організму, беззаперечним виконанням лікувальних заходів, достатньою кількістю кваліфікованих лікарів та медичних сестер, наявністю необхідної медичної апаратури, у тому числі для проведення ШВЛ у різноманітних режимах, наявністю необхідних лікувальних препаратів.

ВИСНОВКИ

Результати аналізу показали, що організм вагітної жінки більш схильний до ураження грипом унаслідок змін в імунній, серцево-судинній системах та легенях у період вагітності. Ризик захворюваності, госпіталізації, смерті і тяжких ускладнень грипу А/Н1N1 у вагітних значно вищий, ніж у популяції в цілому. Жінки, які перехворіли «каліфорнійським» грипом, входять до групи підвищеного ризику передчасних пологів. Під час пандемії у вагітних з грипом спостерігається підвищений рівень мертворожень, спонтанних абортів, передчасних пологів, патології плаценти та плода тощо.

Організаційними передумовами сприятливого завершення тяжких клінічних випадків на базі Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини були своєчасна госпіталізація, верифікація діагнозу, дотримання протоколів МОЗ України, висока кваліфікація лікарів закладу та злагодженість дій медичного персоналу. Сподіваємося, що вищевикладений клінічний досвід, набутий нами в процесі боротьби за материнські та дитячі життя, допоможе в майбутньому в клінічній практиці акушерів-гінекологів України.

Острая респираторная вирусная инфекция и беременность: анализ клинического опыта Р.А. Моисеенко, И.В. Шпак, В.В. Каминский, О.М. Борис, Л.И. Воробей, В.В. Кривенький, О.Я. Тупис, М.Н. Шалько, Р.Р. Ткачук

В публикации представлена информация о связи гриппа и беременности, в частности о воздействии вируса гриппа штамма А/Н1N1 на заболеваемость беременных. На основании собственных наблюдений специалистов Киевского городского центра репродуктивной и перинатальной медицины проанализированы особенности течения данной инфекции у беременных, частые осложнения гриппа А/Н1N1 у беременных, принципы ведения, лечения и реабилитации таких больных. Беременные, по данным проведенного анализа, отнесены к группе повышенного риска развития осложнений во время эпидемии гриппа А/Н1N1 и чаще требуют госпитализации и интенсивной терапии.

В статье представлены обобщенные данные о беременных, заболевших гриппом А/Н1N1 во время эпидемии 2009 г., и наиболее интересные и одновременно самые тяжелые случаи гриппа у беременных, которые наблюдались в КГЦРПМ. Продемонстрировано, что вирус представляет серьезную опасность даже для совершенно здоровых беременных.

Ключевые слова: эпидемия гриппа, А/Н1N1-2009, беременность, преждевременные роды, антенатальная гибель плода, материнская смертность.

Acute respiratory virus infection and pregnancy: the analysis of clinical experience

**R.O. Moiseenko, I.V. Shpak, V.V. Kaminskyi,
O.M. Boris, L.I. Vorobei, V.V. Kriven'kyi,
O.Ya. Tupis, M.N. Shal'ko, R.R. Tkachuk**

The publication provides information about a connection of influenza and pregnancy, including the impact of influenza virus strain А/Н1N1 incidence of pregnant women. Based on its observations of experts Kyiv City Center of Reproductive and Perinatal Medicine analyzed the features of this infection in pregnant women, most frequent complication of influenza А/Н1N1 in pregnant women, the principles of management, treatment and rehabilitation of such patients. Pregnant women, according to the analysis referred to the risk of developing complications during a flu epidemic А/Н1N1 and often require hospitalization and intensive therapy.

The article presents generalized data on pregnant women cases of influenza А/Н1N1 during the epidemic in 2009, and the most interesting and at the same time, the hardest cases of influenza in pregnant women who observed at the Kyiv City Center of Reproductive and Perinatal Medicine. A serious threat of the virus even for completely healthy pregnant women was demonstrated.

Key words: epidemic influenza, А/Н1N1-2009, pregnancy, premature birth, antenatal fetal death, maternal mortality rate.

ЛІТЕРАТУРА

1. Возианова Ж.І., Ковалева Н.М. Острые респираторные заболевания (клиника, диагностика, лечение) // Сучасні інфекції. – 1999. – № 1. – С. 16–22.
2. Возианова Ж.І., Печінка А.М. Грип // Лікування та діагностика. – 2002. – № 2. – С. 23–30.
3. Львов Д.К. Новые и вновь возникающие вирусные инфекции // Вопросы вирусологии. – 2000. – № 4. – С. 4–7.
4. Маркова И.В., Калиничева В.И. Педиатрическая фармакология. – Л.: Медицина, 1980.
5. Маркова И.В., Шабалов Н.П. Клиническая фармакология новорожденных. – Л.: Медицина, 1984.
6. Москалюк В.Д., Андрейчин М.А., Качор В.О. Лікування хворих на грип та інші гострі респираторні вірусні інфекції: Метод. рекомендації. – К., 2006. – 28 с.
7. Приступа Л.Н. Пневмонії у вагітних // Здоровье Украины. – 2009. – № 9/2. – С. 45–48.
8. Шехтман М.М., Положенкова Л.А. Острые респираторные заболевания у беременных // Гинекология. – 2005. – Т. 7, № 2. – С. 34–37.
9. Шехтман М.М., Положенкова Л.А. Бронхит у беременных // Гинекология. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 10–12.
10. American College of Obstetricians and Gynecologists Pulmonary disease in pregnancy. // Int. J. Gynaecol. Obstet. – 1996. – Vol. 54 (2). – P. 187–196.
11. Banhidly F., Acs N., Puho E.H., Czeizel A.E. Maternal acute respiratory infectious diseases during pregnancy and birth outcomes // Eur. J. Epidemiol. – 2008. – Vol. 23, № 1. – P. 29–35.
12. Biedermann K.J., Kuhn M. Lung diseases in pregnancy // Ther. Umsch. – 1999. – Vol. 56, № 10. – P. 589–596.
13. Bier A., Virchow J.C. Pneumological disease in pregnancy // MMW Fortschr. Med. – 2005. – Vol. 147, № 16. – P. 32–33, 35–36.
14. Felix R.J., Jones K.L., Johnson K.A. et al. Postmarketing surveillance for drug safety in pregnancy: the Organization of Teratology Information Services project // Birth. Defects Res. A. Clin. Mol. Teratol. – 2004. – Vol. 70, № 12. – P. 944–947.
15. Getahun D., Ananth C.V., Oyelese Y. et al. Acute and chronic respiratory diseases in pregnancy: associations with spontaneous premature rupture of membranes // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2007. – Vol. 20, № 9. – P. 669–675.
16. Jamieson D.J., Honein M.A., Rasmussen S.A. et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA // Lancet. – 2009. – V. 374. – P. 451–458.
17. Mangtani P., Mak T.K., Pfeifer D. Pandemic H1N1 infection in pregnant women in the USA // Lancet. – 2009. – V. 374. – P. 429–430.

Новые подходы к лечению кондиломатозных поражений наружных половых органов у женщин репродуктивного возраста

Т.Д. Моисеева-Постоловская¹, В.А. Рудь²

¹Винницкий областной Центр планирования семьи и медико-генетического консультирования

²Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Усовершенствование комбинированных схем лечения кондиломатозных поражений наружных половых органов с помощью портативной аэрозольной криохирургической системы «Гистофризер» приводит к клинической регрессии очагов ВПЧ у 92% пациенток, что достоверно выше, чем у пациенток, которым производилась химическая деструкция очагов. Соответственно, меньшее количество женщин нуждаются в повторных манипуляциях по удалению кондиломатозных поражений.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, папилломавирусная инфекция низкой степени онкогенности, портативная аэрозольная криохирургическая система.

Вирус папилломы человека (ВПЧ) наиболее часто является возбудителем сексуально-трансмиссивной инфекции. По эпидемиологическим оценкам, около 270 млн женщин во всем мире инфицированы ВПЧ.

Возбудителем папилломатоза является вирус из семейства паповирусов (Papoviridae), который относится к группе ДНК-содержащих вирусов с двухцепочной ДНК. Нуклеиновая кислота, содержащаяся в структуре вируса, обладает инфекционными и трансформирующими свойствами. ВПЧ является эпителиотропным и обнаруживается в коже, на слизистой оболочке рта, конъюнктиве, в пищеводе, бронхах, прямой кишке, половых органах. Полагают, что вирус заражает базальные клетки, трансформирует их, клетки начинают делиться и в результате образуется папиллома. В настоящее время у человека описано более 70 различных типов папилломавирусов, характеризующихся видовой и тканевой специфичностью. Различные типы ВПЧ связаны с различными видами поражений, а также часто сочетаются с другими возбудителями заболеваний, передающихся половым путем [1–3].

Длительное время ВПЧ считался причиной кожных и генитальных бородавок, и лишь относительно недавно были обнаружены онкогенные свойства папилломавирусов.

Наибольшую опасность в отношении онкогенеза представляют вирусы 16-го и 18-го типов. Хронический инфекционный процесс, вызванный этими высокоонкогенными вирусами, обуславливает развитие дисплазии эпителия шейки матки, легкая степень которой потенциально обратима, а вот дисплазия средней степени тяжести и тяжелая являются фоном, на котором, как правило, рано или поздно развивается рак шейки матки.

ВПЧ низкой степени онкогенности (6-го и 11-го типов и др.) ассоциируются с развитием генитальных кондилом. Клинические формы папилломатозной инфекции чрезвычайно многообразны. Характерной особенностью данной патологии является поражение больных в молодом возрасте.

Клиническими проявлениями папилломавирусной инфекции низкой степени онкогенности являются остроконечные кондиломы, папиллярные разновидности кондилом с выраженным экзофитным ростом, плоские и инвертированные кондиломы с эндофитным ростом. Эндофитный процесс называют еще субклинической ВПЧ-инфекцией. Он наиболее

сложен в диагностическом плане, поскольку отсутствуют выраженные микроскопические поражения эпителия. Остроконечные кондиломы представляют собой фиброэпителиальные образования на поверхности кожи и слизистых оболочках, на тонкой ножке или широком основании в виде единичного узелка или множественных эпителиальных выростов, напоминающих петушьи гребни или цветную капусту. Генитальные кондиломы локализуются в основном в местах мацерации: малые половые губы, влагалище, шейка матки, устье уретры, область ануса, кожные покровы.

Исследования последних десятилетий свидетельствуют о том, что у 85% пациенток с типичными остроконечными кондиломами вульвы и промежности имеются дополнительные очаги ВПЧ-инфекции во влагалище или шейке матки, а ВПЧ является одним из этиологических факторов возникновения плоскоклеточной карциномы шейки матки, рака влагалища и вульвы [4–6].

В современных публикациях отмечаются клинические случаи ВПЧ у детей, проявляющиеся ларингеальным папилломатозом и развитием генитальных бородавок. Пути передачи ВПЧ при этом различные: трансплацентарный, при прохождении плода по родовому каналу или постнатальный, т.е. инфицирование после рождения контактно-бытовым путем. Описаны случаи ларингеального папилломатоза у детей, рожденных с применением кесарева сечения [6–9].

Актуальной остается проблема ВПЧ у беременных. В этот период видимые кондиломы имеют тенденцию к частому рецидивированию, разрастаются и становятся рыхлыми. Это обусловлено иммуносупрессорным действием самой беременности на организм матери.

Принимая во внимание лидирующее положение ВПЧ-инфекции среди всех вирусных заболеваний, разработка новых методов ее прогнозирования, профилактики, диагностики и усовершенствование схем лечения являются актуальной проблемой в акушерско-гинекологической практике.

Поскольку полного излечения от ВПЧ-инфекции в настоящее время достичь фактически невозможно, целью терапии является удаление экзофитных кондилом, создание неблагоприятных условий для размножения вируса, уменьшение влияния предрасполагающих факторов к прогрессированию и рецидивированию процесса. Согласно литературным данным, различные терапевтические методы в 50–94% случаев эффективны в отношении наружных генитальных кондилом, уровень рецидивирования при этом составляет около 25% в течение 3 мес после лечения. Рецидивы генитальных кондилом чаще связаны с реактивацией инфекции, а не с реинфекцией от половых партнеров. При выборе терапии следует избегать токсичных схем лечения, а также процедур, связанных со скарификацией.

Целью нашего исследования было усовершенствование схемы лечения женщин с кондиломатозными поражениями наружных половых органов при помощи портативной аэрозольной криохирургической системы «Гистофризер» (производства OraSure Inc., США).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе Винницкого областного Центра планирования семьи и медико-генетического консультирования областной клинической больницы им. Пирогова были обследованы 53 женщины с кондиломатозными поражениями наружных половых органов. Возраст больных составлял от 18 до 39 лет.

Все пациентки были комплексно обследованы с использованием клинико-лабораторных, иммунологических, кольпоскопических, онкоцитологических, молекулярно-генетических (ПЦР-диагностика HPV 6-го и 11-го типа с генотипированием) методов исследования. Все женщины были обследованы на наличие инфекций, передаваемых половым путем. В исследование не включали ВИЧ-инфицированных, женщин с гигантскими кондиломами и внутриэпителиальной неоплазией разной степени выраженности, носителей ВПЧ высокого онкогенного риска. На первом этапе всем пациенткам было проведено лечение протозойно-бактериальных инфекций согласно стандартным протоколам.

В ходе исследования пациентки были разделены на 2 группы. **Первую группу** составляли 28 женщин с кондиломатозными поражениями наружных половых органов, которые получали комбинированную 2-этапную терапию. На первом этапе использовали препарат, обладающий иммуномодулирующим и противовирусным действием, который назначали курсом на 14 дней. Вторым этапом лечения была деструкция кондиломатозных участков с помощью портативной аэрозольной криохирургической системы «Гистофризер», укомплектованной одноразовыми аппликаторами. Система «Гистофризер» (производства OraSure Inc., США) представляет собой аэрозольный баллон, заполненный сжиженным газом (смесь диметилэфира, пропана и изобутана), который при контакте замораживает ткань до температуры -55 °С. В нашем исследовании использовали одноразовые аппликаторы со спонжами по 2 мм и 5 мм, время экспозиции составляло 40 с. Предварительного обезболивания перед процедурой не проводилось. С целью исключения беременности манипуляцию проводили в первую неделю после окончания месячных (рисунок 1).

Во вторую группу входили 25 пациенток с кондиломатозными поражениями наружных половых органов. В лечении данной группы использовали комбинированный метод терапевтического воздействия, включающий использование препарата, обладающего иммуномодулирующим и противовирусным действием, который назначали курсом на 14 дней, с последующей химической деструкцией кондилом комбинированным препаратом (раствор, содержащий азотную кислоту, уксусную кислоту, щавелевой кислоты дигидрат, молочную кислоту и меди нитрата тригидрат).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Кольпоскопическое исследование вульвы показало, что более чем у половины исследуемых остроконечные кондиломы локализовались на малых половых губах (табл. 1).

Таблица 1

Локализация остроконечных кондилом

Локализация	I группа, n=28(%)	II группа, n=25(%)
Малые половые губы	18 (41,7±10,1)	16 (58,3±14,2)
Большие половые губы и прилегающие кожные покровы	1 (7,1±6,9)	–
Introitus vaginae и уретра	4 (28,6±12,1)	3 (33,3±13,6)
Промежность и анус	5 (7,1±6,8)	6 (8,3±7,5)

Примечание: во всех случаях p>0,05.

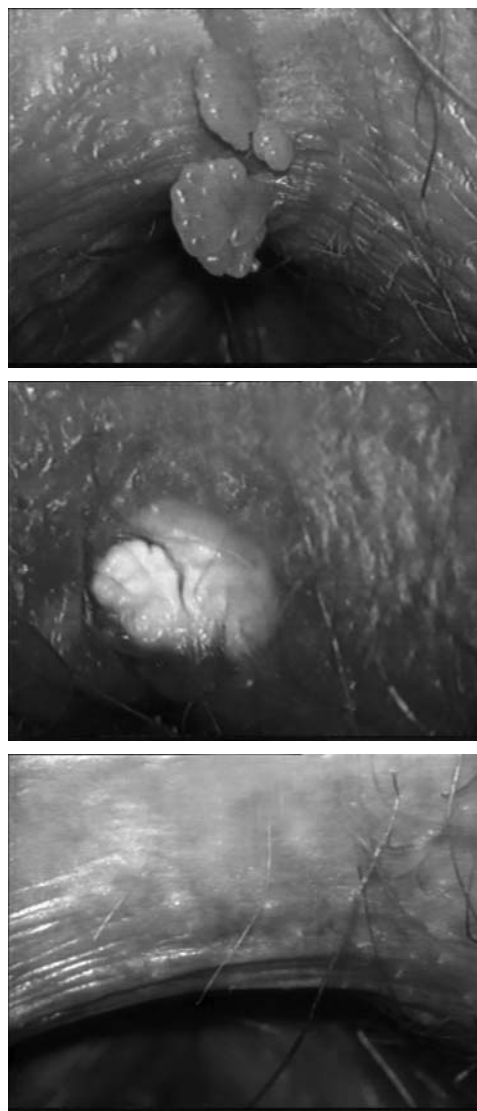


Рисунок 1. Последовательность процедуры: 1 – перед проведением криодеструкции; 2 – после манипуляции системой Гистофризер; 3 – через 14 дней после обработки.

Молекулярным исследованием методом ПЦР-диагностики ДНК ВПЧ низкого онкогенного риска выявлена у (93,7±3,4)% и (89,6±6,2)% пациенток I и II групп исследования соответственно. При этом при генотипировании вируса в (64,3±12,8)% и (58,7±12,6)% выявлена ДНК ВПЧ 6-го и 11-го типов.

Исследование на наличие заболеваний, передаваемых половым путем, показало частое сочетание кондиломатозных поражений наружных половых органов с трихомониазом, бактериальным вагинозом, уреаплазмозом, рецидивирующим кандидозом (табл. 2).

После проведения первого этапа лечения (препарат, обладающий иммуномодулирующим и противовирусным действием; курс – 14 дней) в обеих исследуемых группах пациенток проведена деструкция очагов ВПЧ. Контроль эффективности лечения проводили через 2 нед, 1 и 3 мес. Контрольные осмотры проводили без использования дополнительных инвазивных методов, не включенных в данное исследование.

Данные контрольного осмотра через 2 нед после деструкции кондиломатозных поражений наружных половых орга-

Таблица 2

Наличие заболеваний, передаваемых половым путем, у обследованных женщин

ЗППП	I группа, n=28(%)	II группа, n=25(%)
Трихомониаз	5 (35,7±12,3)	4 (33,2±13,6)
Уреаплазмоз	3 (21,4±11,1)	4 (33,1±13,5)
Микоплазмоз	1 (14,3±9,3)	1 (16,7±10,8)
Бактериальный вагиноз	11 (28,6±12,1)	13 (25,0±12,5)
Хронический вагинальный кандидоз	12 (14,3±9,4)	10 (8,3±7,9)

Примечания: 1) во всех случаях $p > 0,05$; 2) у некоторых пациенток наблюдалось сочетание инфекций.

Таблица 3

Локализация остроконечных кондилом после деструкции через 2 недели

Локализация	I группа, n=28(%)	II группа, n=25(%)
Малые половые губы	-	8(8,3±13,2)
Большие половые губы и прилегающие кожные покровы	-	-
Introitus vaginae и уретра	1(7,6±5,1)	1(4,3±2,6)
Промежность и анус	1(6,3±2,8)	3(3,1±1,2)

Примечание: во всех случаях $p > 0,05$.

нов в I группе исследования показали регрессию очагов ВПЧ в 92% случаев, тогда как во II группе пациенток регресс очагов наблюдался только в 53% случаев, т. е. во II группе у 47% пациенток требовалась повторная химическая деструкция очагов (табл. 3).

При проведении повторного контрольного осмотра через 3 мес рецидивов кондиломатоза в обеих группах пациенток не наблюдалось.

С целью уменьшения количества рецидивов после окончания лечения пациенткам рекомендовано использование барьерных методов контрацепции и параллельное обследование и лечение половых партнеров.

Выводы

Усовершенствование комбинированных схем лечения кондиломатозных поражений наружных половых органов путем использования портативной аэрозольной криохирургической системы «Гистофризер» (производства OraSure Inc., США) приводит к клинической регрессии очагов ВПЧ у 92% пациенток, что достоверно выше, чем в группе пациенток, которым производилась химическая деструкция очагов. Соответственно, меньшее количество женщин требовало повторных манипуляций по удалению кондилома-

тозных поражений. Данный метод зарекомендовал себя в амбулаторно-поликлинической практике как эффективный, надежный и экономически выгодный.

Нові підходи до лікування кондиломатозних уражень зовнішніх статевих органів у жінок репродуктивного віку

Т.Д. Мойсеєва-Постоловська, В.О. Рудь

Удосконалення комбінованих схем лікування кондиломатозних уражень зовнішніх статевих органів шляхом використання портативної аэрозольної криохірургічної системи «Гістофризер» призводить до клінічної регресії вогнищ ВПЛ у 92% пацієнтів, що достовірно вище, ніж у пацієнток, в яких використовували хімічну деструкцію вогнищ. Відповідно, менша кількість жінок потребує повторних маніпуляцій з видалення кондиломатозних уражень.

Ключові слова: вірус папіломи людини, папіломавірусна інфекція низької онкогенності, портативна аэрозольна криохірургічна система «Гістофризер».

The new approaches to the treatment of pudendum condylomatous affections at women of reproductive age

T.D. Moyseeva-Postolovskaya, V.A. Rud

Improvement of the combined charts of treatment of kondilomatoznykh defeats of outward privy parts, by the use of the portable aerosol cryosurgical system of Gistofrizer results in clinical regression of hearths of VPCH for 92% patients, that for certain higher, than at the group of patients where chemical destruction of hearths was produced. Accordingly the less of women needs the repeated manipulations on the delete of kondilamatoznykh defeats.

Key words: human papilloma virus, papilloma infection of low degree of onkogennosti, portable aerosol cryosurgical system.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богатырева И.И. Папилломавирусная инфекция уrogenитального тракта. Комбинированный метод лечения: Метод. рекомендации. – М., 1996. – 32 с.
2. Головина Л.И. Кольпоскопическая и цитологическая оценка плоских кондилом и их связи с интраэпителиальной неоплазией шейки матки: Дис. ... мед. наук. – СПб., 1994.
3. Коротяев А.И. Медицинская микробиология, иммунология и вирусология. – СПб.: СпецЛит, 2002.
4. Левин Д.В. Лечение инфекции ВПЧ: настоящее и будущее // Инфекции, передаваемые половым путем. – 2004. – № 4.
5. Логинова Н.С. Повышение эффективности терапии папилломавирусной инфекции с помощью коррекции индивидуальных особенностей ин-
- терферонового статуса // Terra Medica, 2003. – № 1 (1).
6. Оптимизация лечения папилломавирусной инфекции половых органов у женщин / Прилепская В.Н., Сухих Г.Т., Роговская С.И. и др. // Акуш. и гин. – 2007. – № 3. – С. 72–74.
7. Прилепская В.Н. Возрастные особенности шейки матки. Современные методы диагностики патологии шейки матки / Акуш. и гин. – 1998. – № 6. – С. 51–54.
8. Gross GE. & Barrasso R. Humman Papilloma Virus Infection. A Clinical Atlas. 1997.
9. Sach KV, Kessiss TD, Sach F, et al. Human papillomavirus investigation of patients with cervical intraepithelial neoplasia 3, some of whom progressed to invasive cancer // Int J Gynecol Pathol. – 1996. – V. 15. – P. 127–130.

Современные подходы к диагностике и лечению неосложненной инфекции мочевыводящих путей: результаты исследования ARESC

А.З. Винаров

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

По клиническому течению гнойно-воспалительные процессы (инфекции) мочеполовой системы подразделяют на неосложненные и осложненные. Различают неосложненную инфекцию нижних мочевых путей (цистит), неосложненный пиелонефрит, осложненную инфекцию мочевыводящей системы с наличием или отсутствием пиелонефрита, уросепсис, уретрит, специальные формы – простатит, эпидидимит и орхит [1].

Осложненная инфекция мочевыводящих путей – это острый или хронический гнойно-воспалительный процесс, возникновение и течение которого связано со структурными или функциональными нарушениями. Среди осложняющих факторов – обструкция мочевых путей, уролитиаз, аномалии мочевых путей, отведение мочи с помощью кишечного сегмента, пузырно-мочеточниковый рефлюкс, наличие катетера или дренажа в мочевых путях, азотемия. Кроме того, инфекционно-воспалительный процесс в трансплантированной почке и хронический бактериальный простатит относятся к осложненной инфекции. При определенных обстоятельствах важную роль в возникновении и развитии гнойно-воспалительного процесса в мочевых путях могут играть сахарный диабет, иммуносупрессивные состояния (например, ВИЧ-инфекция) и пожилой возраст больного [2].

Острая неосложненная инфекция мочевых путей у взрослых включает в себя эпизоды острого цистита или острого пиелонефрита, возникающие у практически здоровых людей. Эти заболевания наиболее часто возникают у женщин, у которых нет каких-либо факторов, увеличивающих риск осложнений или неудач лечения [1].

Подразделение на осложненную и неосложненную инфекцию является важнейшим патогенетическим моментом, определяющим выбор адекватного лечения. При осложненной инфекции мочевыводящих путей оно должно осуществляться с обязательной коррекцией осложняющих факторов. Краеугольным камнем успешного лечения острой неосложненной инфекции мочевыводящих путей (цистита и пиелонефрита) является адекватная антибиотикотерапия.

В отличие от неосложненной инфекции мочевых путей, осложненная инфекция связана с состояниями, которые увеличивают риск приобретения инфекции или неудачи терапии. Во время возникновения заболевания с острым появлением симптомов нижних мочевых путей в большинстве случаев невозможно дифференцировать неосложненную и осложненную инфекцию мочевых путей. В большинстве случаев у небеременной женщины в менопаузальном периоде, без нарушений со стороны мочевых путей, у которой в последнее время не проводилось инструментальное исследование мочевыводящих путей или антибактериальное лечение, возникшую инфекцию нижних (цистит) или верхних (пиелонефрит) мочевых путей возможно рассматривать как неосложненную. Рецидивирующая инфекция мочевых пу-

тей наиболее часто отмечена у сексуально активных женщин в менопаузальном периоде. Остается спорным вопрос, считать ли инфекцию мочевых путей у беременных неосложненной или осложненной. Хотя данные о частоте инфекции мочевых путей у здоровых женщин после менопаузы ограничены, однако в большинстве случаев это неосложненная инфекция.

Данные о частоте неосложненной инфекции мочевых путей у здоровых взрослых мужчин скудны. Крайне мало известно об оптимальной диагностической и лечебной тактике у этой категории пациентов.

В России ежегодно диагностируется до 36 млн случаев неосложненной инфекции мочевыводящих путей. Около 30% женщин на протяжении своей жизни имеют хотя бы один случай острого цистита. В возрасте 20–40 лет частота заболевания составляет 25–35%.

Спектр микробных агентов при неосложненной инфекции верхних и нижних мочевых путей практически одинаков. *E. coli* является этиологическим фактором приблизительно в 70–95% наблюдений и *S. saprophyticus* в 5–19% случаев. *S. saprophyticus* достоверно реже является причиной пиелонефрита по сравнению с циститом. Другие представители семейства *Enterobacteriaceae*, такие как *P. mirabilis*, *Klebsiella spp.* и *Enterococci* (главным образом в смешанных культурах, указывающих на загрязнение), выявляются значительно реже.

Не все виды микробов в мочевых путях одинаково вирулентны. Вирулентные штаммы бактерий имеют специальные механизмы, определяющие их вирулентные свойства. Важнейшим фактором вирулентности уропатогенных штаммов *E. coli* и других микробов семейства *Enterobacteriaceae* следует считать их способность к адгезии к уротелию с помощью ворсинок 1-го типа (pili); ворсинок (pap); S-ворсинок (sfa); афимбриального адгезина 1 (afa7); антигенов полисахаридной капсулы микроба [3]. Адгезия бактерий позволяет противостоять току мочи, скапливаться на поверхности мочевых путей и проникать в их ткани. Чем больше нарушены местные и общие защитные механизмы организма человека, тем меньшая вирулентность бактерий способна привести к инфекции мочевых путей.

Недавние исследования позволяют полагать, что при цистите *E. coli* могут образовывать биофильмы, препятствующие адекватному антимикробному воздействию многих антибиотиков [4].

Диагноз инфекции мочевых путей устанавливается на основании анамнеза заболевания, клинических симптомов и данных наличия значительной бактериурии. Количество колоний бактерий, достоверно указывающих на инфекцию мочевых путей, составляет $\geq 10^3$ КОЕ уропатогенов в 1 мл средней порции мочи при остром неосложненном цистите у женщины; $\geq 10^4$ КОЕ уропатогенов в 1 мл средней порции мочи – при остром неосложненном пиелонефрите у женщины;

$\geq 10^5$ КОЕ уропатогенов в 1 мл средней порции мочи у женщины и $\geq 10^4$ КОЕ уропатогенов в 1 мл средней порции мочи у мужчины или мочи по катетеру у женщины – при осложненной инфекции мочевых путей [5].

У большинства женщин с острым неосложненным циститом анализ мочи является необходимым, хотя возможно назначение лечения без него, только на основании анамнеза заболевания и клинических симптомов. Выполнение посева мочи не является необходимым, так как характер микрофлоры и ее антибактериальная чувствительность легко предсказуемы. Посев средней порции или собранной катетером мочи, возможно, целесообразен при симптомах, малохарактерных для инфекции мочевых путей.

В диагностике остро неосложненного пиелонефрита у небеременной женщины в доменопаузальном периоде важнейшее значение принадлежит ультразвуковому исследованию с целью исключить обструкцию верхних мочевых путей и почечнокаменную болезнь. Дополнительные исследования, такие как мультиспиральная компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, целесообразны, если сохраняется лихорадка после 72 ч лечения, для того, чтобы исключить дополнительные осложняющие факторы, например нефролитиаз, почечный или паранефральный абсцесс [1].

Лечение большинства больных с неосложненной инфекцией мочевых путей не основывается на результатах микробиологического исследования мочи, поэтому оно и не требуется. Однако возможность применения и эффективность эмпирической терапии значительно ограничены резистентностью наиболее распространенных штаммов уропатогенов. В последние годы отмечена возрастающая распространенность уропатогенных штаммов *E. coli*, устойчивых к широко используемым в настоящее время антибактериальным препаратам.

Общепринято, что препараты любой группы антибактериальных средств не должны применяться, если уровень резистентности к ним превышает 10–20% в популяции. Это справедливо для лекарственных препаратов всех групп [6–8]. Именно поэтому для определения целесообразности и возможности эффективной эмпирической терапии гнойно-воспалительных процессов мочевых путей необходимы многоцентровые исследования, позволяющие определить изменения характера микробных агентов и их резистентности к антибактериальным препаратам.

Одним из них явилось исследование ARESC (2006). Это исследование проводилось в 61 клиническом центре в 10 странах мира, в том числе и 10 российских. Грамотрицательная микрофлора являлась этиологическим фактором неосложненного цистита и пиелонефрита в 83,5% наблюдений, а грамположительная – в 16,5% (в России соответственно 84,2% и 15,8%). В подавляющем большинстве случаев грамотрицательные микроорганизмы были представлены штаммами кишечной палочки *E. coli* – 76,3% (в России – 4%). При определении чувствительности к антибактериальным препаратам были получены сходные данные по всем клиническим центрам (табл. 1).

Обращает на себя внимание высокая резистентность штаммов кишечной палочки к ампициллину (67,1%), амоксицилаву (24%), цефуроксиму (22,6%), сульфаниламидам (28,1%). Во всех клиниках определена высокая чувствительность к мециллину (94,9%), нитрофурантоину (95,9%) и фосфомицину трометамолу (98,6%) (табл. 2).

Необходимо помнить, что прием антибактериального препарата нецелесообразен в связи с недостаточной эффективностью при резистентности к нему в популяции более 10–20% штаммов микроорганизмов.

Чувствительные штаммы кишечной палочки *E. coli* составляли к фосфомицину >98% во всех 10 странах; нитрофурантоину >95% в 6 из 10 стран; мециллину >95% в 5 из 10 стран; ципрофлоксацину >95% в 3 из 10 стран.

Таблица 1

Чувствительные штаммы *E. coli* к различным антибактериальным препаратам

Антибактериальный препарат	% чувствительных штаммов		
	Страна		
	Франция (331)	Испания (438)	Россия (146)
Mecillinam	96,7	93,9	94,9
Ampicillin	54,8	24,1	32,9
Amoxiclav	86,6	63,2	76,0
Cefuroxime ax.	82,9	56,6	77,4
Nalidixic acid	91,3	67,0	83,6
Ciprofloxacin	97,7	86,4	89,7
Co-trimoxazole	85,6	61,8	71,9
Nitrofurantoin	97,0	90,6	95,9
Fosfomycin	99,0	99,1	98,6

Таблица 2

Глобальная чувствительность штаммов *E. coli* (1562)

Антибактериальный препарат	%	
	чувствительные	резистентные
Mecillinam	95,4	4,5
Ampicillin	41,7	58,3
Amoxi-Clavulanate	80,9	19,1
Cefuroxime axetil	80,1	19,9
Nalidixic acid	83,1	16,9
Ciprofloxacin	92,3	7,7
Co-trimoxazole	72,2	27,8
Nitrofurantoin	94,8	5,2
Fosfomycin	98,3	1,7

Результаты исследования ARESC позволяют утверждать, что ампициллин, сульфаниламиды и цефуроксим не должны применяться для эмпирической терапии инфекции мочевых путей.

Возрастающая резистентность *E. coli* к фторхинолонам вызывает серьезную озабоченность. Беспокойство ростом резистентности микроорганизмов к фторхинолонам заставляет крайне острожно рекомендовать их для рутинного лечения неосложненной инфекции мочевых путей. В некоторых странах уровень штаммов *E. coli*, резистентных к фторхинолонам, уже превысил 10%. Применение фторхинолонов также требует особой осторожности в летнее время в связи с возможной фототоксичностью этой группы препаратов. Фототоксичность фторхинолонов и, как следствие, развитие фотодерматоза связаны с фотодеградацией молекулы фторхинолонов под действием ультрафиолетовых лучей с последующим образованием в коже токсичных свободных радикалов, повреждающих кожные структуры [8, 9, 13].

Фосфомицин, мециллину и нитрофурантоин сохраняют свою высокую эффективность и могут успешно применяться для эмпирической терапии неосложненной инфекции нижних мочевых путей.

Терапия остро неосложненного цистита короткими курсами (до 3 дней) или одной дозой является адекватной, а

более длительная терапия не имеет никаких преимуществ. Однократный прием 3 г фосфомицина трометамола (Монурала) может быть рекомендован для терапии острого неосложненного цистита [1].

МОНУРАЛ (ФОСФОМИЦИНА ТРОМЕТАМОЛ) В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ЦИСТИТА

В урологической клинике ММА им. И.М. Сеченова исследовали эффективность применения Монурала (фосфомицина трометамола) в терапии острого цистита. Изначально более предпочтительными свойствами этого антибактериального препарата явились его уникальная способность препятствовать адгезии микроорганизмов к уротелию, а также создавать высокие концентрации в моче, длительно сохраняющиеся после однократного приема.

Монурал (фосфомицина трометамол) – антибактериальный препарат, являющийся мощным высокоэффективным средством элиминации возбудителей мочевого инфекции за счет двух механизмов действия:

1) бактерицидного, вследствие угнетения одного из этапов синтеза клеточной стенки;

2) антиадгезивного, заключающегося в препятствовании взаимодействию уропатогенных штаммов и клеток уротелия.

Особый механизм действия и оригинальное строение обуславливают отсутствие феномена перекрестной устойчивости между Монуралом и соединениями, принадлежащими к другим группам, а именно: хинолонами, фторхинолонами, бета-лактамами, аминогликозидами, цефалоспорины, тетрациклинами и др. Монурал применяется исключительно внутрь, выводится через почки путем почечной фильтрации. Особенности фармакокинетики позволяют поддерживать в моче его минимальную подавляющую концентрацию для уропатогенных штаммов бактерий (в частности, для *E. coli* 128 мкг/мл) в течение 48 ч после однократного приема. Это является достаточным сроком для стерилизации мочи и освобождения ее от бактерий. Отсутствие тератогенного, мутагенного и эмбриотоксического действия – важное преимущество препарата при необходимости назначения антимикробной терапии у детей и беременных женщин.

Мы изучили микробный спектр у 200 больных острым циститом (табл. 3). Необходимо отметить, что наиболее частым возбудителем острого неосложненного цистита являлись *E. coli* (79%) и *Staph. saprophyticus* (11%). Все выделенные штаммы были чувствительны к Монуралу (фосфомицину трометамолу).

Для больных с острым циститом был более характерен рост монокультур. Полученные нами данные соответствуют современным представлениям о бактериальной этиологии при инфекциях мочевыводящих путей. Исследование чувствительности выделенных культур к фосфомицину показало, что данный антимикробный препарат имеет широкий спектр действия и возбудители инфекции высокочувствительны к нему (табл. 4).

Таблица 3

Этиологическая структура возбудителей острого цистита

Возбудитель	Больные	
	Абс. число	%
<i>E. coli</i>	158	79
<i>S. saprophyticus</i>	22	11
<i>Proteus mirabilis</i>	17	8,5
ВСЕГО	200	100

Таблица 4

Чувствительность выделенных культур к фосфомицину

Возбудитель	Количество штаммов, чувствительных к фосфомицину, %
<i>E. coli</i>	100
<i>Proteus mirabilis</i>	80
<i>Enterococcus sp.</i>	100
<i>Enterococcus faecalis</i>	100
<i>Klebsiella</i>	50
<i>S. epidermidis</i>	100
<i>S. saprophyticus</i>	100
<i>Citrobacter freundii</i>	100

Клиническая эффективность Монурала (фосфомицина трометамола) в терапии острого цистита была исследована у 60 женщин. Критериями исключения из исследования являлись тяжелые сопутствующие заболевания (сахарный диабет и др.), а также признаки нарушенного оттока мочи или инфекции верхних мочевых путей, аномалии их развития. Диагноз ставили на основании клинической картины, микроскопии мочи, а также культурального метода с количественным определением степени бактериурии и чувствительности выделенного микроорганизма к различным антибиотикам.

Больные принимали Монурал однократно по 3 г после мочеиспускания перед сном. Для оценки отдаленных результатов эффективности препарата все пациентки были обследованы на 3-й и 7-й дни от начала приема препарата (табл. 5).

Как видно из табл. 5, ведущими клиническими симптомами у данной категории больных были дизурия и боль в надлобковой области. Прием препарата позволил быстро купировать эти явления. На 3-й день после его приема дизурия отмечена только у 20% пациентов, а на 7-й – лишь у 1,6%. Таким образом, клиническая эффективность терапии Монуралом составила около 98%. Через 7 дней после начала терапии у 3 (5%) пациенток сохранялась незначительная лейкоцит-

Таблица 5

Динамика клинико-лабораторных показателей на фоне приема Монурала (фосфомицина трометамола)

Показатель	Исходно		На 3-й день		На 7-й день	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Дизурия	60	100	12	20	1	1,6
Боль в надлобковой области	32	53	4	7	0	0
Лейкоцитурия	59	98	35	58	3	5
Гематурия	4	7	0	0	0	0
Бактериурия (10 ³ и более КОЕ/мл)	37	61,6	2	3,4	1	1,6

урия, а у 1 – бактериурия (10^3 КОЕ/мл). Монурал хорошо переносился. Побочные эффекты отмечены нами у 2 (3,4%) больных и заключались в легкой кратковременной тошноте после приема препарата. Клиническая эффективность терапии после однократного приема Монурала оказалась сопоставимой с эффективностью терапии другими антибактериальными препаратами в течение 10–14 дней.

Таким образом, при остром неосложненном цистите Монурал (фосфомицина трометамол) является оптимальным антибиотиком вследствие нескольких причин:

- широкого спектра антимикробной активности в отношении подавляющего большинства возбудителей острого цистита;
- низкого уровня антибиотикорезистентности основных уропатогенных штаммов;
- способности поддерживать минимальную подавляющую концентрацию в моче на протяжении длительного периода после приема;
- высокого уровня эффективности и безопасности.

Монурал (фосфомицина трометамол) обладает выраженной клинической эффективностью при лечении острого неосложненного цистита. Учитывая это, а также широкий спектр действия препарата и низкую резистентность уропатогенных штаммов, Монурал (фосфомицина трометамол) можно с успехом применять в терапии неосложненной инфекции нижних мочевых путей, особенно в амбулаторных условиях.

В лечении острого неосложненного пиелонефрита у небеременной женщины в доменопаузальном периоде в качестве терапии первой линии в случае нетяжелого воспалительного процесса могут быть применены пероральные фторхинолоны в течение 7 дней, но только в тех регионах, где резистентность микроорганизмов к этой группе препаратов составляет не более 10%. В случае выявления Грам+ микрофлоры рекомендуются аминопенициллины в комбинации с ингибитором бета-лактамаз. При более тяжелом варианте течения острого неосложненного пиелонефрита пациентка должна быть госпитализирована. Необходимое лечение в зависимости от состояния больной должно обязательно включать парентеральное назначение фторхинолонов (ципрофлоксацин или левофлоксацин), цефалоспоринов 3–4-го поколения или амино/ациламинопенициллинов в комбинации с ингибиторами бета-лактамаз в зависимости от чувствительности микрофлоры в данном регионе. Продолжительность лечения должна составлять 7–14 дней [1]. При острой неосложненной инфекции мочевыводящих путей у беременной фторхинолоны, тетрациклины, аминогликозиды и триметоприм противопоказаны. В случае дилатации верхних мочевых путей необходимо их дренирование катетером-стендом и проведение антимикробной профилактики до родов. Для лечения острого неосложненного пиелонефрита у беременной рекомендуются цефалоспорины 2-го или 3-го поколений или аминопенициллины в комбинации с ингибиторами бета-лактамаз [1].

Фосфомицина трометамол (Монурал) высокоэффективен в 96% случаев и безопасен у беременных с острым неосложненным циститом и при асимптоматической бактериурии [11].

Выводы

1. Адекватная антибиотикотерапия является краеугольным камнем успешного лечения острой неосложненной инфекции мочевыводящих путей (цистита и пиелонефрита).
2. Формирование резистентных штаммов микроорганизмов к наиболее часто применяемым антибиотикам заставляет

изменить спектр лекарственных средств для терапии острой неосложненной инфекции мочевыводящих путей (цистита и пиелонефрита).

3. Результаты исследования ARESC позволяют утверждать, что ампициллин, сульфаниламиды и цефуроксим не должны применяться для эмпирической терапии инфекции мочевых путей.

4. Возрастающая резистентность *E. coli* к фторхинолонам вызывает серьезную озабоченность. Беспочвенно высоким уровнем резистентности микроорганизмов к фторхинолонам заставляет крайне осторожно рекомендовать фторхинолоны для рутинного лечения неосложненной инфекции мочевых путей. В некоторых странах уровень штаммов *E. coli*, резистентных к фторхинолонам, уже превысил 10%.

5. Применение фторхинолонов также требует особой осторожности в летнее время в связи с возможной фототоксичностью этой группы препаратов. Фототоксичность фторхинолонов и, как следствие, развитие фотодерматоза связаны с фотодegradацией молекулы фторхинолонов под действием ультрафиолетовых лучей с последующим образованием в коже токсичных свободных радикалов, повреждающих кожные структуры.

6. Фосфомицин, мециллиам и нитрофурантоин сохраняют свою высокую эффективность и могут успешно применяться для эмпирической терапии неосложненной инфекции нижних мочевых путей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рекомендации EAU, 2009. The Management of Urinary and Male Genital Tract Infection. Naber K.G., Bishop M.C., Bjerklund S., Johansen T.E., Botto H., Cek M., Grabe M., Lobel B., Palou J., Tenke P. Pp. 126, 2009.
2. Weidner W., Ludwig M., Weimar B. and Rau W. Rational diagnostic steps in acute pyelonephritis with special reference to ultrasonography and computed tomography 6. scan // Inter J Antimicrob Agents, 1999, 11, 257–259.
3. Yamamoto S., Tsukamoto T., Terai A., Kurazono H., Takeda Y., Yoshida O. Distribution of virulence factors in *Escherichia coli* isolated from urine of cystitis patients // Microbiol J. Immunol. 1995; 39 (6): 401–404.
4. Kumon H. Pathogenesis and management of bacterial biofilms in the urinary tract // J.Infect.Chemother. 1996; 2, 18–28.
5. Rubin R.H., Shapiro E.D., Andriole V.T. et al. General Guidelines for the evaluation of new anti-infective drugs for the treatment of UTI. Taufkirchen, Germany: The European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 1993, 240–310.
6. Warren J.W., Abrutyn E., Hebel J.R. et al. Guidelines for antimicrobial treatment of uncomplicated acute bacterial cystitis and pyelonephritis in women. Infectious Diseases Society of America (IDSA). Clinical Infectious Diseases, 1999, 29, 745–758.
7. Nicolle L.E. Urinary tract infection: traditional pharmacologic therapies // Am J Med. 2002; Jul 8; 113 Suppl. 1A: 35S–44 S.
8. Ferguson J., McEwen J., Al-Ajmi H., Purkins L., Colman P.J., Willavize S.A. A comparison of the photosensitizing potential of trovafloxacin with that of other quinolones in healthy subjects // J Antimicrob Chemother. 2000 Apr; 45(4): 503–509.
9. Ferguson J, Dawe R. Phototoxicity in quinolones: comparison of ciprofloxacin and grepafloxacin // J Antimicrob Chemother. 1997 Dec; 40 Suppl. A: 93–8.
10. Рекомендации EAU, 2007. The Management of Urinary and Male Genital Tract Infection. Naber K.G., Bishop M.C., Bjerklund-Johansen T.E., Botto H., Cek M., Grabe M., Lobel B., Palou J., Tenke P. Pp. 126, 2007.
11. Orlandini L., 1999.
12. Рекомендации EAU, 2005. The Management of Urinary and Male Genital Tract Infection. Naber K.G., Bishop M.C., Bjerklund-Johansen T.E., Botto H., Cek M., Grabe M., Lobel B., Palou J., Tenke P. pp. 129, 2005.
13. Mandell L.A., Ball P., Tillotson G. Antimicrobial safety and tolerability: differences and dilemmas. Clin Infect Dis. 2001 Mar 15; 32 Suppl1: S72–9.
14. Lee J.C., Muller C.H., Rothman I. et al. Prostate biopsy culture findings of men with chronic pelvic pain syndrome do not differ from those of healthy controls // J.Urol. 2003, 169: 584–588.
15. Emody L., Kerenyi M., Nagy G. Virulence factors of uropathogenic *Escherichia coli* // Int J Antimicrob Agents. 2003 Oct; 22 Suppl 2: 29–33.

Монурал®

фосфомицина треметамол

МЕТКИЙ УДАР ПО ЦИСТИТУ



 Zambon

ОФИЦИАЛЬНЫЙ ПРЕДСТАВИТЕЛЬ:



Современная рациональная фармакотерапия воспалительных заболеваний женских половых органов

А.Л. Тихомиров, С.И. Сарсания

Кафедра акушерства и гинекологии Лечебного факультета МГМСУ

Лечебное дело 1.2007

Проблема **воспалительных заболеваний женских половых органов** (ВЗПО) является исключительно важной, поскольку эта патология наблюдается у 60–65% всех гинекологических больных. Повышая качество диагностики, внедряя в практику современные принципы лечения и профилактики, акушеры-гинекологи могут не только улучшить качество жизни таких пациенток, но и сохранить репродуктивный потенциал. Это становится еще более важным аспектом с учетом того, что не только ВЗПО, но и вообще распространенные гинекологические заболевания имеют тенденцию к «омоложению».

Понятие «ВЗПО» является собирательным: в него входят различные нозологические формы, в этиологии которых ведущую роль играют возбудители **инфекций, передающиеся половым путем** (ИППП). Однако в этиологии ВЗПО имеют значение и микроорганизмы, относящиеся к условно-патогенной флоре, в норме определяемые в нижних отделах полового тракта женщин. Таким образом, практически все микроорганизмы, присутствующие во влагалище (за исключением лакто- и бифидобактерий), могут принимать участие в воспалительном процессе.

Для ВЗПО характерна **полимикробная этиология** с преобладанием возбудителей ИППП (60%), а также наличием в 25–60% случаев факультативной и облигатной анаэробной флоры бактериального вагиноза, других фамположительных и грамотрицательных анаэробных и аэробных бактерий (*Gardnerella vaginalis*, *Escherichia coli*, *Streptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*, *Bacteroides*, *Prevotella spp.*, *Fusobacterium*, *Enterococcus faecalis*, *Campylobacter fetus*).

По данным ВОЗ (2000 г.), более половины всех случаев ВЗПО обусловлено хламидиозом (30%) и гонореей (40–50%). Часто причинами ВЗПО служат также *Trichomonas vaginalis* (частота выявления значительно варьирует), микoureapлазменная инфекция (12–20%). Примерно в 20% случаев ВЗПО возбудителей выявить не удается.

По нашим данным (результаты обследования 300 пациенток с ВЗПО в условиях гинекологического стационара и поликлиники), **частота обнаружения возбудителей** составила: *C. trachomatis* – 19,3%; *T. vaginalis* – 12,1%; *N. gonorrhoeae* – 10,7%; *U. parvum* – 25%; *U. urealyticum* – 13,8%; *M. hominis* – 17,6%; *M. genitalium* – 11,8%; *G. vaginalis* – 16,3%; *E. coli* – 32,3%; *Streptococcus spp.* – 22%; *E. faecalis* – 13,2%; *Staphylococcus spp.* – 9,8%; анаэробы – 24,6%.

Терапия ВЗПО должна быть направлена против аэробного и анаэробного компонентов полимикробной флоры, которую чаще всего выделяют у таких больных. ИППП относятся к заболеваниям, имеющим не только медицинское, но и социальное значение, поэтому требования к применяемым для их лечения препаратам достаточно высоки. Во-первых, неудачи в лечении распространенных социально опасных заболеваний неприемлемы; во-вторых, лечение должно быть эффективным независимо от учреждения, где оно проводится. Эффективность является важнейшим критерием при вы-

боре схем лечения. Схемы с эффективностью <95% должны использоваться с осторожностью, поскольку такое лечение способствует селекции устойчивых штаммов и уменьшается вероятность излечения последующих пациентов. Применение схем лечения с эффективностью <85% недопустимо.

В своей практике (в стационаре и амбулаторно) мы в течение 10 лет использовали **офлоксацин (Офлоксин)** – фторхинолон широкого спектра действия. Бактерицидное действие офлоксацина связано с блокадой ДНК-гираз-ферментов, ответственных за синтез ДНК в бактериальных клетках и их размножение. Офлоксацин проявляет бактерицидное действие не только благодаря механизму, общему для всех хинолонов, но также путем торможения синтеза РНК и белка.

Офлоксацин высокоактивен в отношении большинства грамотрицательных и некоторых грамположительных микроорганизмов: *Escherichia coli*, *Salmonella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Serratia spp.*, *Citrobacter spp.*, *Yersinia spp.*, *Providencia*, *Haemophilus influenzae*, *Shigella spp.*, *Proteus spp.*, *Morganella morganii*, *Klebsiella spp.*, *Helicobacter pylori*, *Acinetobacter spp.*, *Mycoplasma spp.*, *Vibrio spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia spp.*; активен в отношении *Staphylococcus spp.* и *Streptococcus spp.* (особенно β-гемолитических). Умеренно чувствительны к офлоксацину *Enterococcus faecalis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Pseudomonas spp.* Офлоксацин активен в отношении микроорганизмов, продуцирующих β-лактамазы, и *Ureaplasma urealyticum*.

Офлоксацин обладает наиболее высокой среди фторхинолонов активностью *in vitro* в отношении возбудителей урогенитальных инфекций.

Офлоксацин практически полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта, что позволяет во многих случаях обойтись без парентеральной антибиотикотерапии. Биодоступность офлоксацина при пероральном приеме достигает 96–100%. Максимальные концентрации препарата в крови определяются уже через 0,5–1 ч после приема *per os*. Между используемой дозой офлоксацина и его концентрацией в тканях существует линейная зависимость.

Офлоксацин в небольших количествах (25%) связывается с белками плазмы и имеет большой объем распределения (около 100 л). В многочисленных исследованиях показано хорошее проникновение препарата в различные ткани: концентрация офлоксацина в тканях матки и придатков в 4–5 раз больше, чем в сыворотке, и длительно сохраняется на уровне, превышающем бактерицидную концентрацию для актуальных патогенов (рис. 1, 2).

Офлоксацин хорошо проникает в клетки организма, где создаются значительно большие концентрации, чем вне клеток. Этим объясняется высокая активность антибиотика в отношении патогенов с внутриклеточной локализацией (хламидии) и мембранотропных агентов (микоплазмы, уреapлазмы).

Офлоксацин метаболизируется в печени лишь в незначительных количествах (4–5%), что повышает его безопас-

ность у пациентов с сопутствующей печеночной патологией, а также сводит к минимуму риск лекарственных взаимодействий с препаратами, подверженными печеночной биотрансформации. Офлоксацин выводится из организма почками (90%) преимущественно в неизменном виде. Период полувыведения у офлоксацина составляет 7–8 ч, тогда как у ципрофлоксацина – 4 ч, у норфлоксацина – 3–4 ч. Большой период полувыведения позволяет принимать Офлоксин 2 раза в сутки, а в некоторых ситуациях – и однократно.

Благодаря более высокой биодоступности при приеме внутрь и созданию более высоких концентраций в крови и тканях офлоксацин имеет преимущество перед ципрофлоксацином по клинически равноценным дозам: 200 мг офлоксацина эквивалентны 500 мг ципрофлоксацина.

Офлоксин практически не оказывает влияния на нормальную микрофлору влагалища, в отличие от доксициклина, макролидов, цефалоспоринов: максимальная концентрация офлоксацина во влагалищной слизи составляет 21,6 мг/л, а минимальная ингибирующая концентрация (МИК90%) для лактобактерий равна 32 мг/л.

Отмечена высокая активность Офлоксина при любом рН среды, тогда как активность β-лактамов, нитрофуранов, хинолонов и ко-тримоксазола снижается в щелочной среде, а аминогликозидов и макролидов – в кислой среде.

В многоцентровом исследовании офлоксацина (400 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней) при ВЗПО клиническая эффективность отмечена в 98% случаев. В многоцентровом рандомизированном сравнительном исследовании клиническая эффективность при ВЗПО офлоксацина (400 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней) составила 95%, а комбинации цефокситина (2 г однократно) и доксициклина (100 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней) – 93%. При хламидийном цервиците 7-дневная терапия офлоксацином (300 мг 2 раза в сутки) также превосходила по эффективности терапию доксициклином (100 мг 2 раза в сутки): 100 и 90%.

МИК_{90%} (мг/л) различных антибиотиков для *Neisseria gonorrhoeae* составляют:

офлоксацин	0,008
цефтриаксон	0,008
азитромицин	0,25
доксициклин	0,5
пенициллин	1,0
klarитромицин	1,5

При этом к азитромицину, доксициклину и пенициллину часто встречается резистентность, а цефтриаксон, в отличие от офлоксацина, применяется только в виде инъекций.

Офлоксацин характеризуется наиболее высокой активностью среди фторхинолонов II поколения против атипичных микроорганизмов – возбудителей урогенитальных инфекций (микоплазм, уреоплазм и хламидий – рис. 3). Это объясняет высокую клиническую эффективность офлоксацина при различных урогенитальных инфекциях, встречающихся в амбулаторной практике, – острым и рецидивирующим цистите, пиелонефрите, простатите. Показана эффективность коротких курсов (3 дня) лечения офлоксацином при остром цистите у женщин, при этом клинический эффект достигается в 95–100% случаев.

Бактерицидная активность офлоксацина проявляется достаточно быстро, резистентность микроорганизмов к этому препарату развивается редко. Это обусловлено его бактерицидным механизмом действия, заключающемся во влиянии только на один ген ДНК-гиразы и на топоизомеразу. При сравнении действия Офлоксина, макролидов и азалидов на *Chlamydia trachomatis* оказалось, что Офлоксин сразу действует бактерицидно, тогда как у макролидов и азалидов бактерицидность достигается постепенно.

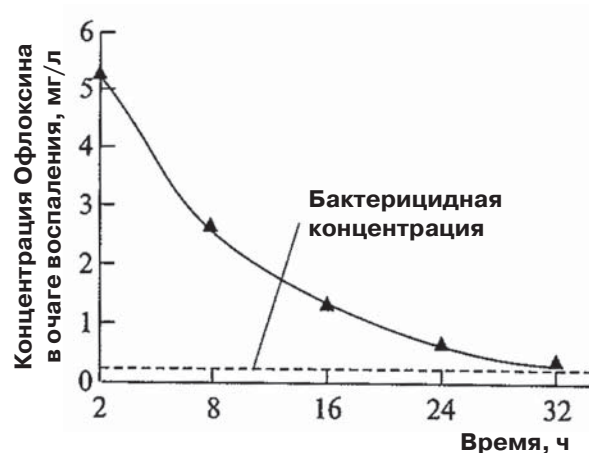


Рис. 1. Продолжительность сохранения бактерицидной концентрации Офлоксина в очаге воспаления.

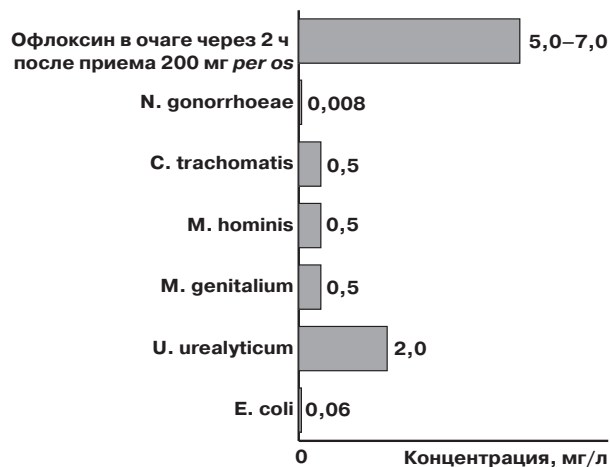


Рис. 2. Концентрация офлоксацина (мг/л) в очаге воспаления через 2 ч после приема 200 мг Офлоксина per os в сравнении с бактерицидными концентрациями для ряда распространенных возбудителей ВЗПО

При широком применении офлоксацина (у 6,4 млн пациентов) нежелательные эффекты зарегистрированы у 0,09%, чаще всего со стороны желудочно-кишечного тракта, центральной нервной системы и кожных покровов. Кожные реакции обусловлены повышением чувствительности к ультрафиолетовым лучам, в связи с чем при терапии офлоксацином рекомендуется избегать инсоляции.

Таким образом, офлоксацин – антибиотик с исключительно высоким уровнем эффективности и безопасности. В настоящее время офлоксацин рекомендован Центром по контролю и профилактике заболеваний (США) для эмпирической терапии ВЗПО и включен в схемы лечения ИППП. Офлоксацин – первый таблетированный антибиотик с практически 100% пероральной биодоступностью, рекомендованный Управлением по контролю качества пищевых продуктов, медикаментов и косметических средств США для монотерапии ВЗПО в связи с избирательной концентрацией в зоне воспаления и отсутствием воздействия на лакто- и бифидобактерии.

Таким образом, основными характеристиками Офлоксина являются:

- широкий спектр действия (включая инфекции, вызванные штаммами, резистентными к пенициллину,

Антибиотик	Вид инфекции		
	Neisseria gonorrhoeae	Chlamydia trachomatis	Mycoplasma hominis
Офлоксин	■	■	■
Ципрофлоксацин	■	□	■
Азитромицин Рокситромицин Кларитромицин	□	■	□

Рис. 3. Активность антибиотиков при сочетанных урогенитальных инфекциях

■ Препарат активен
□ Препарат неактивен

цефалоспорином и/или аминогликозидам) и высокая бактерицидная активность;

- благоприятная фармакокинетика (быстрое всасывание в желудочно-кишечном тракте, высокая биодоступность, достижение высоких концентраций в тканях, длительный период полувыведения, отсутствие клинически значимого влияния на фармакокинетику метилксантинов);
- меньшая частота развития дисбиозов и диареи по сравнению со многими другими антибиотиками;
- наличие постантибиотического эффекта;
- низкая вероятность развития резистентности микрофлоры;
- благоприятный профиль безопасности. Учитывая все вышеперечисленное, мы использовали **Офлоксин в схемах лечения ВЗПО в амбулаторной и стационарной практике.**

I. При лечении смешанных генитальных инфекций, ВЗПО в амбулаторных условиях – Офлоксин 400 мг 2 раза в день в течение 10 дней + орнидазол 500 мг 2 раза в день в течение 5–10 дней (при сочетании с кандидозом целесообразно добавить микомакс 150 мг однократно или 50 мг/сут в течение 7 дней); таким образом перекрывается весь спектр возбудителей ВЗПО и распространенных ИППП.

II. При лечении смешанных генитальных инфекций, ВЗПО в стационаре – Офлоксин 400 мг 2 раза в сутки внут-

ривенно капельно каждые 12 ч + метронидазол 500 мг внутривенно струйно или капельно каждые 8 ч (офлоксацин и метронидазол вводят раздельно). Через 1–2 дня переходят к вышеуказанной схеме перорального приема (Офлоксин 400 мг 2 раза в день – 14 дней).

III. При диагностированной моноинфекции:

- хламидиоз – Офлоксин 400 мг 2 раза в день в течение 7 дней;
- гонорея неосложненная – Офлоксин 400 мг однократно;
- гонорея нижних отделов мочеполового тракта с осложнениями – цефтриаксон 1 г внутримышечно или внутривенно каждые 24 ч, лечение продолжается не менее 24–48 ч после исчезновения клинических проявлений;
- трихомониаз – орнидазол 500 мг 2 раза в день в течение 5 дней или метронидазол 250 мг 4 раза в день в течение 7 дней;
- микoureapлазменная инфекция – Офлоксин 400 мг 2 раза в день в течение 7 дней.

Исследование эффективности данной схемы лечения ВЗПО с использованием Офлоксина и орнидазола (без применения других антибактериальных препаратов) нами было проведено у 45 женщин в возрасте от 17 до 47 лет. При бактериологическом исследовании отделяемого из цервикального канала в ряде наблюдений регистрировались различные комбинации возбудителей ИППП с другими патогенными штаммами. Для подтверждения правильности выбранной тактики лечения у этих больных была изучена чувствительность микст-культур к антибактериальным препаратам. Использование экспресс-методов позволило получить результаты в первые сутки после диагностики заболевания. Промонстрирована высокая активность Офлоксина в отношении микст-культур по сравнению с другими антибиотиками (рис. 4). В результате лечения клиническое выздоровление наблюдалось у всех больных: исчезли боль внизу живота, тошнота, гнойные и кровянистые выделения из половых путей, нормализовались температура тела и показатели гемограммы. После окончания лечения в мазках из цервикального канала число лейкоцитов было нормальным, патогенные возбудители отсутствовали.

Благодаря хорошей переносимости, высокой пероральной биодоступности и оптимальному спектру действия (активность в отношении 94% патогенов, вызывающих инфекции урогенитального тракта, кроме простейших и анаэро-

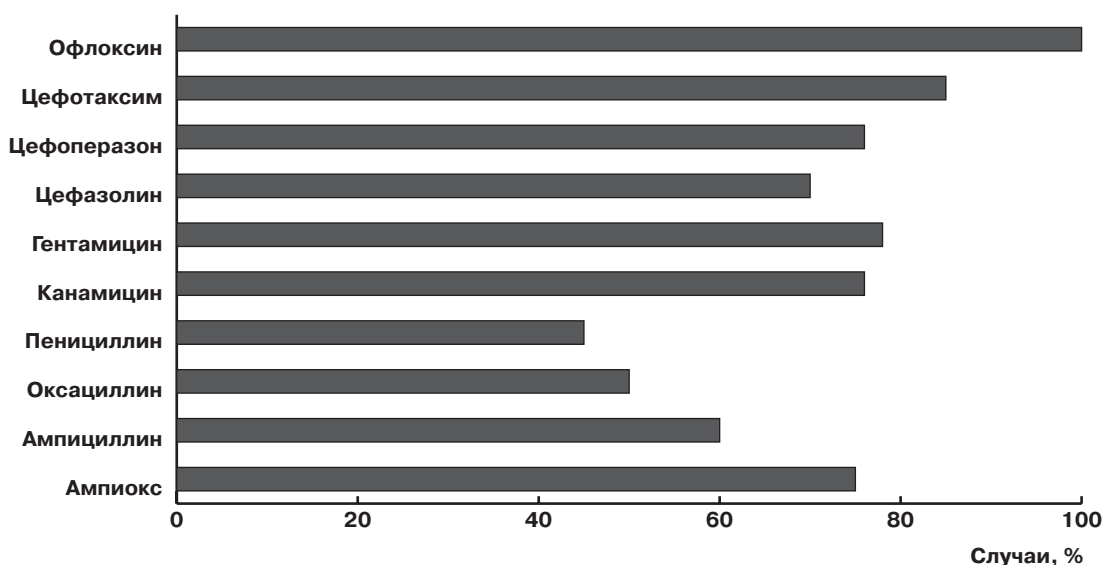


Рис. 4. Чувствительность выделенных микст-культур возбудителей к различным антибактериальным препаратам (% случаев)

ОФЛОКСИН®

офлоксацин

200
400
ИНФ



точно в цель

ZENTIVA

У складі групи санofi-авентіс

Р.С. МЗ України UA/8147/01/01 от 30.05.08, UA/8147/02/01, UA/8147/02/02 от 25.02.09.
Перед употреблением внимательно прочитать инструкцию и проконсультироваться с врачом. Хранить в недоступном для детей месте.
Реклама: лекарственный препарат.
ООО «Санofi-Авентис Украина»: Киев, 01033, ул. Жилианская, 48-50А, тел. (044) 354 2000, факс (044) 354 2001
UA.OFL.10.03.02

бов) Офлоксин можно с успехом использовать при ВЗПО в амбулаторных условиях. По данным оценки чувствительности флоры к антибиотикам, проведенной в 2006 г. в условиях амбулаторной практики у 100 женщин со смешанной генитальной инфекцией, Офлоксин сохраняет высокую эффективность. Высокая чувствительность возбудителей к Офлоксину отмечена у 95% женщин, при этом наиболее часто выделяли *C. trachomatis* – у 30%; *U. parvum* – 35%; *U. urealyticum* – 23%; *M. genitalium* – 32%; *M. hominis* – 15%; *G. vaginalis* – 29%; *E. coli* – 42%; *Streptococcus spp.* – 31%; *E. faecalis* – 23%; *Staphylococcus spp.* – 12%. Особо подчеркнем, что чувствительность *Enterococcus faecalis* к Офлоксину наблюдалась в 87% случаев обнаружения этого патогена.

ЛИТЕРАТУРА

1. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention. Morbidity and Mortality Weekly Report. Sexually Transmitted Diseases. Treatment Guidelines. – 2006. – V. 55. № RR-11.
 2. Kenny G.E., Cartwright E.D. Susceptibilities of Mycoplasma hominis, M. pneumoniae, and Ureaplasma urealyticum to GAR-936, dalfo-pristin, dirithromycin, evernimicin, gatifloxacin, linezolid, moxifloxacin, quinupristin-

dalfo-pristin, and telithromycin compared to their susceptibilities to reference macrolides, tetracyclines, and quinolones // Antimicrob. Agents Chemother. – 2001. – V. 45, № 9. – P. 2604–2608.
 3. Mehaffey P.C., Putnam S.D., Barrett M.S. et al. Evaluation of in vitro spectra of activity of azithromycin, clarithromycin, and erythromycin tested against strains of Neisseria gonorrhoeae by reference agar dilution, disk diffusion, and Etest methods // J. Clin. Microbiol. – 1996. – V. 34, № 2. – P. 479–481.
 4. Perea E.J., Aznar J., Garcia-Iglesias M.C. et al. Comparative in-vitro activity of sparfloxacin against genital pathogens // J. Antimicrob. Chemother. – 1996. – V. 37. Suppl. A. – P. 19–25.
 5. van Rijsoort-Vos J.H., Stolz E., Verbrugh H.A. et al. In-vitro activity of a new quinolone (CP-99,219) compared

with ciprofloxacin, pefloxacin, azithromycin and penicillin against Neisseria gonorrhoeae//J. Antimicrob. Chemother. – 1995. – V. 36, № 1. – P. 215–218.
 6. Yasin R.M., Suah K.A., Meng C.Y. Comparison of E-test with agar dilution methods in testing susceptibility of N. gonorrhoeae to azithromycin // Sex. Transm. Dis. – 1997. – V. 24, № 5. – P. 257–260.
 7. Тихомиров А.Л., Сарсания СИ. Современные подходы к лечению воспалительных заболеваний женских половых органов. Методические рекомендации для врачей акушеров-гинекологов. – М., 2005.
 8. Яковлев В.П. Место офлоксацина в амбулаторной практике: опыт 15-летнего применения // Инфекции и антимикробная терапия. – 2000. – Т. 2, № 5. – С. 154–159.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

СЕКСУАЛЬНОЕ ВЛЕЧЕНИЕ ЖЕНЩИН МОЖНО ПОВЫСИТЬ БЕЗ ГОРМОНАЛЬНЫХ ЛЕКАРСТВ

Активная сексуальная жизнь улучшает состояние сердца, увеличивает продолжительность жизни и снижает риск рака молочной железы. Но 33% женщин не испытывают удовольствия от секса, потому 25% разводов связаны с сексуальной неудовлетворенностью партнеров.

Некоторые врачи прописывают инъекции тестостерона для повышения сексуальной активности женщин, но такое лечение на протяжении года увеличивает риск рака молочной железы.

В настоящее время ученые проводят испытание препарата Флибансерин, который был создан как антидепрессант, влияющий на медиаторы мозга. Эксперты

встревожены возможными побочными эффектами. Поэтому ученые из университета Миссури доказали эффективность и безопасность этого средства.

"Лекарства для улучшения сексуального желания устраняют факторы, уменьшающие женское влечение, такие как дефицит информации о работе собственного тела, проблемы с восприятием тела, проблемы отношений и стрессы в образе жизни. Действительно, исследование показало, что проблемы отношений намного более важны в улучшении женского сексуального желания, чем уровни гормонов. Прежде чем искать лечение, женщины должны обратиться к психо-

логам", - считает Лаура Митц, автор исследования. В ее книге, основанной на двадцатилетнем опыте познавательного-поведенческой терапии, говорится об эротических и неэротических способах воздействия на сексуальное влечение.

В исследовании приняли участие замужние женщины в возрасте 28 - 65 лет с жалобами на низкий интерес к сексу. Половине участниц раздали книги и рекомендовали выполнять упражнения, описанные там. Спустя месяц женщины снова заполнили анкеты, и оказалось, что психологические методы повысили сексуальную активность на 20% в среднем.

Medicalnewstoday

Прогестагены в заместительной гормональной терапии: новые молекулы, риски и выгоды*

Реджин Ситрак-Веар, доктор медицины

Menopause: The Journal of the North American Menopause Society 2002, vol. 9, № 1, pp. 6-15

Материал предоставлен компанией Евромедекс Франс

Хотя польза от применения прогестагенов в заместительной гормонотерапии (ЗГТ) с точки зрения защиты эндометрия является общепризнанной, тем не менее связанные с ним риски и недостатки вызвали появление в печати противоречивых статей.

Некоторые риски, свойственные прогестагенам как классу, известны, но следует иметь в виду, что прогестагены, применяемые в ЗГТ, имеют различные фармакологические свойства и вызывают различные побочные эффекты. Натуральный прогестерон (П) и некоторые его производные, такие как 19-норпрогестерон (несторон, номегестрола ацетат, тримегестон), не связываются с андрогенным рецептором и, следовательно, не вызывают андрогенные побочные эффекты. Новые синтезированные молекулы, такие, как дроспиренон или диеногест, не имеют андрогенных эффектов, но и не обладают антиандрогенным свойством. Дроспиренон – производное спиронолактона, которое связывается с минералокортикоидным рецептором.

С точки зрения факторов сердечно-сосудистого риска, некоторые молекулы с более высоким, чем у других, андрогенным потенциалом ослабляют положительное действие эстрогенов на липидный профиль, а также на сосудистую реакцию. С другой стороны, другие прогестагены лишены андрогенных свойств и не вызывают эти негативные эффекты.

Эпидемиологические данные не предполагают никакого отрицательного воздействия прогестагенов, назначаемых с эстрогенами, на сердечно-сосудистую заболеваемость или смертность. Тем не менее, результаты последних исследований дают возможность предположить, что у женщин с установленной ишемической болезнью сердца ЗГТ может не защищать от последующих сердечных приступов, если выбранный прогестаген обладает андрогенными свойствами.

Данные, связанные с воздействием прогестерона на ткань молочной железы, в разных странах интерпретировались по-разному. Тем не менее, отмечалось преобладающее антипролиферативное действие на клетки человеческой молочной железы в зависимости от вида применяемого прогестагена, дозы и длительности приема. Что касается риска рака груди, большинство эпидемиологических исследований не показали значительной разницы между приемом эстрогенов в монотерапии или в сочетании эстрогенов с прогестагенами в ЗГТ.

Принимая во внимание классические противопоказания для ЗГТ и выбор молекулы прогестина, которые не вызывают эстрогенные, андрогенные или глюкокортикоидные эффекты, позволит более широко применять прогестины, не вызывая каких-либо значимых побочных эффектов.

Ключевые слова: прогестагенные стероиды, 19-норпрогестероны, маркеры сердечно-сосудистого риска, сердечно-сосудистая реакция, атеросклероз, липиды, риск рака груди.

Общепризнанным преимуществом применения прогестагена в ЗГТ является защита эндометрия от пролиферативного эффекта эстрогенов. Тем не менее, некоторые из наиболее часто прописываемых молекул прогестагена наряду с этим частично

противодействуют положительному эффекту эстрогенов. Этот факт привел к спорам о соотношении риска и пользы ЗГТ, основанном на комбинации эстрогена и прогестагена. Из предполагаемых рисков прогестагена в ЗГТ наиболее часто обсуждаются сердечно-сосудистое заболевание (ССЗ) и рак груди.

Хотя статья посвящена другим вопросам, следует отметить, что прогестагены также оказывают параллельное воздействие на центральную нервную систему и в зависимости от применяемого прогестагена могут в различной степени влиять на смену настроения.

Преимущества применения прогестагенов в ЗГТ: эндометрий

В настоящее время достаточно хорошо известно, какое влияние на риск рака эндометрия оказывает одним эстрогеном. Риск повышается с увеличением длительности применения и достигает относительного риска к 10 или более годам применения; увеличение риска прекращается при отмене, но он по-прежнему остается значительным через 5 и более лет после последнего применения [1]. Меньше данных известно относительно комбинированной ЗГТ с применением эстрогена и прогестагена. Во всех этих исследованиях применение эстрогена с прогестагеном ассоциировалось с более низким относительным риском рака эндометрия, чем при применении только эстрогена, и относительный риск был ниже для женщин, которые принимали прогестаген в течение десяти или более дней в месяц, чем для женщин, которые принимали прогестаген меньше 10 дней в месяц.

Было продемонстрировано, что местное высвобождение прогестагена левоноргестрела с помощью внутриматочной системы со скоростью 20 мкг в сутки подавляет рост эндометрия. Железы эндометрия атрофируются, а эпителий теряет активность. Выяснилось, что такая система, первоначально разработанная для контрацепции, снижала интенсивность и продолжительность нормальной менструации и позволяла отсрочить или избежать гистерэктомии у женщин, которым планировалось хирургическое вмешательство в связи с интенсивной кровопотерей [2]. Хотя система зарегистрирована только для контрацепции, предлагалось применять ее для локального воздействия прогестагенов в эндометрии в период постменопаузы для предупреждения системных воздействий прогестагена. Сейчас разрабатываются системы с меньшей дозировкой, специально предназначенные для женщин в период постменопаузы.

Факторы риска для сердечно-сосудистых заболеваний

Среди основных факторов риска сердечно-сосудистых заболеваний, признанных как для мужчин, так и для женщин, выделяют такие, как ожирение, курение, повышенное диастолическое артериальное давление, гиперхолестеринемия и сахарный диабет, который могут быть причинами ишемической болезни сердца (ИБС) и которые можно предотвратить [3]. У женщин недостаток эстрогена после менопаузы может серьезно повлиять на ряд указанных факторов риска.

* В №1 за 2010 год эта статья была опубликована с неточностями. Предлагаем Вашему вниманию исправленный вариант статьи. Приносим извинения за допущенные ошибки в статье, опубликованной в №1 2010.

Доказано, что ЗГТ улучшает чувствительность к инсулину [4], снижает диастолическое давление [5], повышает уровни ЛПВП [2, 6] и стимулирует синтез сосудорасширяющих факторов, таких как оксид азота (NO) и простагландин, в сосудах [7]. Расширение сосудов, вызванное эстрогеном, происходит быстро, и этот эффект называют негеномным эффектом [8]. Другие эффекты действия эстрогенов проявляются через несколько месяцев и зависят от изменений в экспрессии генов; эти последствия называются геномными [8]. Прогестагены понижают регуляцию эстрогеновых рецепторов и, таким образом, могут вмешиваться в некоторые виды геномного воздействия эстрогенов через изменения эстрогеновых рецепторов (ЭР).

Комбинированная ЗГТ и риск рака груди

Некоторые исследования показали, что у женщин, принимающих только эстроген, повышается риск развития рака груди приблизительно на 10% каждые пять лет приема [9–11]. На вопрос о том, приводит ли добавление прогестагена в ЗГТ к повышению риска заболевания раком груди, ответить трудно. Исследования, посвященные решению этого вопроса, давали различные результаты – одни свидетельствовали об отсутствии эффекта [11], а другие – о повышении риска при применении комбинированной терапии в отличие от заместительной терапии только эстрогенами [12–15]. Дальнейшее изучение роли прогестагенов в формировании риска рака груди может помочь в разъяснении этих противоречивых результатов.

ПРОГЕСТАГЕНЫ: ПРИНЦИП ДЕЙСТВИЯ, КЛАССИФИКАЦИЯ, АКТИВНОСТЬ Механизм действия прогестагенов

Прогестерон является основным компонентом в регулировании нормальной женской репродуктивной функции. Его действие передается с помощью внутриклеточного рецептора (PR), расположенного в ядре клеток-мишеней. Этот рецептор был открыт почти 30 лет назад. Механизм действия прогестерона в клетках-мишенях – сложный, и следует различать прямые мишени действия прогестерона и косвенные последствия регулирования прогестероном. Например, так как действие прогестерона регулируется через PR, который усиливается эстрадиолом в большинстве клеток-мишеней, сложно четко выделить конкретное действие прогестерона [16].

У человека описано два PR протеина – PR-A и PR-B. Недавно был обнаружен третий домен активации (AF-3), который, похоже, функционирует только в ограниченном кругу клеток и промоторов. PR-A и PR-B кодируются одним геном под контролем разных промоторов, каждый из которых дает начало отдельной подгруппе мРНК PR. Биологическое значение этих различных соотношений и видов PR не было глубоко исследовано и об их относительной модуляции в организме известно немного [16].

Могут ли применяемые сегодня прогестагены связываться конкретно с PR-A или с PR-B, и имеет ли это какую-либо клиническую значимость, по-прежнему неясно. Тем не менее, разработка новых поколений прогестагенов для улучшения их профиля селективности остается сложной задачей. Были синтезированы стероидные и нестероидные агонисты рецепторов прогестерона, последние все еще находятся на очень ранней стадии исследования [17].

Прогестагены, которые выписываются в настоящее время, взаимодействуют с другими стероидными рецепторами, в том числе с андрогенным рецептором (AR), глюкокортикоидным рецептором (GR), минералокортикоидным рецептором (MR) и рецептором человеческого эстрогена (ER). В соответствии со своим профилем селективности эти молекулы вызывают эффекты, связанные не только с ожидаемой прогестагенной активностью.

Классификация прогестагенов

Синтетические прогестагены, применяемые в клинической практике, получают либо из тестостерона (производные 19-нортестостерона) либо из прогестерона и гидроксипрогестерона (производные 17-ОН прогестерона и производные 19-норпрогестерона) [18].

Среди производных 19-нортестостерона в группу эстра-на входит норэтистерон, также известный как норэтиндрон (NET) и его метаболиты, а в группу гонана – левоноргестрел (LNG) и его производные. Позднее дезогестрел (DSG) и его производные – этногестрел, гестоден (GES) и норгестимат (также известный как норелгестромин) были отнесены к третьему поколению прогестагенов. Принято условно считать, что к первому поколению относится норэтинодрел – первый синтезированный прогестаген, а ко второму поколению – NET и LNG [18].

За последнее десятилетие было синтезировано несколько новых прогестагенов. Диенгест относится к гибридным прогестагенам, производным от группы гонана и 17 α -цианметильной группы [19], а дроспиренон получают из спиролактона [20]. Производные 19-норпрогестерона относят к «чистым» прогестагенным молекулам, так как они связываются почти исключительно с рецептором прогестерона (PR) и не вмешиваются в действие других стероидных рецепторов [21]. К этой категории относятся тримегестон, номегестрола ацетат и несторон, а также новое соединение, родственное несторону с радикалом метила в C18 [22].

Очень небольшие структурные изменения могут привести к существенным различиям в действии прогестагенов

Добавление двойной связи в позиции C6-7 структуры гидроксипрогестерона, а также удаление радикала CH₃ в позиции C19 приводит к появлению молекулы номегестрола ацетата (NOM Ac), обладающей более высокой прогестагенной активностью [23], чем медроксипрогестерона ацетат (MPA). Напротив, несторон – еще одно 19-нор производное гидроксипрогестерона, без радикала CH₃ в позиции 6 должен вводиться парентерально в связи с его быстрым печеночным метаболизмом [24].

Сравнительная прогестагенная активность различных прогестагенов

Прогестагенная активность обычно проверяется с помощью индекса Макфейла (McPhail Index) у неполовозрелых кроликов, а также опытов по поддержанию беременности и подавлению овуляции у крыс. Используя эти тесты *in vivo* на животных, несторон проявляет себя как наиболее сильнодействующий прогестаген – в 10 раз действеннее, чем левоноргестрел, и в 100 раз действеннее, чем сам прогестерон, если молекулы вводятся подкожно [24]. При пероральном введении NET, MPA и дроспиренон более действенны, чем прогестерон, но менее активны чем LNG [18, 20], а NOM Ac в 4 раза активнее, чем MPA [23] (рис. 1). Добавление в молекулу несторона метильного радикала в C18 приводит к появлению новой молекулы, обладающей в 3–10 раз большей прогестагенной активностью в тех же опытах [22].

Андрогенная активность прогестагенов

Связывающая способность различных прогестагенов с половыми стероидными рецепторами, такими как ER или андрогенный рецептор (AR), свидетельствует о значительном различии между молекулами, и эти тесты не всегда коррелируют с эстрогенной или андрогенной активностью прогестагенов в живом организме.

При использовании вентральной простаты крыс в качестве источника AR относительная связывающая способность

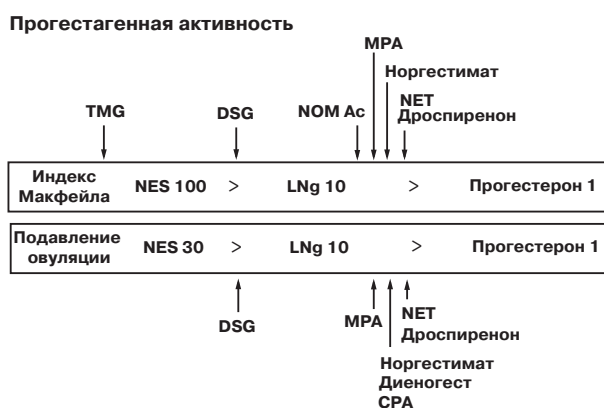


Рис. 1. Сравнение относительного потенциала синтетических прогестагенов трансформировать эндометрий у кроликов и подавлять овуляцию у крыс в стандартных биологических пробах. Порядок активности представлен слева направо. Дозы, которые вызвали половину максимальных реакций (ED50) по индексу Макфейла, составили от 100 мкг/п/к веденного нестерона (NES) для левоноргестрела (LNG) – 10 мкг, для прогестерона – 1 мкг. Нестерон действует приблизительно в 10 раз сильнее, чем левоноргестрел, и в 100 раз сильнее, чем прогестерон в этом опыте [24]. Стрелки показывают порядок активности остальных прогестагенов. (Данные из ссылок 18, 20, 21, 23, 24, 29). TMG – тримегестон, DSG – дезогестрел, NOMAc – номегестрола ацетат, MPA – медроксипрогестерона ацетат, NET – норэтистерон, CPA – ципротерона ацетат.

(ОСС) левоноргестрела и дезогестрела составляла соответственно 70% и 40% ОСС от тестостерона. В отличие от них, нестерон и прогестерон не показали никакой значительной связи с AR [24].

При биологическом анализе андрогенности в живом организме обычно учитывается влияние препарата на увеличение массы вентральной простаты и других мужских половых органов у неполовозрелых самцов крыс. В данных моделях левоноргестрел и 3-кето-дезогестрел демонстрируют андрогенность и увеличивают массу вентральной простаты с дозозависимым эффектом, в то время как нестерон и прогестерон не приводят к таким эффектам [24].

В аналогичных экспериментах Bullok и Vardin [25] показали андрогенность MPA в больших дозах. MPA – это прогестаген, обладающий как андрогенной, так и синандрогенной активностью, который у мышей продемонстрировал рост предстательной-семенного пузырька, почек и поднижнечелюстной железы [26]. Это андрогенное свойство MPA может объяснить некоторое его воздействие на липиды [6] и сосуды. Duc и соавторы [27] не установили андрогенного эффекта от применения номегестрола ацетата (NOM Ac), даже в больших дозах.

Эстрогенная активность прогестагенов

В исследовании по оценке эстрогенной активности прогестагенов масса матки неполовозрелых самок крыс после овариэктомии значительно увеличивалась при воздействии левоноргестрела, но не нестерона при применении в равных дозах [24]. Аналогичным образом оба компонента не связывались с эстрогенным рецептором [24].

Выводы

Подводя итоги, можно сказать, что если классификация прогестагенов производится на основании не прогестагенной активности, производные 19-нортестостерона демон-

стрируют некоторую андрогенную активность, но лишь некоторые из них имеют эстрогенный эффект. Производные 17-гидроксипрогестерона характеризуются различной активностью; ципротерона ацетат (CPA) является сильнодействующим антиандрогенным соединением, в то время как MPA имеет некоторую андрогенную активность [25] и также проявляет глюкокортикоидную активность при применении в очень больших дозах [28]. Дроспиренон, который был недавно синтезирован в этом классе соединений, по сути является антиминокортикоидным прогестагеном и характеризуется некоторой антиандрогенной активностью [20].

Производные 19-норпрогестерона более отчетливо демонстрируют свой прогестагенный характер и не обладают ни андрогенной, ни эстрогенной, ни глюкокортикоидной активностью [24, 27]. NOM Ac обладает частичным антиандрогенным действием, но это действие в 20 раз слабее, чем у CPA [27].

Используя соотношение между связывающими способностями к прогестероновым рецепторам и к андрогенным рецепторам (PR/AR) как индекс селективности, Kumag и соавторы [24] определили, что самое высокое значение (590) присуще нестерону, после которого идут 3-кето-дезогестрел (6) и левоноргестрел (1). При анализе трех производных 19-норгестостерона с использованием данного индекса 3-кето-дезогестрел рассматривался как чрезвычайно селективный по сравнению с левоноргестрелом и норэтиндромом. Нестерон, производное 19-норпрогестерона, обладающее высоким сродством с PR, но очень низким сродством к AR, продемонстрировал очень высокий индекс селективности.

Большинство прогестагенов, которые можно использовать в лечебной практике, проявляют прогестагенный эффект, и все они способны противостоять пролиферативному действию эстрогенов в эндометрии. Однако их прогестагенное действие различно и доза, необходимая для достижения данного эффекта, варьируется от нескольких микрограмм до нескольких миллиграмм. Кроме того, в зависимости от структуры и исходного стероида, от которого они являются производными, различные молекулы демонстрируют другие виды активности, некоторые из которых оказывают положительный эффект, а некоторые – отрицательный, приводящий к побочным эффектам.

Таким образом, нам кажется неверным приписывать побочные эффекты всему классу прогестагенов, так как разные прогестагены обладают различными видами активности.

ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ ПРОГЕСТАГЕНОВ

Еще один аспект, который следует принимать во внимание при оценке действия прогестагенов, связан с фармакокинетическими свойствами и их связыванием с белками сыворотки крови. Сравнение радиоактивности меченых атомов, выделяемой с мочой и калом, после перорального или внутривенного введения меченого соединения показывает абсолютную биодоступность этого соединения и определяет его абсорбцию при введении оральным путем. К соединениям с самой высокой оральной биодоступностью относятся гестоден, дезогестрел и ципротерона ацетат (CPA) [29–31].

Период полураспада прогестагенов также определяется их связью с белками плазмы крови. В то время как и NET, и левоноргестрел связываются с глобулином, связывающим половые гормоны (SHBG), их период полураспада различен, а конечный полураспад (в полураспада) составляет от 7 до 8 часов для NET и до 26 часов – для LNG. В отличие от них, CPA имеет период полувыведения 48 часов [31], а NOM Ac – приблизительно 50 часов [21]. Если взять для сравнения в качестве образца тестостерон, левоноргестрел и 3-кето-дезогест-

рел, то они демонстрируют значительное, но меньшее сродство с глобулином, связывающим половые гормоны [24].

Прогестерон и нестерон (NES) не связываются с SHBG, и свободной фракции NES будет больше, чем у большинства прогестагенов – производных 19-нортестостерона. Оральная биологическая доступность нестерона составляет всего 10%, при этом его период полураспада короче, чем у прогестагенов, связывающихся с глобулином, связывающим половые гормоны. Тем не менее после ввода субдермального имплантата на длительный срок наблюдаемая скорость выведения была намного меньше [32].

ДЕЙСТВИЕ ПРОГЕСТИНОВ НА СУРРОГАТНЫЕ МАРКЕРЫ КАРДИОВАСКУЛЯРНОГО РИСКА

Воздействие прогестагенов на липиды и липопротеины

Влияние эстрогеназаместительной терапии на концентрацию липидов в сыворотке крови в основном объясняется действием через рецепторы эстрогена на печеночную экспрессию генов апопротеина [8]. Большинство исследований, изучавших влияние эстрогенов на липопротеины, показали снижение уровней ЛПНП-С и повышение уровней ЛПВП-С на 10–15% [6]. Прогестагены с андрогенными свойствами противодействуют эффектам эстрогенов, противодействуют повышению ЛПВП [6], в то время как натуральный прогестерон и некоторые производные 19-норпрогестерона, такие как номегестрола ацетат (NOM Ac), не изменяют уровни ЛПВП [6, 33].

Исследование по изучению влияния эстрогена/прогестина в постклимактерический период [6] включало наблюдение за 875 женщинами в постменопаузе в течение 3 лет в ходе рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. Проводилась оценка пяти групп. Одна группа получала плацебо, одна – конъюгированные эстрогены, а три группы получали комбинированную ЗГТ. В режиме комбинированного ЗГТ все пациентки получали 0,625 мг конъюгированных эстрогенов и одну из трех доз прогестагена или прогестерона: 1) МРА – по 10 мг/день последовательно в течение 12 дней в месяц; 2) МРА – постоянно по 2,5 мг/день и 3) микронизированный прогестерон – по 200 мг/день в течение 12 дней в месяц. Все четыре режима лечения привели к росту уровней ЛПВП и снижению уровней ЛПНП. Тем не менее, повышение ЛПВП-С частично снова снизилось в группах, где МРА добавлялся к оральным эстрогенам, в то время как оральный микронизированный прогестерон не изменил роста, вызванного эстрогеном. Наблюдаемые результаты воздействия эстрогена на ЛПНП не изменились после добавления МРА или прогестерона.

В другом рандомизированном сравнительном двойном слепом исследовании сравнивали действие NOM Ac при приеме перорально дозы 5 мг в день с действием норэтистерона ацетата (NETA). Повышение ЛПВП-С, наблюдаемое при приеме эстрадиола валерата, было частично отменено действием NETA, но не NOM Ac, производного от 19-норпрогестерона.

Зависимость этих изменений липидов от приема лекарственных препаратов была поставлена под сомнение. Изменения ЛПВП играют только частичную роль в предполагаемом защитном влиянии эстрогена от сердечно-сосудистого риска, и их вклад от сердечно-сосудистых заболеваний составляет от 30 до 50% [35].

Влияние прогестагенов на углеводный обмен

Снижение толерантности к глюкозе и повышенное содержание инсулина в крови являются общеизвестными факторами риска сердечно-сосудистого заболевания. Выявлено, что количество периферических инсулиновых рецепторов у

женщин в постменопаузе меньше, чем у женщин в период пременопаузы в начале фолликулярной фазы [36]. Инсулин является важным стимулятором роста эндотелиальных клеток и также регулирует активность рецепторов ЛПНП [37]. Поэтому снижение уровня инсулина в крови натощак может быть важно для контроля одного из механизмов сердечно-сосудистых заболеваний.

Другие исследования с использованием орального теста на толерантность к глюкозе, выполненные до проведения каждого режима лечения и через 6 месяцев после его завершения, не показали никаких значительных изменений в реакции глюкозы и инсулина на оральный тест на толерантность к глюкозе с дидрогестероном [4] или NOM Ac [38].

Godsland и соавторы [39] при проведении открытого рандомизированного сравнительного исследования с участием 61 женщины в постменопаузе оценивали воздействие оральных лошадиных эстрогенов с последовательным оральным приемом левоноргестрела (0,075 мг/день в течение 12 дней в месяц) или трансдермального эстрадиола с последовательным трансдермальным NETA (0,250 мг/день в течение 14 дней в месяц). Используя внутривенные тесты на толерантность к глюкозе, они обнаружили, что оральная терапия приводила к снижению толерантности к глюкозе и к общему повышению инсулина в плазме крови, скорее всего, вызванным андрогенными свойствами левоноргестрела. С другой стороны, никакого изменения в реакции инсулина или уровня глюкозы не произошло при трансдермальной терапии; хотя применяемый прогестаген проявил также некоторые андрогенные свойства на липиды, он не повлиял на углеводный обмен при трансдермальном введении.

В описанных выше исследованиях комбинированной ЗГТ наблюдались колебания в реакции на оральные или внутривенные тесты на толерантность к глюкозе в соответствии с андрогенными или неандрогенными свойствами применяемого прогестагена, при этом он не оказывал никакого влияния на углеводный обмен.

Воздействие прогестагенов на артериальное давление

Согласно долгосрочным исследованиям, менопауза сама по себе не оказывает влияния на повышенное артериальное давление. Увеличивает ли лечение прогестагенами риск повышения артериального давления у женщин с нормальным или повышенным артериальным давлением, был подвергнут сомнению.

Недавно синтезированный дроспиренон оказывает антиминералкортикоидный эффект, и у молодых женщин, принимающих пероральные контрацептивы, содержащие 3 мг дроспиренона, наблюдалось значительное понижение артериального давления после 6 месяцев приема [20].

В другом исследовании о длительном лечении в комбинированном режиме трансдермальным эстрадиолом и медроксипрогестероном ацетата женщин в менопаузе с нормальным артериальным давлением сообщил Pang и соавторы [5]. В этом случае лечение было связано с понижением среднего систолического и диастолического кровяного давления.

ПРЯМОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ПРОГЕСТАГЕНОВ НА СОСУДЫ

Много внимания уделялось воздействию половых стероидов на сосуды. Хотя эстрогены показали положительное воздействие на стенку сосуда, некоторые прогестагены могут противодействовать этому эффекту.

Стенки сосудов и эндотелиальные факторы

Стенки кровяных сосудов содержат гладкомышечные клетки и выстилку из эндотелиальных клеток. Эти клетки имеют высокое сродство с эстрогенами, и эстрогеновые ре-

цепторы были обнаружены в обоих типах клеток у женщин и у мужчин [41].

Наличие центров связывания эстрогена и прогестерона в эндотелиальных клетках и в стенках сосудов документально зафиксировано в артериях животных и людей [42]. Эстрогены оказывают как быстрое, так и долговременное воздействие на стенку кровяного сосуда. Механизм, который способствует быстрому воздействию эстрогенов, до конца не выяснен.

Тем не менее, эстроген повышает биологическую доступность эндотелиального NO, который вызывает релаксацию гладкомышечных клеток [8]. Таким образом, эти стимулы вызывают сокращение гладкомышечных клеток и (парадоксально) сужение кровеносных сосудов [8]. Это быстрое воздействие, похоже, не вызывает изменений в экспрессии генов.

У женщин в постменопаузе уровни сосудорасширяющих факторов оксида азота и простаглицлина, а также сосудосуживающих факторов, эндотелина-1 и тромбоксана-A2 изменяются в зависимости от терапии. Ylikorkkala и соавторы [7] недавно определили, что у курящих женщин более высокий уровень эндотелина-1. У этих женщин именно трансдермальная комбинированная терапия с эстрадиолом и норэтистероном ацетата, но не оральная эстрадиол и оральная NETA, смогли вызвать значительное снижение уровней этого сильного сосудосуживающего агента.

Сосудодвигательная реакция

Масштабные исследования, проводимые на приматах с начала 90-х годов, показали, что половые гормоны модулируют сосудодвигательную реакцию основных артерий, особенно коронарных [43]. У макак-крабоедов 17β-эстрадиол модулировал реакции коронарных артерий животных на ацетилхолин (АСС) [43–45]. Обезьяны с атеросклерозом, которые не получали эстроген, сравнивались с животными, получавшими заместительную терапию эстрогенами. Степень сужения коронарной артерии после введения АСС измерялась в обеих группах животных. Парадоксальное сужение сосудов выявлено после введения АСС животным, не получавшим лечения, в то время как терапия эстрадиолом восстанавливала нормальную эндотелий-зависимую вазодилатацию.

Процесс проходил быстро, и сосудодвигательная реакция восстанавливалась до нормальной в течение 20 минут после внутривенной инъекции эстрогенов. Прогестерон не отменял действия эстрогенов. Авторы пришли к выводу, что эстрогены сохраняли нормальное эндотелий-зависимое расширение коронарных артерий, а натуральный прогестерон не отменял этот потенциально защитный механизм. Однако в той же модели добавление в циклическом или непрерывном режиме МРА к эстрогенам снижало реакцию на АСС на 50% [45]. В отличие от предыдущих авторов, Williams и соавторы [46] отмечали, что другой прогестаген, номегестрола ацетат, не обладающий андрогенным свойством, не снижал положительного эффекта эстрогенов на расширение коронарных сосудов у обезьян.

Rosano и соавторы [47] изучали воздействие прогестерона на вызванную напряжением миокардиальную ишемию у пациенток с ишемической болезнью сердца. Они обнаружили, что МРА, но не натуральный прогестерон, слегка снижал положительный эффект долговременного лечения эстрогеном (Е) для депрессии ST-сегмента электрокардиограммы.

Хотя МРА относится к прогестагенам группы прегнана, он взаимодействует с андрогенными рецепторами и вызывает в больших дозах синандрогенные эффекты [25]. Эти свойства могут объяснять некоторые из его эффектов.

Атеросклероз

Эксперименты Adams и соавторов [48] на самках макак-крабоедов не показали прямой зависимости между липидными изменениями и атеросклерозом. Эти авторы изучали влияние заместительной терапии половыми гормонами на алиментарный атеросклероз коронарной артерии в виде бляшки в сосудах овариэктомизированных самок обезьян. Животные были разделены на группы: одна не получала никакого лечения, другая – эстрадиол, третья – комбинацию эстрадиола с прогестероном из подкожных имплантантов. Параллельно животных кормили высоко атерогенной пищей в течение 25 месяцев. Поврежденная область была значительно менее развита в обеих группах животных, получавших стероиды, по сравнению с контрольной группой. Это имело место даже при том, что во всех группах были одинаковые ЛПВП и общие уровни холестерина. Данные результаты предполагают, что ЗГТ обладает антиатерогенным действием независимо от варианта липидной формулы и что натуральный прогестерон не отменяет положительный эффект эстрадиола.

РАНДОМИЗИРОВАННЫЕ КОНТРОЛИРУЕМЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЗГТ И СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Только двойные слепые рандомизированные контролируемые исследования предоставят убедительное доказательство того, что эстрогены и прогестины защищают от ишемической болезни. Несколько проводимых в настоящее время исследований посвящены первичной или вторичной профилактике сердечно-сосудистых заболеваний, и их результаты будут известны к 2005 или 2006 гг. [49].

Исследования первичной профилактики

Инициатива по здоровью женщин в Соединенных Штатах Америки и Совет по медицинским исследованиям – изучению ЗГТ в Европе созданы для проведения долговременных исследований первичной профилактики и проводят набор женщин без ишемической болезни сердца. Долговременный контроль результатов лечения и группы, получавшей плацебо, помогут ответить на вопросы о предполагаемом защитном действии ЗГТ с применением конъюгированных лошадиных эстрогенов и МРА по предупреждению сердечно-сосудистых заболеваний и коронарных заболеваний сердца [49]. Неверно было бы распространять результаты этих исследований на ЗГТ в целом, так как эти результаты будут относиться к конкретному типу ЗГТ, применяемому при каждом исследовании.

Исследования вторичной профилактики

Результаты исследований вторичной профилактики были получены до того, как можно было установить первичную профилактику. Исследование «Сердце и заместительная гормональная терапия» было разработано как рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование для определения того, имеет ли применение эстрогена (СЕЕ) и непрерывного прогестагена (МРА) преимущество перед плацебо в предупреждении сердечно-сосудистых событий у 2763 женщин с документально зафиксированной ишемической болезнью сердца [50].

Состояние этих женщин контролировалось в среднем в течение 4,1 года. Первичным результатом был несмертельный случай инфаркта миокарда или смерть от ишемической болезни сердца. После четырех лет наблюдения одинаковое количество событий было зарегистрировано как в активной группе, так и в группе плацебо. Эти факты указывают на то, что комбинированный режим ЗГТ не снижает общую частоту сердечно-сосудистых событий, связанных с коронарной

недостаточностью, у женщин в постменопаузе с ишемической болезнью сердца в анамнезе.

Относительная опасность последующего события составляла 0,99 (95% с доверительным интервалом 0,8–1,2). Помимо этого, между группами не наблюдалось значительного различия в каких-либо вторичных результатах, несмотря на общее снижение уровней холестерина ЛПНП и роста уровней ЛПВП в группе, получавшей лечение гормонами.

В исследовании «Эстрогензаместительная терапия и ангиография» использовалось сравнение действия эстрогенов с МРА и без него с плацебо на сосуды женщин с ранее зарегистрированной ишемической болезнью сердца. Не было обнаружено никаких различий между тремя группами в отношении развития коронарного атеросклероза у женщин с уже установленной болезнью [51].

Разные прогестагены могут вызывать разные результаты. К сожалению, в большинстве проводимых крупных исследований при разработке был выбран один и тот же режим ЗГТ, что не позволяет сравнить различные режимы.

ПРОГЕСТИНЫ И РИСК РАКА ГРУДИ

Несмотря на большое количество эпидемиологических исследований, проведенных для оценки взаимосвязи между заместительной терапией эстрагенами и риском рака груди, лишь немногие из них касались непосредственно прогестагенов. Тем не менее, согласно самому крупному исследованию, опубликованному до настоящего времени, которое анализировало данные большинства когортных исследований, проведенных за последние 20 лет, разницы между эстрогеном, применяемым изолированно или в сочетании с прогестагенами, нет [11].

В самых последних исследованиях отмечается более высокий риск у пациенток, получавших комбинированное лечение [12–15]. Во всех этих исследованиях применение ЗГТ в течение 5 лет или более повышало риск рака груди, и этот риск оказался выше у женщин, применявших комбинированную ЗГТ. Тем не менее, во всех этих когортах процент пациенток, получавших комбинированную ЗГТ, достаточно низок. У Schairer и соавторов [12] количество женщин в когорте, которые получали комбинированную ЗГТ, составляло всего 4%. Кроме того, 5% этой когорты получали неизвестное лечение. Если бы эти 5% использовали только эстрагены или комбинированную терапию, результаты могли бы измениться. В дополнение – информация о факторах риска для женщин в этой когорте отсутствует, что осложняет интерпретацию результатов.

Еще один интересный результат недавних исследований относится к схеме комбинированного режима ЗГТ, применяемого женщинами либо последовательно, либо непрерывно. Во время как Ross и соавторы [13] указывают на более низкий риск у женщин, применяющих непрерывный комбинированный режим, Magnusson и соавторы [14] обнаружили противоположные результаты и более низкий риск у женщин, принимающих препарат в последовательном режиме. В шведской когорте женщины получали комбинацию орального эстрадиола или эстрадиола валерата с норэтистероном или левоноргестрелом. В исследование Ross и соавторов входило большинство женщин, получавших конъюгированные лошадиные эстрогены и МРА.

Было показано, что оральный эстрадиол преобразуется в эстрон, а в плазме крови женщин, которые получили 2 мг орального микронизированного эстрадиола, были обнаружены уровни E₁ вплоть до 466 пг/мл [52]. Поэтому общая эстрогенная среда намного выше при типе ЗГТ, описанном у Magnusson и соавторов, чем в когорте Ross и соавторов. Противоположные факты в обеих когортах, зависящие от схемы терапии, затрудняют возможность прийти к определенным выводам.

Эти исследования связаны с тем, что назначение прогестагенов с эстрогенами для постклимактерической терапии имеет недостаточно длительный период, особенно в Соединенных Штатах Америки, где были проведены крупные эпидемиологические исследования. Кроме того, следует помнить, что в разных странах для ЗГТ назначаются разные прогестагены, и их действие также отличается в зависимости от категории, к которой они относятся. В США большинство назначений прогестагенов связано с МРА, в то время как в Европе для ЗГТ предпочитают использовать прогестерон и его производные, такие как микронизированный прогестерон, дидрогестерон, хломадинона ацетат, получаемый на основе 17-ОН-прогестерона, и NOM Ac, получаемый на основе 19-норпрогестерона. Производные тестостерона, такие как норэтистерон и норэтистерона ацетат, также назначаются в различных комбинациях, доступных для ЗГТ и в основном назначаются в скандинавских странах.

Таким образом, в Европе используется несколько соединений, и состав пациенток, получающих ЗГТ, не такой однородный, каким он представляется в США. Помимо этого, эстрадиол 17β и эстрадиола валерат более часто назначаются в Европе, чем конъюгированные эстрогены, которые чаще всего назначались в США на протяжении десятилетий. Также в Европе и в США для ЗГТ назначаются различные дозы эстрогенов. Следовательно, гормональный баланс как эстрогенов, так и прогестагенов значительно колеблется.

Кроме того, так как совместное назначение прогестагенов с заместительной терапией эстрогеном практикуется относительно недавно, процент пациенток, которые получили комбинированную ЗГТ, обычно низок в большинстве когортных исследований, где сообщается о наблюдениях за пациентками, проходившими лечение в 80-х или в середине 90-х годов.

В экспериментах на животных прогестерон, добавленный к эстрогену, приводил к видоизменению ткани молочной железы. Для людей эти данные не так однозначны. Некоторые недавние эксперименты указывают на более интенсивное разрастание ткани молочной железы при воздействии прогестероном. Свидетельствует ли рост площади поверхности молочной железы, наблюдаемый при лечении комбинированной ЗГТ, о разрастании или о видоизменении ткани, остается неясным [15].

И здесь также только контролируемые рандомизированные исследования могут дать ответ на этот вопрос. Однако с учетом масштабности и стоимости таких исследований, которые требуются для каждого вида применяемого лечения, в настоящее время исследуются лишь очень немногие терапевтические схемы.

Очень важно будет получить результаты исследований первичной профилактики, ожидаемые в 2005 и 2006 гг. Тем не менее, их результаты нельзя будет распространить на лечение, которое не рассматривалось при проведении этих исследований.

ДРУГИЕ ВИДЫ ЭФФЕКТОВ ПРОГЕСТАГЕНОВ: ЦЕНТРАЛЬНАЯ НЕРВНАЯ СИСТЕМА

Прогестерон и его метаболиты в головном мозге воздействуют на клетки-мишени после связывания с внутриклеточными рецепторами прогестерона или действуя на клеточную мембрану. Их воздействие на мозг разнообразно и хорошо известно, что некоторые производные прогестерона модулируют поведение, а именно: беспокойство, стресс, сон и память [53].

5β-приведенные производные прогестерона имеют доказанные седативные и анестезирующие свойства. Седативное воздействие прогестерона и 3α, 5α-тетрагидропрогестерона (ТН Р) имитирует действие агонистических модуляторов

рецепторов ГАВА_D и в первую очередь – бензодиазепинов. Альфаксалон, который имеет структуру, сходную с 3α, 5α-ТН Р, долгое время использовался в качестве анестетика для людей. Сам 3α, 5α-ТН Р назначался женщинам с хорошей переносимостью для анестезии при родах. Прогестерон также оказывает успокаивающее воздействие через механизм, независимый от PR, и только после его трансформации в 3α, 5α-ТН Р. Эти виды воздействия прогестерона блокируются при одновременном приеме ингибитора 5α-редуктазы.

У женщин с частичной эпилепсией Backstrom обнаружил значительное сокращение частоты пиков электроэнцефалограммы во время введения прогестерона [54]. Наконец, синтетический аналог 3α, 5α-ТН Р – ганаксолон сейчас проходит вторую стадию клинических исследований в лечении эпилепсии.

Эти результаты объясняют определенное нежелательное влияние прогестерона на настроение. Однако большинство синтетических прогестагенов не трансформируются в эти 3α и 5α метаболиты и не дают такого эффекта [55].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хотя преимущества, связанные с применением прогестагена в ЗГТ с точки зрения защиты эндометрия, являются общепризнанными, сопутствующие риски и недостатки вызвали немало споров по этому вопросу. Некоторые прогестагены, обладающие более высоким андрогенным потенциалом, чем другие, могут ослаблять положительное влияние эстрогенов на липидный профиль и на сосудодвигательную реакцию. С другой стороны, другие прогестагены, не обладающие андрогенными свойствами, не оказывают такого негативного влияния. Сам прогестерон и его производные не проявляют андрогенных свойств и оказывают иное действие на стенку сосуда.

Необходимы дальнейшие исследования для сравнения воздействия различных стероидов, которые по-разному применяются в клинической практике разных стран. Для женщин, не страдающих ишемической болезнью сердца, по-прежнему можно рекомендовать принимать во внимание классические противопоказания к ЗГТ и выбирать прогестагены, не приводящие к эстрогенным, андрогенным или глюкокортикоидным эффектам.

Progestogens in hormonal replacement therapy: new molecules, risks, and benefits MD Regine Sitruk-Ware

While the benefits of progestogen use in hormone replacement therapy (HRT) are well recognized as far as endometrial protection is concerned, their risks and drawbacks have generated controversial articles. Several risks are attributed to progestogens as a class-effect; however, the progestogens used in HRT have varying pharmacological properties and do not induce the same side effects. Natural progesterone (P) and some of its derivatives, such as the 19-norprogesterones (Nestorone, norgestrol acetate, trimegestone), do not bind to the androgen receptor and, hence, do not exert androgenic side effects. Newly synthesized molecules such as drospirenone or dienogest have no androgenic effect but do have a partial antiandrogenic effect. Drospirenone derives from spironolactone and binds to the mineralocorticoid receptor.

When the cardiovascular risk factors are considered, some molecules with a higher androgenic potency than others attenuate the beneficial effects of estrogens on the lipid profile as well as the vasomotion. On the other hand, other progestogens devoid of androgenic properties do not exert these deleterious effects. The epidemiological data do not suggest any negative effect of the progestogens administered together with estrogens on cardiovascular morbidity or mortality. However, recent results suggest that in women with established coronary heart disease, HRT may not protect against further heart attacks when the progestogen selected possesses androgenic properties.

The data related to the progestogen effect on breast tissue has been interpreted differently from country to country. However, it has been admitted that, according to the type of progestogen used and the dose and duration of its application, a predominant antiproliferative effect is observed in the human breast cells. As far as breast cancer risk is concerned, most epidemiological studies do not suggest any significant difference between the estrogens given alone or combined with progestogens in HRT.

Complying with the classic contraindications of HRT and selecting molecules devoid of estrogenic, androgenic, or glucocorticoid effect should allow a larger use of the progestins without any major drawback.

Key words: *progestational steroids, 19-norprogesterones, Cardiovascular surrogate risk markers, Vasomotion, Atherosclerosis, Lipids, Breast cancer risk.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Key T.J. Progestins in postmenopausal women: epidemiological data on relationships with endometrial and breast cancer risk. In: Sitruk-Ware R., Mishell D., eds. Progestins and antiprogestins in clinical practice. New York: M Dekker, 2000: 279–87.
2. Lähteenmäki P., Haukkamaa M., Puolakka J. et al. Open randomised study of use of levonorgestrel releasing intrauterine system as alternative to hysterectomy // *BMJ*. – 1998; 316: 1122–6.
3. Rich-Edwards J.W., Mason J.E., Hennekens C.H., Buring J.E. The primary prevention of coronary heart disease in women // *N. Engl. J. Med.* 1995; 332: 1758–66.
4. De Cleyn K., Buytaert P., Coppens M. Carbohydrate metabolism during hormonal substitution therapy // *Maturitas* 1989; 11: 235–42.
5. Pang S.C., Greendale G.A., Cedars M.I., Cambone A.C., Lozano K., Eggena P., Judd H.L. Long term effects of transdermal estradiol with and without medroxyprogesterone acetate // *Fertil. Steril.* 1993; 59: 76–82.
6. The writing group for the PEPI trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial // *JAMA.* 1995; 273: 199–208.
7. Ylikorkala O., Cacciatore B., Paakkari I., Tikkanen M.J., Viinikka L., Toivonen J. The long-term effects of oral and transdermal postmenopausal hormone replacement therapy on nitric oxide, endothelin-1, prostacyclin, and thromboxane // *Fertil. Steril.* 1998; 69: 883–8.
8. Mendelsohn M.E., Karas R.H. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system // *N. Engl. J. Med.* 1999; 340: 1801–1.
9. Steinberg K.K., Thacker S.B., Smith S.J. et al. A meta-analysis of the effect of estrogen replacement therapy on the risk of breast cancer // *JAMA.* 1991; 265: 1985–90.
10. Pike M.C., Bernstein L., Spicer D.V. The relationship of exogenous hormones to breast cancer risk. In: Niederhuber J.E. ed. Current therapy in oncology. Philadelphia: BC Decker, 1995.
11. Collaborative group on hormonal factors in breast cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 517 epidemiological studies of 5205 women with breast cancer and 108411 women without breast cancer // *Lancet.* 1997; 350: 1047–59.
12. Schairer C., Lubin J., Troisi R. et al. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk // *JAMA.* 2000; 283: 485–91.
13. Ross R.K., Paganni-Hill A., Wan P.C., Pike M.C. Effect of hormone replacement therapy on breast cancer risk: estrogen versus estrogen plus progestin // *J. Natl. Cancer. Inst.* 2000; 92: 328–32.
14. Magnusson C., Baron J.A., Correia N. et al. Breast cancer risk following long term oestrogen and oestrogen-progestin replacement therapy // *Jnt. J. Cancer.* 1999; 31: 339–44.
15. Santen R., Pinkerton J., McCartney C., Petroni G.R. Risk of breast cancer with progestins in combination with estrogen as hormone replacement therapy // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2001; 86: 16–23.
16. Guiochon-Mantel A. Structure of the progesterone receptor and mode of action of progesterone. In: Sitruk-Ware R., Mishell D., eds. Progestins and antiprogestins in clinical practice. New York: M Dekker, 2000: 1–13.
17. Zhi L., Tegley C.M., Kallel E.A. et al. 5-Aryl-1,2-dihydrochromeno[3,4-f]quinolines: A novel class of nonsteroidal human progesterone receptor agonists // *J. Med. Chem.* 1998; 41: 291–302.
18. Henzl M.R., Edwards J.A. Pharmacology of progestins: 17α-hydroxyprogesterone derivatives and progestins of the first and second generation. In: Sitruk-Ware R., Mishell D. eds. Progestins and antiprogestins in clinical practice. New York: M Dekker, 2000: 101-32.

19. Oette J M., Holz C. Hybrid Progestins: the example of Dienogest. In: Sitruk-Ware R., Mishell D. eds. Progestins and antiprogestins in clinical practice. New York: M Dekker, 2000:163-78.
20. Oelkers W., Foidart J.M., Dombrovicz N., Welter A., Heithecker R. Effects of a new oral contraceptive containing an antimineralecorticoid progestogen, drospirenone, on the Renin-Aldosterone System, body weight, blood pressure, glucose tolerance, and lipid metabolism // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995; 80: 1816-21.
21. Sitruk-Ware R., Sundaram K. Pharmacology of new progestogens: the 19-nor progesterone derivatives. In: Sitruk-Ware R., Mishell Jr. DR, eds. Progestins and antiprogestins in clinical practice. New York: M. Dekker, 2000: 153-61.
22. Tuba Z., Bardin C.W., Dancsi A. et al. Synthesis and biological activity of a new progestogen, 16-methylene-17 α -hydroxy-18-methyl-19-norpregn-4-ene-3, 20-dione acetate // *Steroids.* 2000; 65: 266-74.
23. Paris J., Thevenot R., Bonnet P., Granero M. The pharmacological profile of TX 066 (17 α -acetoxy-6methyl-19-nor-4,6-pregna-diene-3, 20-dione), a new oral progestative // *Drug Res.* 1983; 33: 710-15.
24. Kumar N., Koide S.S., Tseng Y.Y., Sundaram K. Nestorone: a progestin with a unique pharmacological profile // *Steroids.* 2000; 65: 629-36.
25. Bullock L.P., Bardin C.W. Androgenic, synandrogenic, and antiandrogenic actions of progestins // *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1977; 286: 321-30.
26. Bullock L.P., Bardin C.W., Sherman M.R. Androgenic, antiandrogenic, and synandrogenic actions of progestins: role of steric and allosteric interactions with androgen receptors // *Endocrinology.* 1978; 103: 1768-78.
27. Due I., Botella J., Bonnet P., Fraboul F., Delansome R., Paris J. Antiandrogenic properties of nomegestrol acetate // *Anaieimittelforschung.* 1995; 45: 70-4.
28. Hellman L., Yoshida K., Zumoff B., Levin J., Kream J., Fukushima D.K. The effect of medroxyprogesterone acetate on the pituitary-adrenal axis // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1976; 42: 912-7.
29. Wilde M.I., Balfour J.A. Gestodene. A review of its pharmacology, efficacy and tolerability in combined contraceptive preparations // *Drugs.* 1995; 50: 364-95.
30. Shenfield G.M., Griffin J.M. Clinical pharmacokinetics of contraceptive steroids. An update // *Clin. Pharmacokinet.* 1991; 20: 15-37.
31. Dusterberg B., Humpel M., Speck U. Terminal half-lives in plasma and bioavailability of norethisterone, levonorgestrel, cyproterone acetate and gestodene in rats, beagles and rhesus monkeys // *Contraception.* 1981; 24: 673-83.
32. Noe G., Salvatierra A., Heikinheimo O., Maturana X., Croxatto H.B. Pharmacokinetics and bioavailability of ST 1435 administered by different routes // *Contraception.* 1993; 48: 548-56.
33. Conard J., Basdevant A., Thomas J.L. et al. Cardiovascular risk factors and combined estrogen-progesterin replacement therapy: a placebo-controlled study with nomegestrol acetate and estradiol // *Fertil. Steril.* 1995; 64: 957-62.
34. Dorangeon P., Thomas J.L., Gillery P., Lumbroso M., Hazard M.C. Short term effects on lipids and lipoproteins of two progesterones used in postmenopausal replacement therapy // *Ear. J. Clin. Res.* 1992; 3: 187-93.
35. Bush T.L., Barrett-Connor E., Cowan L.D. et al. Cardiovascular mortality and noncontraceptive use of estrogen in women: results from the Lipid Research Clinics Program follow-up study // *Circulation.* 1987; 75: 1102-9.
36. De Pirro R., Fusco A., Bertoli A., Greco A.V., Lauro R. Insulin receptors during the menstrual cycle in normal women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1978; 47: 1387-9.
37. Chait A., Bierman E.L., Albers J.J. Low density lipoprotein receptor activity in cultured human skin fibroblasts. Mechanisms of insulin-induced stimulation // *J. Clin. Invest.* 1979; 64: 1309-19.
38. Dorangeon P., Thomas J.L., Lumbroso M., Hazard M.C., Dorangeon S. Effects of nomegestrol acetate on carbohydrate metabolism in pre-menopausal women. 13th World Congress of Gynecology and Obstetrics (FIGO), Singapore, 1991; Abstract no. 0636.
39. Godsland I.F., Gangar K., Walton C. et al. Insulin resistance, secretion, and elimination in postmenopausal women receiving oral or transdermal hormone replacement therapy // *Metabolism.* 1993; 42: 846-53.
40. Casiglia E., d'Este D., Ginocchio G. et al. Lack of influence of menopause on blood pressure and cardiovascular risk profile: a 16-year longitudinal study concerning a cohort of 568 women // *J. Hypertens.* 1996; 14: 729-36.
41. Karas R.H., Patterson B.L., Mendelsohn M.E. Human vascular smooth muscle cells contain functional estrogen receptor // *Circulation.* 1994; 89: 1943-50.
42. Bergquist A., Bergquist D., Fermo M. Estrogen and progesterone receptors in vessel walls // *Acta Obstet. Gynaecol. Scand.* 1993; 72: 10-6.
43. Clarkson T.B., Anthony M.S., Potvin Klein K. Hormone replacement therapy and coronary artery atherosclerosis: the monkey model // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1993; 103 (suppl. 13): 53-8.
44. Williams J.K., Adams M.R., Klopstein H.S. Estrogen modulates responses of atherosclerotic coronary arteries // *Circulation.* 1990; 81: 1680-7.
45. Williams A.K., Honore E.K., Washburn S.A., Clarkson T.B. Effects of hormone replacement therapy on reactivity of atherosclerotic coronary arteries in cynomolgus monkeys // *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 24: 1757-61.
46. Williams J.K., Cline J.M., Honore E.K., Delansome R., Paris J. Coadministration of nomegestrol acetate does not diminish the beneficial effects of estradiol on coronary artery dilator responses in non human primates // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998; 179: 1288-94.
47. Rosano G.M.C., Chierchia S.L., Morgani G.L., Gabriele M., Leonardo F., Sarrel P.M., Collins P. Effect of the association of different progestogens to estradiol 17 β therapy upon effort-induced myocardial ischemia in female patients with coronary artery disease. *JACC* 344A: 1997; Abstract 1028-1167.
48. Adams M.R., Kaplan J.R., Manuck S.B., Koritnik D.R., Parks J.S., Wolfe M.S., Clarkson T.B. Inhibition of coronary artery atherosclerosis by 17-beta estradiol in ovariectomized monkeys. Lack of an effect of added progesterone // *Arteriosclerosis.* 1990; 10: 1051-7.
49. Spencer C.P., Cooper A.J., Stevenson J.C. Clinical trials in progress with hormone replacement therapy // *Exp. Opin. Invest. Drugs.* 1996; 5: 739-49.
50. Hulley S., Grady D., Bush T. et al. Heart and estrogen/progesterin replacement study (HERS) research group. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women // *JAMA.* 1998; 280: 605-13.
51. Herrington D.M., Reboussin D.M., Brosnihan K.B. et al. Effects of estrogen replacement on the progression of coronary-artery atherosclerosis // *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 522-9.
52. Yen S.S.C., Martin P.L., Burnier A.M., Czekała N.M., Grenay Jr. M.O., Callantine M.R. Circulating estradiol, estrone and gonadotropin levels following the administration of orally active 17 β -estradiol in postmenopausal women // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1975; 40: 518-20.
53. El-Etr M., Schumacher M., Baulieu E.E. Effects of progesterone and related steroids in the brain. In: Sitruk-Ware R., Mishell D. eds. Progestins and antiprogestins in clinical practice. New York: M Dekker, 2000:15-58.
54. Backström T., Zetterlund B., Blom S., Romano M. Effects of intravenous progesterone infusions on the epileptic discharge frequency in women with partial epilepsy // *Acta Neural. Scand.* 1984; 69: 240-8.
55. Björn I., Boxo M., Nojd K.S., Nyberg S., Backstrom T. Negative mood changes during hormone replacement therapy: a comparison between two progestogens // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2000; 183: 1419-26.

Клиническая эффективность сертаконазола (Залаина) при остром кандидозе

И.С. Сидорова, Н.А. Шешукова

Московская медицинская академия им. И.М. Сеченова

Российский вестник акушера-гинеколога, 4, 2007

В структуре инфекционно-воспалительных процессов нижних отделов половой системы женщины вагинальный кандидоз занимает лидирующее место, составляя 45% [1]. Это одна из важных медицинских проблем, так как вагинальный кандидоз оказывает значительное влияние на здоровье огромного числа женщин, в том числе и на их психоэмоциональную сферу. В гинекологической практике в 70% случаев возбудителем инфекционных поражений вульвы и влагалища являются грибы вида *Candida albicans*, которые являются наиболее патогенными вследствие высокой адгезивной способности и выработки литических ферментов, обеспечивающих их пентрацию в эпителиоциты влагалища [1].

Арсенал антимикотических средств достаточно широк. Тем не менее лечение вагинального кандидоза нередко представляет трудности, что требует дальнейшего поиска высокоэффективных средств. Наиболее часто в гинекологической практике для лечения острого кандидоза используются препараты, содержащие имидазол (клотримазол, кетоконазол, миконазол, эконазол, изоконазол). Как правило, местная терапия в этом случае является достаточной. Эффективность имидазолов при остром эпизоде кандидоза одинакова и в среднем составляет 75–85%.

Одним из недавно появившихся и перспективных средств является новый антимикотик – сертаконазол, который представляет собой производное имидазола и бензотиафена. Азоловая структура, входящая в состав препарата, препятствует синтезу эргостерина, который является основным компонентом клеточной мембраны грибов. Бензотиафен способствует разрыву плазматической мембраны клетки гриба и тем самым оказывает фунгицидное действие. Кроме того, сертаконазол оказывает влияние на неспецифическую флору влагалища, что позволяет одновременно корректировать нередко сопутствующие кандидозу дисбиотические нарушения [2].

Целью исследования явилось определение эффективности сертаконазола (Залаина) при лечении острого вагинального кандидоза.

Обследованы 38 пациенток в возрасте от 22 до 42 лет (средний возраст составил 28,7 года), обратившихся по поводу острого кандидоза. Критериями исключения больных из исследования явились: наличие инфекций, передаваемых половым путем, применение гормональных методов контрацепции, наличие эпизода вагинального кандидоза в течение года.

Диагноз вагинального кандидоза был поставлен на основании общеклинических данных и подтвержден микроско-

пическим исследованием вагинального отделяемого в мазках, окрашенных по Граму. У пациенток, у которых имелось указание на наличие в анамнезе эпизодов вагинального кандидоза, проводилось культуральное исследование на питательных средах. Лабораторные исследования проводили трижды: до лечения, через 5–7 дней и через 30 дней после терапии. При каждом визите к врачу также оценивали жалобы больной и проводили осмотр стенок влагалища и шейки матки при помощи зеркал. Расширенную кольпоскопию проводили дважды – до и через 30 дней после лечения.

Основными жалобами всех пациенток были зуд и выделения из половых путей различной интенсивности. Среди других жалоб – жжение в нижних отделах влагалища и вульвы (73,7%), диспареуния (44,7%). У 12 (31,6%) пациенток было несколько жалоб одновременно. Длительность заболевания в среднем составила 7–10 дней.

Среди перенесенных гинекологических заболеваний наиболее часто встречались хронические воспалительные процессы органов малого таза (52,6%), инфекции, передаваемые половым путем (39,5%), дисфункция яичников – у 6 (15,8%) женщин, миома матки небольших размеров – у 8 (21%), аденomioз – в 5,3% случаев. Следует указать на часто встречающийся в анамнезе у больных вагинальный кандидоз – 52,6% наблюдений.

У 30 (78,9%) женщин в анамнезе имелись беременности, которые закончились родами или искусственным их прерыванием.

Данные о наличии сопутствующих соматических заболеваний представлены в табл. 1.

В течение последних 3 мес 13 (34,2%) пациенток принимали антибактериальные препараты в связи с перенесенными респираторными заболеваниями.

После подтверждения диагноза вагинального кандидоза всем пациенткам был назначен сертаконазол (Залаин) однодневным курсом 300 мг (1 свеча) интравагинально глубоко в задний свод на ночь. При отсутствии микологического излечения назначали повторно сертаконазол 300 мг интравагинально на ночь однодневным курсом.

Анализ клинико-анамнестических данных позволил нам выделить факторы, способствующие развитию вагинального кандидоза у обследованных. Среди наиболее значимых факторов риска: наличие воспалительных процессов внутренних половых органов (52,6%), сопутствующие экстрагенитальные заболевания (68,4%), прием антибактериальных препаратов (34,2%).

Таблица 1

Сопутствующие экстрагенитальные заболевания у обследуемых больных

Название заболеваний	Абс. число	%
Заболевания желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, хронический холецистит, хронический колит)	10	26,3
Нейроэндокринная патология (нарушение жирового обмена, сахарный диабет, гипотиреоз)	2	23,7
Заболевания дыхательной системы (хронический бронхит, бронхиальная астма)	5	13,2
Заболевания сердечно-сосудистой системы (анемия, аритмия)	2	5,3
Всего	26	68,4

Обнаружение микроорганизмов при микробиологическом исследовании отделяемого влагалища до и после лечения

Показатель, КОЕ/мл	До лечения		После однократного введения сертаконазола	
	Абс. число	%	Абс. число	%
<i>Escherichia coli</i> , 10 ⁴ -10 ⁵	8	21	-	-
<i>Klebsiella</i> , 10 ⁴ -10 ⁵	1	2,6	-	-
<i>Enterococcus faecialis</i> , 10 ⁴ -10 ⁵	5	13,2	-	-
<i>Proteus</i> , 10 ⁴ -10 ⁵	6	15,8	-	-
<i>Streptococcus D</i> , 10 ⁶ -10 ⁷	10	26,3	2	5,3
<i>Gardnerella vaginalis</i> , 10 ⁷ -10 ⁸	2	5,3	1	2,6
<i>Lactobacillus</i> , 10 ⁵	32	84,2	2	5,3

При осмотре с помощью зеркал у всех 38 женщин отмечена гиперемия и отечность стенок влагалища, а также наличие умеренных или обильных выделений из половых путей, преимущественно творожистого характера.

При проведении расширенной кольпоскопии у 18 (47,3%) пациенток выявлены признаки эктоцервицита, у 8 (21%) – наличие незаконченной зоны трансформации, а у 6 (15,8%) – их сочетание. Все изменения на шейке матки имели доброкачественный характер.

У всех 38 пациенток возбудителем вагинального кандидоза являлись грибы вида *Candida albicans*. Кроме того у 32 (84,2%) женщин отмечены дисбиотические нарушения во влагалище (табл. 2).

На 2-е–3-и сутки после вагинального применения сертаконазола все пациентки отметили снижение выраженности зуда и интенсивности выделений из половых путей. К концу 5–7-го дня после лечения клинические симптомы вагинального кандидоза полностью исчезли у 35 (92,1%) женщин. При микроскопическом и культуральном исследовании у 31 (81,6%) пациентки грибы рода *Candida* не были выявлены, у 4 (10,5%) – выявлены в количестве <10⁴ КОЕ/мл, а у 3 (7,9%) – в количестве 10⁵ КОЕ/мл. Дисбиотические нарушения во влагалище сохранялись у 5 (13,2%) женщин.

Пациенткам, у которых были вновь выявлены грибы рода *Candida*, потребовалось продолжение лечения – повторно был введен сертаконазол (300 мг) интравагинально однократно. Повторные микроскопическое и культуральное исследования, проведенные через 7 дней, показали отрицательный результат на наличие грибов. Рост неспецифических возбудителей выявлен не был ни в одном случае.

Через 1 мес всем пациенткам (несмотря на отсутствие жалоб) было вновь предложено проведение микроскопического и культурального исследований вагинального отделяемого. У 31 (81,6%) пациентки рост грибов не отмечен, у 4 (10,5%) грибы выявлялись в концентрации <10⁴ КОЕ/мл, что было расценено как бессимптомное кандидоносительство.

У 3 (7,9%) женщин отмечен рецидив заболевания, что объясняется, по-видимому, наличием тяжелых соматических заболеваний (у 2 – сахарный диабет в анамнезе, у 1 – хронический холецистопанкреатит). Этим пациенткам в комплексное лечение кандидоза следует включать препараты системного действия по удлиненной терапевтической схеме. Сопутствующих нарушений в составе микрофлоры влагалища у пациенток с рецидивом заболевания выявлено не было.

По данным расширенной кольпоскопии, явления эктоцервицита имелись лишь у 1 (2,6%) пациентки, незаконченная зона трансформации диагностирована в том же количестве наблюдений – 21%, однако была отмечена тенденция к уменьшению площади патологических изменений на шейке матки.

Таким образом, полученные результаты: свидетельствуют о высокой клинической и микробиологической эффективности сертаконазола. Эффективность применения Залаина при лечении острых эпизодов кандидоза в наших исследованиях составила 92,1%. Кроме антимикотического действия, сертаконазол эффективно действует и на условно-патогенные микроорганизмы, чрезмерная активация которых нередко приводит к развитию и поддержанию стойкого и выраженного воспалительного процесса. Побочных эффектов и аллергических реакций при применении Залаина в нашем исследовании не отмечено. Препарат хорошо переносится, удобен в применении и обладает высокой приемлемостью, что дает нам все основания рекомендовать его врачам акушерам-гинекологам для лечения острой формы вагинального кандидоза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вагинальный кандидоз / Под ред. В.Н. Прилепской. – М., 1997. – С. 39.
2. Подзолкова Н.М., Никитина Т.И. Новый противогрибковый препарат «Залаин» для лечения острого вульвовагинального кандидоза // Гинекология. – 2006. – № 8: 3. – С. 37–39.

СЕРТАКОНАЗОЛ

Залайн

ИННОВАЦИОННОЕ ЛЕЧЕНИЕ
ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА



**ЗАЛАЙН® – 1 ОВУЛЯ БЫСТРО И БЕЗ РЕЦИДИВОВ
УСТРАНЯЕТ ЗУД И ВЫДЕЛЕНИЯ ПРИ
ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОМ КАНДИДОЗЕ
БЛАГОДАРИ ТРОЙНОМУ МЕХАНИЗМУ ДЕЙСТВИЯ**

Реклама лекарственного средства.

Перед применением обязательно ознакомьтесь с инструкцией, которая прилагается к упаковке.

Представительство "Эгис Нюрт." в Украине:

03680, г. Киев, ул. Машиностроительная, 44, тел./факс: (044) 247-41-01



Пренатальна діагностика великої гемангіоми гомілки плода

Г.В. Горохова¹, І.В. Глазкова², Л.М. Головаха², Є.Г. Кондратенко³, О.В. Краснов²

¹Донецька центральна міська клінічна лікарня № 6

²Донецький спеціалізований медико-генетичний центр

³Обласна дитяча клінічна лікарня міста Донецька

Представлено випадок пренатальної діагностики вади розвитку судинної системи плода – капілярно-кавернозної гіллястої гемангіоми гомілки плода. Утворення виявлено в 30 тиж вагітності, мало виражений судинний малянок при кольоровому доплерівському картуванні. Діагноз остаточно встановлено після народження. Показано гістологічні особливості гемангіоми.

Ключові слова: пренатальна ультразвукова діагностика, гемангіома гомілки плода, капілярно-кавернозна гемангіома.

Гемангіома (Г) – це вада розвитку кровоносної системи, що бувають простими, кавернозними, комбінованими, змішаними; одиничними й множинними. Прості Г виявляють у 70–80% випадків, вони розташовуються поверхнево, уражають шкіру й кілька міліметрів підшкірного жирового шару. Кавернозні Г розташовуються під шкірою й складаються з різного розміру порожнин – каверн, наповнених кров'ю. Комбіновані Г являють собою сполучення простої і кавернозної Г. Змішані Г складаються з пухлинних клітин, що виходять із судин і інших тканин (ангіофіброма, гемлімфангіома, ангіоневрома та ін.) [4, 5, 8, 10].

Частота виявлення в пренатальний період невідома. У пренатальний період й у немовлят частіше виявляють капілярні і кавернозні Г. Іноді Г супроводжуються наявністю вад розвитку серця, аномаліями ЦНС і стійкою злоякісною гіпотензією, що призводить до незворотних наслідків у структурах головного мозку. Можуть виявлятися за наявності синдромів Кліппеля–Треноне, Стерджа–Вебера–Краббе, Маффучі, Беквіта–Відемана й ін. [2, 5, 6].

Багато авторів висловлюють суперечливі судження про патогенез виникнення Г. Ribbert, Andren розглядали Г як дійсні пухлини, Borst і Albrecht вважали, що Г відносяться до категорії гамартом. Watson і Mccarthy вважали, що Г є продуктом ембріональної секвестрації мезодермальної тканини. А.І. Абрикосов і А.І. Струков, хоча і вважали Г гамартомами, але відзначали, що в багатьох Г може спостерігатися розростання судин. М.Ф. Глазунов розглядав Г як дизембріологічні новоутворення. На думку С.А. Холдіна, Г одночасно може бути пухлиною і вадю розвитку судинної системи. Питання про те, що є Г – пухлина або вада розвитку – до теперішнього часу остаточно не з'ясовано. В цілому, більшість дослідників вважають, що Г – це природжена доброякісна судинна пухлина і причиною її виникнення є вада розвитку судинної системи ембріона.

Сонаографічні ознаки: Г відмежована підшкірно-жировим шаром з вираженою васкуляризацією. Деякі судини характерні для венозного кровотоку, інші – демонструють низький резистивний артеріальний кровотік. Г – це зразок безладного, гіллястого, артеріально-венозного типу з безліччю артеріальних аневризм, з артеріовенозними шунтами, з виникненням внутрісудинних тромбів. Кавер-

нозні Г відрізняються наявністю розширених венозних судин, включаючи глибокі шари шкіри. Найбільш загальна ознака для Г – загальна ехоструктура пухлини, що нагадує плаценту. Г не змінюють анатомічну будову кісток у місці їхньої локалізації [6, 7, 9, 10].

Прогноз. Невеликі за розмірами Г, розташовані на закритих ділянках тулуба, можуть мимовільно зникати до 1-го року життя [6, 9]. Великі пухлини вимагають хірургічного лікування в обласних дитячих хірургічних стаціонарах, оскільки такі операції пов'язані з високим ризиком крововтрати.

Мета роботи – проаналізувати особливості ультразвукових ознак і гістологічних особливостей за наявності капілярно-кавернозної гіллястої Г.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під нашим спостереженням перебувала вагітна П. 25 років. Під час ультразвукового дослідження в 30 тиж вагітності вперше було виявлено об'ємне утворення м'яких тканин гомілки плода. Під час УЗД у 13 і 20 тиж вагітності ознак цієї патології не помічено. Комплексне УЗД плода, включаючи біометрію із синдромологічним аналізом органів і систем, проводили на апаратах експертного класу. Оцінку ступеня й характеру васкуляризації об'ємного утворення проводили з використанням режиму кольорового доплерівського картування (КДК). Спостерігали за змінами таких ехографічних ознак утворення: за локалізацією, розмірами, структурою, межами, інвазією, характером судин, за руховою активністю кінцівки плода. Методи обстеження, характерні ознаки і зовнішній вигляд утворення під час обстеження дитини описано в дитячій обласній лікарні. Зроблено біопсію ділянки утворення з наданням гістологічного аналізу біопсійного матеріалу.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вагітній П., 25 років, проведено чергове ультразвукове дослідження в терміні 30 тиж. У 13 і 20 тиж вагітності ультразвукових ознак аномалій розвитку не виявлено, що може вказувати на пізню маніфестацію цієї патології. З акушерсько-гінекологічного анамнезу: вагітність перша, бажана; операцій не було. Дані обстеження – без особливостей. Шлюб зареєстрований. Чоловік соматично здоровий. У родоводі випадків народження дітей з вадами розвитку не виявлено.

Під час проведення ультразвукового дослідження плода в 30 тиж вагітності звернув на себе увагу стан м'яких тканин лівої гомілки. Було відзначено пухлиноподібне нерухоме утворення лівої гомілки, ехогенність якого була підвищеною, місцями ізоехогенною. Сканування в режимі КДК виявило виражений внутрішньопухлинний кровотік. Рухливість ніжки дитини не обмежена. Інші органи плода анатомічно відповідали терміну вагітності, поєднаної патології не виявлено. Враховуючи відсутність поєднаної



Мал. 1. Вагітність 30 тиж. Поздовжнє сканування лівої гомілки плода. Визначається пухлиноподібне утворення, що поширюється на всю гомілку плода



Мал. 4. Вагітність 30 тиж. У режимі КДК; визначається внутрішньопухлинний артеріальний кровотік



Мал. 2. Вагітність 30 тиж. Поперечне сканування лівої гомілки плода



Мал. 5. Вагітність 37 тиж. Поперечне сканування. Відзначається зростання гемангіоми разом зі зростанням гомілки плода



Мал. 3. Вагітність 30 тиж. Поздовжнє сканування лівої гомілки плода. У режимі КДК визначається велика кількість судин різного діаметра



Мал. 6. Вагітність 37 тиж. У режимі КДК. Виражена васкуляризація пухлини

патології батьки ухвалили рішення щодо пролонгації вагітності.

Діагноз: вагітність I, 30 тиж. Пухлиноподібне утворення лівої гомілки плода.

З огляду на рідкість даної патології і труднощі в постановці діагнозу, вагітна була направлена до Донецького спеціалізованого медико-генетичного центру, де на підставі васкуляризації, ехоструктури утворення і локалізації було виставлено попередній діагноз гемангіоми лівої гомілки плода (мал. 1–4).

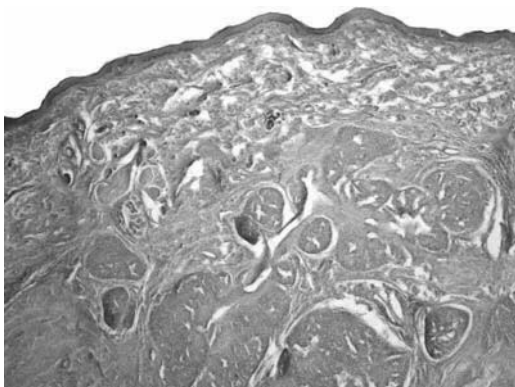
Під час динамічного спостереження в терміні 37 тиж вагітності відзначено зростання пухлини, яка на цей час

займала всю ліву гомілку плода. При скануванні у режимі КДК відзначався виражений кровотік; діаметр внутрішньопухлинних судин трохи збільшився, визначалися артеріо-венозні шунти (мал. 5, 6).

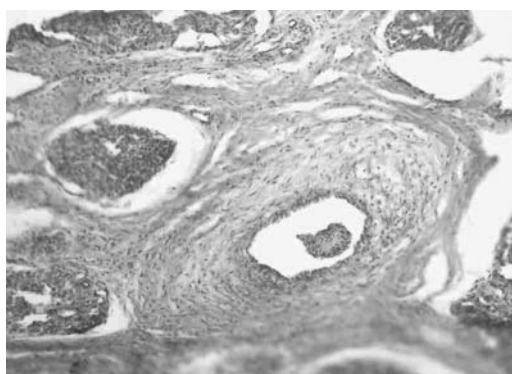
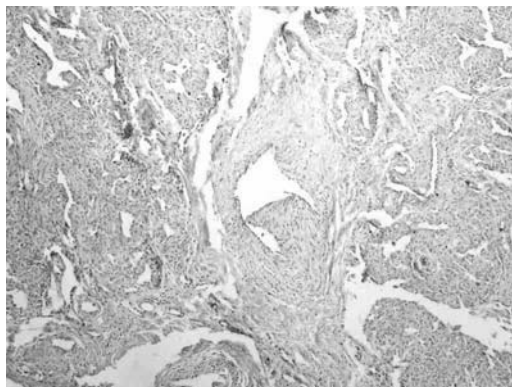
У 39–40 тиж вагітності відбулися нормальні вчасні пологи, народилася жива доношена дівчинка масою 2950 г. Усю ліву гомілку дитини займало пухлиноподібне утворення, що виходило із підшкірного жирового шару і було покрито ціанотичною шкірою. Через 3 дні шкіра набула синьо-багрового кольору. Виставлено попередній діагноз гемангіоми лівої гомілки плода (мал. 7, 8).



Мал. 7, 8. Дитині 3 міс. Пухлина займає практично всю ліву голілку



Мал. 9. Гілляста гемангіома. Загальний вигляд. Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб. Х40



Мал. 10. Гілляста гемангіома. Хибно розвинені судини венозного (а) і артеріального (б) типу. Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб. а) Х40, б) Х100

Під час огляду дитини дитячим хірургом дитячої обласної лікарні визначено такі ознаки: у разі натискання гемангіома зменшувалась і блідла (унаслідок відтоку крові), під час плачу, крику й кашлю дитини – трохи збільшувалася й напружувалася (еректильний симптом, що виникає внаслідок припливу крові). Чітко виявлявся симптом температурної асиметрії – судинна пухлина на дотик гарячіше щодо прилеглих здорових тканин.

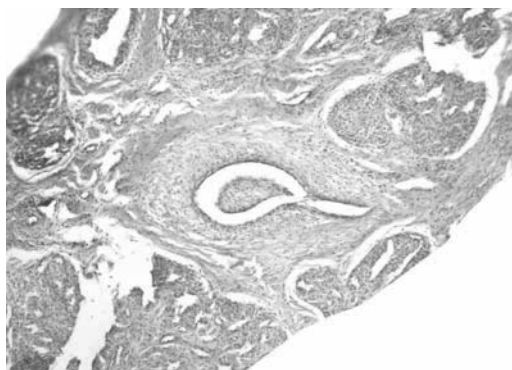
У віці 1 міс дитині була зроблена біопсія пухлиноподібної тканини.

Біопсійний матеріал фіксован формаліном. Гістологічні зрізи профарбовані гематоксилином і еозином. Аналіз зображення здійснювали на універсальному мікроскопі з телевізійною системою, з'єднаною з персональним комп'ютером.

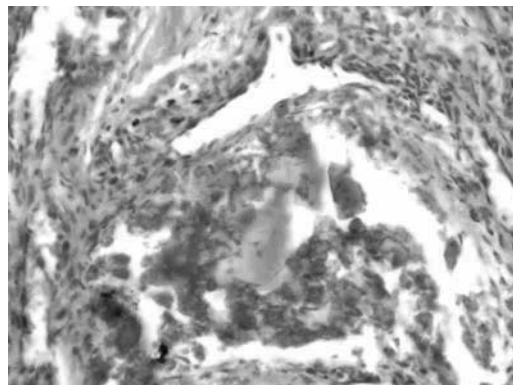
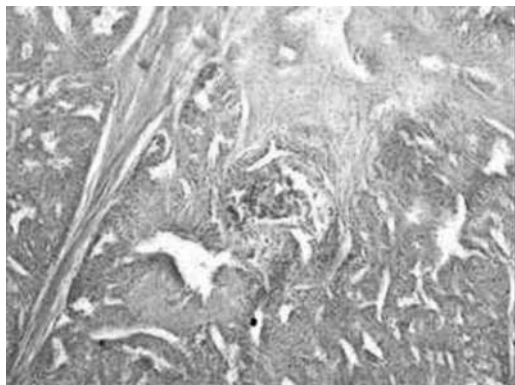
Дані гістологічного дослідження: капілярно-кавернозна, місцями гілляста гемангіома із крововиливами, вогнищами склерозу й петрифікатами (мал. 9–12).

Гістологічні дані біопсійного матеріалу. Пухлинна тканина розташована по всій товщині дерми з поширенням до глибоких відділів підшкірної жирової клітковини й складається зі скупчень тісно прилеглих одна до одної судин, що безладно переплітаються; більшість судин представлені одним шаром ендотеліоцитів, що лежать на базальній мембрані (див. мал. 9).

На більшому протязі судини дрібні, мають округлу й овоїдну форму, місцями їхні просвіти збільшуються, набувають щілиноподібну, зірчасту й полігональну форму. У деяких ділянках виявляються хибно розвинені судини з ознаками диференціювання судинної стінки на внутрішній, середній і зовнішній шари, що нагадують за будовою венозні та артеріальні судини (див. мал. 10).



Мал. 11. Гілляста гемангіома. Диспластичні зміни в судинній стінці. Забарвлення гематоксилином і еозином. Зб. Х40



Мал. 12. Гілляста гемангіома. Сполучнотканинні прошарки і вогнища петрифікації в тканині пухлини. Забарвлення гематоксиліном і еозиним. Зб. а) Х40, б) Х100

Багато з них мають неправильну форму, у стінках відзначаються ознаки диспластичного розвитку різного ступеня виразності (мал. 11).

Між судинами і периваскулярно розростається пухка й щільна волокниста сполучна тканина, що утворює на деяких ділянках широкі прошарки. В одиничних полях зору поблизу й у просвіті судин розташовуються відкладення солей кальцію (мал. 12).

У віці 1 міс дитини була зроблена невдала спроба оперативного втручання: через велику крововтрату з основного місця патології втручання було припинено без результатів. Зараз дитина чекає на операцію склеротерапії. Оцінка зовнішніх даних пухлини: ріст пухлини та займана площа не збільшуються, колір залишається синьо-багряним. Рухливість ніжки дитини пухлина не обмежує.

ВИСНОВКИ

Описаний випадок пренатальної діагностики Г гомілки плода має практичний інтерес для лікарів ультразвукової діагностики, неонатологів, дитячих хірургів, патогістологів. Труднощі діагностики Г, різноманітність їхньої локалізації, пізня маніфестація, особливості сонографічних і гістологічних ознак, етапи хірургічного лікування – все це заслуговує на увагу й подальше вивчення. Вчасно виявлена аномалія розвитку плода сприяє правильному вибору тактики ведення вагітної і має вирішальну роль у проведенні хірургічних етапів корекції.

Пренатальна діагностика обширної гемангиомы голени плода

Г.В. Горохова, И.В. Глазкова, Л.Н. Головаха, Е.Г. Кондратенко, А.В. Краснов

Представлен случай пренатальной диагностики порока развития сосудистой системы плода – ветвистой капиллярно-кавернозной гемангиомы голени плода. Выявленное образование в 30 нед беременности имело обширный характер распространения и выраженный сосудистый рисунок при цветовом доплеровском картировании. Окончательный диагноз верифицирован постнатально. Показаны гистологические особенности гемангиомы.

Ключевые слова: пренатальная ультразвуковая диагностика, гемангиома голени плода, капиллярно-кавернозная гемангиома.

The prenatal diagnostics of extensive hemangioma of the shin of a fetus

G.V. Gorokhova, I.V. Glazkova, L.N. Holovakha, E.G. Kondratenko, A.V. Krasnov

The case of prenatal diagnostics of abnormality of vascular system of a fetus – capillary-cavernous racemes hemangioma of shin of fetus is presented. Detected tumor in 30 weeks of pregnancy had extensive character of extension and expressed vascular pattern by Doppler colour flow mapping. A diagnosis is finally verified after delivery. The histological features of hemangioma are shown.

Key words: prenatal ultrasound diagnostics, hemangioma of the shin of a fetus, capillary-cavernous hemangioma.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авраменко А.А., Петрова В.Н., Молчанов В.В. Пренатальная диагностика лимфангиомы боковой поверхности туловища в III триместре беременности / Пренатальная диагностика. – 2000. – Т. 8, № 3. – С. 225–227.
2. Гусева О.И., Филиппов А.Ю. Случай пренатальной диагностики гемангиомы лица // Пренатальная диагностика. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 72–74.
3. Медведев М.В. Пренатальная эхография. – М., 2005.
4. Москаленко В.З., Журило И.П., Литовка В.К. Опухоли и опухолеподобные заболевания у детей. – Донецк: Издательство «Донецчина», 2003. – С. 16–19.
5. Патологическая анатомия болезней плода и ребенка. Руководство для врачей в 2-х томах, том 1 / Под редакцией Ивановской Т.Е. и Леоновой Л.В., издание второе, переработанное и дополненное. – М.: Медицина, 1989. – С. 273–275.
6. Поттер Э. Патологическая анатомия плодов, новорожденных и детей раннего возраста: Пер. с англ. – М.: Медицина, 1971.
7. Coffin C.M., Dehner L.P. Soft tissue tumors in first year of life: a report of 190 cases. *Pediatr. Pathol.* – 1990; 10(4): 509–526.
8. Goncalves L.F., Pereira E.T., Parente L.M., Vitorello D.A., Barbosa U.C., Saab Neto JA Cutaneous hemangioma of the thigh: prenatal diagnosis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 1997 Feb; 9(2): 128–130.
9. Lasser D., Preis O., Dorn, Tancer M.L. Antenatal diagnosis of giant cystic cavernous hemangioma by Doppler velocimetry // *Obstet. Gynecol.* – 1988 Sep. – V. 72 (3 pt2): P. 476–477.
10. Ramas S., Ramannjam T., Lim C.T. Prenatal diagnosis of extensive naemangioma of the detal leg: a case report. *J.Obstet. Gynecol. Res.* 1996 Aug; 22(4): 375–378.

Досвід застосування комбінованих гіпертонічних/колоїдних розчинів у терапії акушерських кровотеч

І.Б. Венцківська, Л.А. Жабіцька

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця
Київський міський пологовий будинок №7

Найважливішою складовою лікування акушерських кровотеч та геморагічного шоку є інфузійно-трансфузійна терапія. Автори розглядають ефективність застосування комбінованих гіпертонічних/колоїдних розчинів, зокрема ГіперХАЕС, в інтенсивній терапії геморагічного шоку внаслідок кровотечі в ранній післяпологовий період та в разі позаматкової вагітності. Наведені дані дозволяють зробити висновок щодо ефективності застосування розчину ГіперХАЕС для першочергового відновлення об'єму циркулюючої крові при лікуванні гострої гіповолемії та шоку, про що свідчать стабілізація гемодинамічних показників, відновлення свідомості, поява діурезу.

Ключові слова: геморагічний шок, післяпологовий період, комбіновані гіпертонічні/колоїдні розчини, ГіперХАЕС.

Кровотечі під час вагітності, пологів та в ранній післяпологовий період є однією з головних причин материнської смертності (у середньому 20–25%). У більшому ступені це стосується масивної крововтрати (понад 25–30% об'єму циркулюючої крові), що зумовлює розвиток геморагічного шоку та ДВЗ-синдрому.

Найважливішою складовою лікування акушерських кровотеч та геморагічного шоку є інфузійно-трансфузійна терапія (ІТТ). Головним завданням ІТТ є адекватне відновлення об'єму циркулюючої крові та, відповідно, підтримка ефективного кровообігу за умови задовільної скоротливої активності серця [4].

Швидке введення кристалолідів у поєднанні зі штучними колоїдами є оптимальною схемою первинної інфузії. Проте в тяжких випадках використання великого об'єму інфузійної терапії не може відновити киснево-транспортний потенціал кровообігу та клітинний гемостаз, особливо в паренхіматозних органах, а отже, не дозволяє попередити трансформацію шоку в синдром поліорганної недостатності (СПОН) [2]. Призначення великої кількості рідини внутрішньовенно протягом короткого часу несе в собі ризик тканинного набряку, особливо в слизовій оболонці кишечника та легенях, в яких за наявності шоку найбільш виражені порушення мікроциркуляції.

Зважаючи на це, в останні часи з'явилась велика кількість досліджень, які показали ефективність застосування гіпертонічних розчинів натрію хлориду в лікуванні геморагічного шоку [4, 9]. Однак гемодинамічний ефект гіпертонічних розчинів нетривалий (не перевищує 40–50 хв), що пов'язано зі швидким вирівнюванням осмотичного градієнта між позаклітинними та внутрішньоклітинними просторами. Для збереження досягнутого збільшення внутрішньосудинного об'єму було запропоновано використовувати гіпертонічний розчин натрію хлориду в поєднанні з колоїдами, які володіють високою здатністю зв'язувати воду. Ці роботи стали поштовхом до подальших досліджень та виникнення поняття «малооб'ємної реанімації» (small-volume resuscitation) як одного з методів екстреної терапії різних стадій шоку, термінальних станів [8].

Концепція низькооб'ємного заміщення, що полягає у швидкій інфузії малого об'єму (4 мл/кг) 7,2–7,5% натрію хлориду/колоїдного розчину, була прийнята як початкова терапія тяжкої гіповолемії та шоку майже 20 років тому. Ця терапія ґрунтується на швидкій мобілізації ендогенної рідини до внутрішньосудинного русла з інтерстицію та внутрішньоклітинного простору за осмотичним градієнтом. Як початкове об'ємне заміщення в

разі гіповолемії та шоку метод привабливий через швидку мобілізацію ендогенних рідин, особливо з внутрішньоклітинного простору, який являє собою величезний резервуар, що містить близько 25 л води [2].

Отриманий двокомпонентний розчин, з одного боку, сприяє збільшенню осмолярності плазми крові та мобілізації внутрішньоклітинної рідини (гіпертонічний компонент), а з іншого – забезпечує збільшення онкотичного тиску плазми крові та збереження внутрішньосудинного об'єму (колоїдний компонент). Існує і інший аспект: під час шоку та ішемії через втрату АТФ та дисфункцію клітинної мембрани об'єм ендотеліальної клітини збільшується, що призводить до накопичення води в клітинах. У разі нормалізації об'єму ендотеліальної клітини діаметр мікросудин збільшується, а отже покращується мікроциркуляція [2, 4].

Пентакрохмаль, що входить до складу ГіперХАЕС, має цитопротекторні властивості. Вважається, що молекули крохмалю утворюють «заклепки» у просторі між клітинами ендотелію, таким чином ефективно усуваючи транскапілярну дифузію рідини [1, 7]. Отже, у разі інфузії комбінованого гіпертонічного/колоїдного розчину, по-перше, збільшується ОЦК (приріст у 3–4 рази більше, ніж власне об'єм інфузії), по-друге, покращується мікроциркуляція [2].

Існує кілька комбінованих гіпертонічних-гіперонкотичних розчинів, одним із яких є препарат ГіперХАЕС (Фрезеніус Кабі Дойчланд ГмбХ, Німеччина), що являє собою комбінацію гіпертонічного (7,2%) розчину натрію хлориду і 6% розчину гідроксидтитанокрохмалу – HES (молярне заміщення 0,5; молекулярна маса 200 кД), що призначений для першочергового відновлення об'єму циркулюючої крові при лікуванні гострої гіповолемії та шоку. Волемічний ефект: до 450%. ГіперХАЕС вводять шляхом одноразової внутрішньовенної болосної ін'єкції (протягом 2–5 хв) у дозі приблизно 4 мл/кг (250 мл для пацієнта з масою тіла 60–70 кг). Незважаючи на дуже високу осмолярність, препарат може застосовуватись для введення в периферійну вену. *Введення в центральну вену є найбільш придатне, але не обов'язкове. ГіперХАЕС призначений тільки для одноразового введення. Повторні інфузії не рекомендуються.* Лікування ГіперХАЕСом повинно негайно супроводжуватись адекватною волемічною терапією розчинами кристалолідів та колоїдів, склад та об'єм якої залежить від патогенезу шокowego стану, об'єму крововтрати, клініко-лабораторних показників. За необхідності використовують компоненти крові.

Отже, метод «малооб'ємної реанімації» пацієнтів із масивною крововтратою, у тяжких стадіях шоку патогенетично обґрунтований. Основними лікувальними ефектами є підтримка та швидке відновлення об'єму циркулюючої крові. Важливим є те, що крім гемодинамічних ефектів ГіперХАЕС здійснює вплив на мікроциркуляцію та тканинну оксигенацію, оптимізуючи функціонування органу. ГіперХАЕС забезпечує мобілізацію, перерозподіл, транспорт інтерстиціальної рідини в судинне русло зі швидким підйомом артеріального тиску, покращує кардіоваскулярні реакції, у тому числі серцевий викид, киснево-транспортну функцію крові. Ці розчини покращують регіональний кровообіг та знижують реперфузійне пошкодження після ішемії [2]. Отже, у разі використання ГіперХАЕС підвищується ефективність реанімаційних заходів в екстремальних умовах та профілактиці розвитку пізніх ускладнень, збільшується виживаність пацієнтів з геморагічним шоком [2].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Нами була досліджена ефективність використання ГіперХАЕС (7,2% розчин натрію хлориду / 6% HES 200/0,5) у 10 пацієнок з геморагічним шоком унаслідок кровотечі в ранній післяпологовий період та в разі позаматкової вагітності. Вік пацієнок становив від 22 до 39 років. Стан пацієнок розцінювався як тяжкий та вкрай тяжкий. Шкіра бліда, мармурова, дифузний ціаноз. Шоковий індекс – 1,5–2. Пульс слабого наповнення, 120–140 за 1 хв. У 3 випадках була здійснена інтубація трахеї та розпочата ШВЛ, пов'язана з неефективністю самостійного дихання.

Після пункції центральної вени розпочато інфузію 250 мл розчину ГіперХАЕС протягом 5 хв з наступною інфузією кристаліодів та колоїдів, склад та об'єм якої залежав від патогенезу шокowego стану, об'єму крововтрати, клініко-лабораторних показників, за необхідності використовували компоненти крові (згідно з відповідним клінічним протоколом).

Усім хворим здійснювали моніторинг гемодинаміки, пульсоксиметрію. Зокрема, до та через 5–10 хв після інфузії ГіперХАЕС визначали такі показники: АТс, АТд, АТср, ЧСС, SpO₂, ЦВТ, хвилинний діурез.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Як показали результати дослідження, після закінчення інфузії ГіперХАЕС у всіх пацієнок виявлено достовірне підвищення АТ до 70/40–80/40 мм рт.ст., зниження ЧСС до 110–120 за 1 хв, стабілізація SpO₂ на рівні 98–99%. Після інфузії підвищився ЦВТ від негативних до позитивних значень. Після введення розчину ГіперХАЕС діурез становив 4 мл/хв порівняно з 0 до інфузії (p<0,05). Алергічних та інших небажаних реакцій на введення препарату не було.

Лікування ГіперХАЕСом супроводжувалося інфузійно-трансфузійною терапією. У 7 випадках відбулося відновлення свідомості, інші хворі перебували в стані медикаментозної седатії. Почасовий діурез становив у середньому 50–60 мл/год у всіх хворих. Лабораторні показники до лікування: водно-електролітні порушення, зсув кислотно-лужного стану в бік ацидозу, порушення згортальної системи крові в бік гіпокоагуляції. З початком проведення інтенсивної терапії виявлено транзиторну гіпернатріємію (підвищення рівня натрію на 20–30% від норми), показники кислотно-лужного стану повертались до фізіологічної норми через 4–6 год. Нормалізація системи згортання крові відбувалась до кінця третьої доби від початку лікування. На тлі проведеної терапії стан хворих стабілізувався в середньому до кінця другої доби перебування у відділенні реанімації.

ВИСНОВКИ

Отримані результати показують, що застосування комбінованих гіпертонічних/колоїдних розчинів, зокрема ГіперХАЕС, на початковому етапі терапії геморагічного шоку ефективно нормалізує показники гемодинаміки, про що свідчать дані АТ, ЧСС, ЦВТ. Одночасно покращується мікроциркуляція, яка оцінювалась за такими опосередкованими показниками, як збільшення хвилинного діурезу. За рахунок покращання мікроциркуляції, нормалізації об'єму ендотеліальних клітин мікросудин під впливом HES 200/0,5 [2], збільшення доставки кисню до тканин [8] та підвищення кисню в тканинних структурах [4] збільшується екстракція кисню тканинами, що сприяє зменшенню тканинної гіпоксії.

Більшість досліджень щодо ефективності застосування розчину ГіперХАЕС не показали достовірних змін концентрації іонів натрію в плазмі крові та осмолярності плазми крові [2, 4]. Ці дані узгоджуються з результатами нашого дослідження.

Отже, перевагами малооб'ємної реанімації з використанням комбінованих гіпертонічних/колоїдних розчинів, зокрема ГіперХАЕС, є:

- швидке та ефективне відновлення внутрішньосудинного об'єму;

- високий волемічний ефект до 450% при використанні малого об'єму інфузійних розчинів;
- стабільний волемічний ефект за рахунок HES (200/0,5), що входить до складу розчину;
- покращання мікроциркуляції та підвищення оксигенації тканин.

Для остаточних висновків щодо ефективності та безпечності використання ГіперХАЕСа в різних клінічних ситуаціях необхідні подальші дослідження.

Опыт применения комбинированных гипертонических/коллоидных растворов в терапии акушерских кровотечений

И.Б. Венцовский, Л.А. Жабицкая

Наиболее важной составляющей лечения акушерских кровотечений и геморрагического шока является инфузионно-трансфузионная терапия. Авторы рассматривают эффективность использования комбинированных гипертонических/коллоидных растворов, в частности ГиперХАЭС, в интенсивной терапии геморрагического шока вследствие кровотечения в ранний послеродовой период и при внематочной беременности. Приведенные данные позволяют сделать вывод относительно эффективности использования раствора ГиперХАЭС для первоочередного восстановления объема циркулирующей крови при лечении острой гиповолемии и шока, о чем свидетельствуют стабилизация гемодинамических показателей, восстановление сознания, появление диуреза.

Ключевые слова: геморрагический шок, послеродовой период, комбинированные гипертонические / коллоидные растворы, ГиперХАЭС.

Experience of the usage of combined hypertonic/colloidal solution in obstetric haemorrhage therapy

I.B. Ventskivska, L.A. Zhabitska

The main constituent part of obstetric haemorrhage and hemorrhagic shock therapy is infusional and transfusion therapy. The authors examine the effectiveness of the usage of combined hypertonic/colloidal solution, HyperHAES in particular, in intensive therapy of hemorrhagic shock as the result of haemorrhage in early postnatal period and extrauterine pregnancy. The data given allow us to make the conclusion on the effectiveness of the usage of the HyperHAES solution for immediate renewal of the volume of blood circulation in the treatment of acute hypovolemia and shock. This is to be evidenced by stabilization of hemodynamic indices, consciousness recovery, diuresis onset.

Key words: hemorrhagic shock, postnatal period, combined hypertonic/colloidal solutions, HyperHAES.

ЛІТЕРАТУРА

1. Барышев Б.А., Айламазян Э.К. Инфузионно-трансфузионная терапия акушерских кровотечений: Справочник для врачей. – СПб.: ООО «Издательство Н-Л», 2008. – 56 с.
2. Бугров А.В., Галенко С.В. Комбинированные гипертонические растворы в интенсивной терапии критических состояний // Украинский журнал экстремальной медицины ім. Г.О. Можая. – 2008. – Т. 9, № 4. – С. 18–21.
3. Европейский протокол интенсивной терапии острой массивной кровопотери и геморрагического шока в акушерстве. – 2008.
4. Слепушкин В.Д. Опыт использования гипертонического раствора ГиперХАЭС в лечении гиповолемического шока // Вестник интенсивной терапии. Инфузионно-трансфузионная терапия. – 2008. – № 1. – С. 21–22.
5. Шифман Е.М. Безопасность применения коллоидов во время беременности и родов // Материалы IV Российского форума «Мать и дитя». – М., 21–25 октября 2002. – Т. 1. – С. 670–674.
6. Шифман Е.М., Тиканадзе А.Д., Вартанов В.Я. Инфузионно-трансфузионная терапия в акушерстве. – Петрозаводск: ИнтелТек, 2004. – 304 с.
7. Cornelius Jungheinrich. Все ли крахмалы одинаковы? Фармакокинетика и фармакодинамика гидроксизилкрахмалов // Transfusion Alternatives in Transfusion Medicine. – 2007. – V. 9, № 3. – P. 1295–9022. Holcroft I.W. et al. 3% NaCl and 7,5% NaCl/Dextran 70 in Resuscitation of severely injured patients // Ann. Surg. – 1987. – V. 206, № 3. – P. 279–288.
9. Treschinkriy A.I. et al. The use of hypertonic solution of sodium chloride in intensive care // Abstr. 9th Europ. congr. of anaesthesiol. – 1994. – P. 142.

Медико-социальные факторы, влияющие на выбор и приемлемость суппозиториев «Фарматекс»

К.А. Шаповалова, М.А. Тарасова

НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН,

Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова

Гинекология. – Том 08. – № 2/2006

Сохранение здоровья женщины и обеспечение безопасности материнства – одна из важнейших задач современной медицины. Основным путем ее решения является профилактика незапланированной беременности. Задачей врача является правильное информирование населения о современных контрацептивных средствах, их преимуществах и недостатках и обязательно об индивидуальной приемлемости. Приемлемость метода контрацепции определяется многими факторами: побочными явлениями, удобством применения, предыдущим контрацептивным опытом, безопасностью метода, его эффективностью. В настоящее время используется большое число разнообразных методов контрацепции, в том числе спермициды [1–3]. Приемлемость метода определяет его выбор, удовлетворенность и последовательность в применении.

Целью настоящего исследования явилось определение факторов, влияющих на приемлемость спермицидных суппозиториев «Фарматекс» как метода контрацепции. С этой целью оценивался ряд показателей:

1. Возрастные, социальные, репродуктивные, сексуальные, психологические и медицинские параметры, влияющие на выбор метода контрацепции.

2. Факторы, влияющие на удовлетворенность методом.

3. Причины отказа от метода.

Критерии включения:

1. Сексуально активные женщины от 17 до 40 лет.

2. Желание употреблять в качестве контрацепции спермицид «Фарматекс».

3. Отрицательный тест на беременность.

Критерием исключения было параллельное применение других методов контрацепции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены 106 женщин в возрасте от 17 до 40 лет (средний возраст 25,4±7,4 года), обратившихся с целью выбора метода контрацепции. Пациенткам было предложено ответить на социально-медицинскую анкету, включающую вопросы о сексуальной жизни; шкалу самочувствия, оценить ранее используемые методы контрацепции. После проведения консультирования и осмотра всем пациенткам рекомендовано сделать выбор метода контрацепции и указать основные причины данного выбора.

Основную группу составили 33 (31%) пациентки, выбравшие в качестве средства контрацепции вагинальные суппозитории «Фарматекс». Средняя масса тела этих пациенток составила 58,3±3,3 кг.

В группы сравнения включены 73 женщины, из них 53 (50%) решили использовать и не имели противопоказаний к использованию гормональных методов контрацепции, средняя масса тела этих пациенток составила 59,7±2,6 кг. Барьерную контрацепцию (презерватив) выбрали 20 (19%) женщин, их средняя масса тела составила 60,4±3,5 кг. Анкетирование и обследование всех пациенток было проведено при первичном визите и повторно через 3 мес.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведена оценка социальных, возрастных факторов, данных репродуктивного и соматического анамнеза у женщин, выбравших разные методы контрацепции (табл. 1). Пациентки трех сравниваемых групп не имели значимых различий по возрасту, образованию, репродуктивному анамнезу. Обследованные группы различались по наличию экстрагенитальных заболеваний. Если в группе женщин, выбравших гормональную контрацепцию, преобладали соматически здоровые, то в группе женщин, использовавших презерватив, 40% пользователей, а в группе использовавших «Фарматекс» 36,3% имели 2 экстрагенитальных заболевания и более. Кроме того, в группах использовавших барьерную контрацепцию и спермициды интенсивно курили 6% и 36,3% женщин соответственно, а также 9% и 10% были в состоянии лактации после родов.

У всех обследуемых женщин было проведено анкетирование, выявляющее особенности сексуальной активности пациенток. Данные, полученные при анкетировании, представлены в табл. 2.

Из табл. 2 видно, что сексуальная активность пациентов всех групп была высокой. Всем обследуемым было также предложено оценить свое самочувствие до и после применения методов контрацепции с помощью специальной 100-балльной шкалы. Анализ полученных данных показал, что различий у пациенток трех групп при сравнении показателей шкалы самочувствия не обнаружено.

Анализ причин выбора того или иного метода контрацепции показал, что, например, основными причинами использования суппозиториев «Фарматекс» явилось наличие у пациенток соматической патологии, вредных привычек (интенсивное курение), патологических состояний женской половой сферы (неспецифические кольпиты, дисбактериоз влагалища), лактация (табл. 3). Кроме того, некоторые женщины в качестве причины выбора метода указали нерегулярную половую жизнь или необходимость временной контрацепции перед началом применения постоянного метода.

Среди ранее применявшихся методов контрацепции во всех группах наиболее широко использовалась барьерная контрацепция (презерватив) и КОК. В качестве причин отказа от старого метода и выбора нового метода предохранения от беременности женщины, применявшие гормональную контрацепцию, указали побочные эффекты (увеличение массы тела, изменения менструального цикла, снижение либидо, масталгию) или другие причины (нерегулярная половая жизнь, несогласие партнера). Прекращение применения внутриматочной контрацепции у большинства женщин было связано с обильными и болезненными менструациями, замена барьерной контрацепции была произведена в связи с нежеланием партнера и наличием неприятных ощущений во влагалище у женщин.

Таблица 1

Социальные и медицинские факторы у пациенток, выбравших разные методы контрацепции

Социальные и медицинские факторы	Свечи "Фарматекс"		КОК		Презерватив	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Высшее образование	24	73	45	85	18	90
Среднее образование	9	27	8	15	2	10
2 экстрагенитальных заболевания и более	12	36	8*	15	9	45
Начало половой жизни: до 18 лет	14	42	17	32	9	45
после 18 лет	19	58	36	68	11	55
Репродуктивный анамнез:						
роды	7	21	9	17	5	25
аборты	6	18	10	19	7	35
Лактация в настоящее время	3	9	-	-	2	10
Интенсивное курение	12	36	-	-	12	60

Примечания: КОК – комбинированные оральные контрацептивы, * – страдали соматическими заболеваниями, при которых не противопоказано применение КОК.

Таблица 2

Характеристика сексуальной активности до начала использования метода

Сексуальная активность	Свечи "Фарматекс"		ГК		Презерватив	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
2 сексуальных контакта в неделю и более	21	64	42	79	14	70
Менее 2 сексуальных контактов в неделю	12	36	11	21	6	30
Наличие либидо	30	91	50	94	19	95
Наличие оргазма	24	73	53	100	20	100
Более одного оргазма	9	27	14	26	7	35

Изучен контрацептивный опыт у всех 106 обследуемых. Каждая пациентка ранее пользовалась тем или иным методом контрацепции (табл. 4).

Через 3 цикла было проведено анкетирование пациенток во всех группах о причинах неудовлетворенности выбранным методом. Среди женщин, использующих суппозитории «Фарматекс», процент неудовлетворенных этим методом составил 30%, среди использующих КОК - 58%, а среди использующих презерватив – 50%. Причины неудовлетворенности методами представлены в табл. 5. При применении спермицида «Фарматекс» женщины отмечали следующие преимущества метода: безопасность (82%), отсутствие общих проявлений (78,8%), уменьшение количества выделений из половых путей (39,4%), легкость начала и прекращения пользования методом (75,8%), доступность (81,8%). Причинами неудовлетворенности методом были: связь используемого метода с половым актом (12%), ощущение жжения у женщин (6%) и недовольство методом партнера (3%).

Таблица 3

Причины выбора для контрацепции спермицида «Фарматекс»

Причины выбора метода	Абс. число	%
Бактерицидное действие спермицида	3	9,1
Кормление грудью	3	9,1
Экстрагенитальная патология*	13	39,4
Интенсивное курение	12	36,4
Нерегулярная половая жизнь	1	3,0
Временное применение перед введением ВМС	1	3,0

Примечания: * – гипертоническая болезнь, сахарный диабет, состояние после операции, тромботические нарушения в анамнез; ВМС – внутриматочная спираль.

Таблица 4

Контрацептивный опыт в разных группах

Контрацепция в анамнезе	Свечи "Фарматекс"		КОК		Презерватив	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
КОК	10	30,0	17	32,0	3	15,0
Импланты	3	9,0	1	2,0	-	-
Внутриматочная контрацепция	2	6,0	3	6,0	1	5,0
Презерватив	13	40,0	22	42,0	4	20,0
Спермициды	2	6,0	6	10,0	5	25,0
Естественные методы	3	9,0	4	8,0	7	35,0

Таблица 5

Причина неудовлетворенности методом контрацепции

Причины неудовлетворенности	Свечи "Фарматекс"		КОК		Презерватив	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Контрацептивная неудача (беременность)	1	3,0	-	-	-	-
Жжение во влагалище	2	6,0	-	-	-	-
Связь с половым актом	4	12,0	-	-	5	25,0
Недовольство партнера	3	9,0	-	-	5	25,0
Увеличение массы тела	-	-	10	19,0	-	-
Снижение либидо	-	-	4	8,0	-	-
Масталгия	-	-	10	19,0	-	-
Проблема с линзами	-	-	1	2,0	-	-
Тошнота	-	-	5	10,0	-	-

Таблица 6

Результаты анкетирования и обследования через 3 цикла применения методов контрацепции

Результаты	Свечи "Фарматекс"		КОК		Презерватив	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Изменение массы тела						
уменьшение	3	9,1	1	1,9	2	10,0
увеличение	2	6,1	10	18,9	3	15,0
не изменилась	26	78,8	42	79,2	15	75,0
Сексуальная активность						
2 контакта в неделю и более	19	57,6	44	83,0	13	65,0
менее 2 контактов в неделю	14	42,4	9	17,0	7	35,0
либидо	30	90,9	46	86,8	19	95,0
наличие оргазма	25	75,8	49	92,5	17	85,0
более одного оргазма	9	27,3	13	24,5	7	35,0
Оценка по шкале самочувствия, баллы	77,6±16,5		68,2+13,3		77,5±7,7	

Наступление беременности у одной из пациенток было связано с нарушением правил применения препарата (использование мыла для интимной гигиены незадолго до полового акта). Среди основных причин неудовлетворенности использования КОК женщины отметили следующее: увеличение массы тела (19%), масталгия (19%), снижение либидо (8%). Пользователи барьерной контрацепции основными причинами неудовлетворенности методом указывали связь метода с половым актом и недовольство партнера (25% и 25% соответственно).

Результаты анкетирования и обследования пациенток через 3 цикла представлены в табл. 6.

Как следует из табл. 6, после применения спермицида «Фарматекс», КОК и барьерных методов контрацепции во всех группах наблюдалась высокая самооценка самочувствия и сексуальной активности, сохранялась достаточно стабильная масса тела. Следует отметить, что 5 (9,4%) женщин, применявших гормональную контрацепцию, предъявляли жалобы на снижение либидо и у 10 (18,9%) увеличилась масса тела.

Однако, несмотря на указанные жалобы, через 3 цикла большинство пациенток продолжило применение метода: 81,8% женщин в группе использовали спермицид «Фарматекс», 81,1% – гормональные контрацептивы и 80% – презервативы.

ВЫВОДЫ

1. Возрастные, социальные факторы, сексуальная активность, оценка самочувствия и репродуктивный анамнез не

различаются в группах женщин, использующих различные методы контрацепции.

2. На выбор, определяющий в качестве метода контрацепции спермицид «Фарматекс», влияет экстрагенитальная патология, воспалительные заболевания женской половой сферы, интенсивное курение, кормление грудью.

3. К основным преимуществам контрацепции с помощью спермицидных суппозиторий «Фарматекс», по мнению женщин, относятся: отсутствие системных побочных реакций, быстрое начало действия и восстановление фертильности.

4. При использовании спермицида «Фарматекс» наблюдается высокая удовлетворенность методом, сопоставимая с гормональной контрацепцией.

5. Процент женщин, прекращающих использование спермицида «Фарматекса» после 3 циклов применения, сопоставим с другими методами контрацепции.

6. С целью увеличения эффективности спермицидов необходимо консультирование по правильному применению метода.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э.К. Планирование семьи. Методы контрацепции. Практическое руководство. – СПб.: СОТИС, 1997. – С. 17.
2. Serfaty D., Cohen J. Le tampon contraceptif au chlorure de benzalkonium. – 1984; 12 (4): 589–72.
3. Руководство по контрацепции / Под ред. проф. В.Н. Прилепской. – М.: МЕДпресс-информ, 2006.

В поисках простого и доступного метода лечения недержания мочи при напряжении у женщин

И.П. Куцарев¹, В.Я. Сидельская¹, И.И. Куцарева², К.Э. Савин³

¹ Городская больница № 15, г. Днепрпетровск

² Областной тубдиспансер, г. Одесса

³ Городская больница № 3, г. Запорожье

Приведены случаи из практики эффективного лечения недержания мочи при напряжении с хорошими отдаленными результатами.

Ключевые слова: биополимеры, недержание мочи при напряжении, Нолтрекс.

Недержание мочи при напряжении у женщин (НМПН) имеет не только медицинское, но и социальное значение. Причем последнее превалирует, так как женщины страдают душевно и физически, поскольку приспособить моче-приемник для улавливания мочи практически невозможно. Данной проблемой занимаются в основном урологи, ибо гинекологи не имеют достаточного опыта в лечении этого недуга.

К настоящему времени разработано около 150 методик хирургического лечения данной патологии, что свидетельствует о несовершенстве оперативных вмешательств. К сожалению, на сегодня нет универсального способа хирургического лечения недержания мочи. При этом экономические затраты хирургических методик очень высоки для пациенток. В последнее время с внедрением передовых технологий развиваются методы консервативного лечения НМПН.

Несколько слов по поводу термина, весьма распространенного – «стрессового». Если исходить из самого смысла «стресс», который возникает при определенных ситуациях, а недержание мочи сохраняется и при его отсутствии, говорить о нем не приходится. Однако в термине «физиологическое» или «функциональное» лежит весь смысл заболевания, т.е. этиопатологический.

Общезвестно, что только при неправильном ведении родов развиваются грубые функционально-физиологические изменения в выходном отделе мочевого пузыря, или, как принято в других странах, в пузырно-уретральном сегменте (ПУС). Гладкие мышцы стенки мочевого пузыря подвергаются длительному обескровливанию, что приводит к нарушению трофики в ПУС и развитию грубой соединительной ткани, не способной к сокращению и созданию препятствий для оттока мочи. Стенка мочевого пузыря при таких условиях не подвергается контролю ЦНС, плюс изменяется угол между уретрой и шейкой пузыря, который в нормальных условиях составляет 130–150°, а при напряжении достигает 180°. Развивается так называемый незаторженный мочевой пузырь. Деполяция мочи в области выходного отдела мочевого пузыря (шейки), даже самых малых доз мочи, вызывает произвольное выделение ее, даже при отсутствии самого факта напряжения (стресса). Развивается феномен «незакрытого водопроводного крана», когда моча постоянно бесконтрольно выделяется даже при малейшем напряжении.

Кроме того, в области ПУС происходит везикализация задней уретры, что уменьшает ее длину и способствует дальнейшему развитию недержания мочи. По сей причине авторы предпочитают употреблять термин «функциональное недержание мочи», как отвечающий в полном объеме самому

факту – акту мочеиспускания. Необходимо отметить, что в данной ситуации важную роль играет длина уретры. В норме она составляет 4–5 см, что обеспечивает сохранение акта мочеиспускания. При недержании мочи происходит везикализация задней уретры – ее укорочение до 3 см.

Появились новые методы устранения НМПН, учитывая, что в данном случае играют роль сугубо медицинские вопросы, а особенно – стоимость предлагаемого альтернативного способа. Не всегда можно выполнить хирургическую коррекцию по ряду причин, а посему уролог должен обратиться к альтернативным методам. Один из них, в частности, состоит в инъекционной парауретральной терапии объемобразующих препаратов. Целесообразность применения метода может быть рассмотрена:

- при легких формах НМПН у женщин любого возраста, когда трудно отдать предпочтение хирургическому вмешательству;
- у женщин старшего возраста с отягчающим психосоматическим состоянием (сахарный диабет, АГ, перенесенный инсульт, инфаркт миокарда и др.);
- при высоком риске развития осложнений при петлевой (слинговой) операции, после лучевой терапии и другой гинекологической патологии;
- при неполном устранении НМПН любым хирургическим способом у детей и взрослых.

При любой коррекции НМПН уролог должен взвесить все свои возможности и возможности пациентки; при несоблюдении данного правила можно получить отрицательный результат помощи.

Лечение НМПН инъекционным методом имеет более чем 100-летнюю историю, и изначально заложенное представление о механизме его действия практически не претерпело существенных изменений. Парауретральное введение специальных средств подчинено одной цели – изменению угла ПУС и компрессии уретры для повышения закрывающего внутриуретрального давления. С этой целью применяли разные материалы: тефлон, силикон, бычий и свиной кожный коллаген, аутогенный свободный жир и др. Наиболее обнадеживающие результаты были получены при применении тефлона, однако к настоящему времени она практически оставлена по причине миграции частиц тефлона в лимфотические железы, мозг, легкие, печень с отдаленными последствиями. Следует заметить, что по ряду объективных причин и тефлон, и коллаген малодоступны для урологии по причине громоздкости и ряду осложнений. В России применяется препарат Dam+, представляющий собой студенистое вещество от светлого до темно-коричневого цвета, состоящее из полиакриламидного сетчатого полимера (3–5,5%) и воды (47–94,5%). Dam+ обладает антисептическими свойствами, полученными в результате химической сшивки ионов серебра со структурой молекулярной решетки полимера. Выпускается стерильно в шприцах однократного применения по 2,5 мл. Кроме того, Dam+ известен еще под на-

званием Noltrex® и выпускается ЗАО «Научный центр «Биоформ», Россия.

При постановке диагноза НМПН необходимо тщательное обследование пациентки, которое включает:

- определение длины уретры;
 - уретроцистографию для определения угла ПУС и обязательно с цепочкой;
 - УЗС мочевого пузыря с определением остаточной мочи, если таковая предполагается;
 - общеклинические лабораторные исследования, в том числе изотопная ренография;
 - тщательное гинекологическое исследование.
- Сам метод ликвидации НМПН весьма прост:
- по уретре устанавливается ориентир (катетер);
 - моча из мочевого пузыря эвакуируется;
 - под контролем указательного пальца левой руки определяется точка соприкосновения задней уретры и шейки мочевого пузыря;
 - путем инъекции на 5 и 7 часах циферблата в подслизистую вводится 1,25 мл препарата с обеих сторон;
 - все выполняется в гинекологическом положении, влагалище обрабатывается хлоргексидином или бетадином.

Манипуляция длится не больше 15–30 мин. Целесообразно назначить пролангированный препарат, катетер по уретре не устанавливается. Через 3–4 ч при форсированном диурезе определяется эффект лечения, который во всех приведенных случаях был абсолютно положительный. Учитывая, что в доступной литературе нами не обнаружено сообщений по данному способу лечения, авторы применили его у 4 пациенток и отступили от стандартных результатов лечения.

Приводим подробное описание всех четырех случаев.

Случай 1. Пациентка К., 46 лет, страдает недержанием мочи в течение 5 лет после гинекологической операции, изначально через 2 мес после операции ч/д, без применения прокладок. После применения различных антибактериальных препаратов, ФТЛ по 3–4 курса на год улучшения не отмечено. Отмечено прогрессирование НМПН, усиление его только в вертикальном положении, в последний год – даже в положении лежа. Общеклинические анализы без патологии. Выполнена уретроцистография с цепочкой лежа и стоя. Угол ПУС практически отсутствует. Осмотр в кресле: длина уретры 4 см. Выполнено введение полимера справа и слева на 5 и 7 часах по циферблату по 1,25 мл, влагалище предварительно обработано раствором хлоргексидина, после введения препарата введен тампон с хлоргексидином на 7–8 ч. Через 8 ч на фоне форсированного диуреза моча хорошо удерживалась, при кашле подтекания мочи не было. Через 1 мес проведена уретроцистография с цепочкой, угол ПУС 140°. Через 9 мес жалоб нет. Сухая.

Случай 2. Больная Б., 44 года, 8 лет страдает НМПН. Последние 5 лет стойкое недержание мочи, ношение прокладок. Семейная неурядица (вследствие постоянного запаха мочи дошло до развода). Прошла ряд исследований во многих гинекологических клиниках, лечение (лечебная гимнастика, ФТЛ) безрезультатно – моча выделяется даже в горизонтальном положении.

Уретроцистография с цепочкой – угол ПУС 180°, длина уретры 5,5 см, легко проходима, при емкости пузыря 300 мл и натуживании жидкость струйно выделяется из уретры.

Предманипуляционная подготовка обычная – обработка бетадином. Введение полимера изменено – 2,5 мл. Нолтрекс введен под шейку пузыря на 6 часов по циферблату, что дало возможность измерить угол ПУС до 140°. Через 2 ч умеренная боль и резь в конце мочеиспускания. Профилактически цифран ОД-1000 по 1 таблетке на ночь. Через 6 дней полное удержание мочи, угол ПУС 140°, что подтверждено

уретроцистографией с цепочкой. Спустя 6 мес – полное удержание мочи – выздоровление.

Случай 3. Больная С., 55 лет. Страдает НМПН 7 лет после тяжелой гинекологической операции с ухудшением через год. Выделение мочи произвольное как в горизонтальном, так и в вертикальном положении, постоянное ношение прокладок. В анамнезе длительное лечение: лечебная физкультура, ФТЛ, а/б, инстиляции в мочевой пузырь облепихи и др. Улучшение наблюдались не более 2–3 нед, затем снова ухудшение. Уретроцистография с цепочкой – угол ПУС 180°, емкость мочевого пузыря – 280 мл, при натуживании струйное выделение мочи из уретры. Манипуляция аналогична предыдущей. Подслизисто введено 2,5 мл Нолтрекса ровно на 6 часов по циферблату. В течение суток мочеиспускание до 7–8 раз с резью в конце; профилактически назначены цифран, пастушья сумка. Через год – полное удержание мочи, сухая, угол ПУС 140°. Жалоб нет.

Случай 4. Больная Ц., 37 лет, преподаватель. Удаление большой кисты придатка матки слева, технически трудное удаление. Около 3 нед в уретре был катетер. Через 2 мес произвольное выделение мочи из уретры по каплям и струйно в положении стоя и лежа, особенно при резкой смене положения тела и поднятии тяжести около 5 кг. Безуспешно длительно получала амбулаторное лечение: ФТЛ, лечебную гимнастику, инстиляции мочевого пузыря.

Длина уретры 4,5 см, емкость мочевого пузыря 300 мл, при натуживании струйное выделение мочи. Уретроцистография с цепочкой: угол ПУС – 170°. Подслизисто на 5 и 7 часов по циферблату введен Нолтрекс по 1,2 мл. Через 8 ч – учащенное мочеиспускание с резью в конце, на фоне цифрана и пастушьей сумки на третьи сутки удалось ликвидировать указанные симптомы.

Через 1,5 года – мочу удерживает, угол ПУС 160°. Сухая.

Необходимо отметить, что представленный препарат с иглой требует доработки. Длина иглы должна быть не более 140 мм, что обеспечивает свободную манипуляцию введения и контроль последнего. Кроме того, конец иглы должен быть под углом 130–140°, на что изготовитель ответил положительно.

На основании вышеизложенного можно заключить:

- метод прост и необременителен;
- выполняется в амбулаторных условиях;
- весьма экономичен (игла со шприцем стоимостью 320 грн.), что себя оправдывает;
- без осложнений и эффективен.

Упошуках звичайного й доступного методу лікування нетримання сечі в разі напруження в жінок

І.П. Куцарев, В.Я. Сидельська, І.І. Куцарева, К.Е. Савін

Наведено випадки з практики щодо ефективного лікування НСПН з хорошими віддаленими результатами.

Ключові слова: біополімери, нетримання сечі при напруженні, НСПН, Нолтрекс.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жуков И.Е., Россихин В.В. Оптимизация уретроабдоминальной sling-операции при НМПН у женщин // Актуальные проблемы урологии. – Харьков, 2001. – С. 61–64.
2. Канн Д.В. Руководство по акушерской и гинекологической урологии. – М., 1986.
3. Куцарев И.П. Простой способ фиксации шейки мочевого пузыря при НМПН у женщин // Актуальные проблемы урологии. – Харьков, 2001. – С. 64.
4. Куцарев И.П. Возможности пластики ПУС при НМПН у женщин // Врачебное сословие. – 2006. – № 7. – С. 32.
5. Горовий В.І. і соавтори. Стресове нетримання сечі у жінок. – Вінниця, 2003.
6. Урофлоуметрия / Вишневецкий Е.Л. и соавторы. – М., 2004. – С. 163–183.

Клінічний випадок антенатальної загибелі плода в термін 32 тижні вагітності на тлі часткового міхурового заносу

В.П. Лакатош, М.Г. Чистякова, С.Ст. Леуш, О.С. Загородня, О.Я. Слободяник, В.О. Ткалич, В.Г. Тихоненко, А.В. Вamuш

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ
Київський міський пологовий будинок № 7
Українська дитяча спеціалізована лікарня «ОХМАТДИТ»

У статті наведено опис клінічного випадку часткового міхурового заносу, який було діагностовано після антенатальної загибелі плода в 32 тиж гестації. Наголошено на важливості врахування можливості подібної патології в різні терміни вагітності, особливо за наявності таких ознак, як стійкий гіпертонус міометрія та потовщення плаценти за даними ультрасонографії.

Ключові слова: міхуровий занос, β -субодиниця хоріонічного гонадотропіну, антенатальна загибель плода.

Міхуровий занос – клінічна форма трофобластичної хвороби, що трапляється в одному випадку із 1000–1700 вагітностей [3, 6] та є наслідком генетичних розладів. Із інших форм трофобластичної хвороби частка міхурового заносу становить близько 80 % [2], трапляючись у 10 разів частіше в жінок віком понад 40 років [5]. Трофобластичні пухлини розвиваються в результаті малігнізації різних елементів трофобласта, тобто є безумовно асоційованими з вагітністю. Згідно із сучасною гістологічною класифікацією трофобластичних неоплазій, виділяють 2 види міхурового заносу – повний та частковий.

Повний міхуровий занос розвивається в 11–25 тиж вагітності, є диплоїдним, тобто містить хромосомний набір 46XX, проте обидві X-хромосоми мають батьківське походження [4]. Повному міхуровому заносу властива відсутність ознак зародкового та ембріонального розвитку.

Частковий міхуровий занос розвивається в терміні вагітності 9 тиж та більше. Йому притаманний триплоїдний геном та виявлення фрагментів нормальної плаценти та плода [1, 5].

Нижче наводимо клінічний випадок часткового міхурового заносу, виявленого в терміні 32 тиж вагітності під час гістологічного вивчення плаценти антенатально загиблого плода.

Вагітна 26 років, жителька м. Києва, поступила до обсерваційного відділення пологового будинку № 7 з діагнозом: вагітність I, 32 тиж, головне передлежання, II період пологів. Антенатальна загибель плода.

Згідно з анамнезом, дана вагітність перша, бажана. В умовах жіночої консультації виконано повний обсяг стандартних клінічних досліджень, відхилення в гемограмі, коагулограмі, біохімічних показниках відсутні. При огляді вагітної суміжними спеціалістами патології не виявлено. Перше ультразвукове дослідження здійснено в термін 8–9 тиж, діагностовано маткову вагітність, розміри плодового яйця та ембріона відповідали терміну гестації, наявні сонографічні ознаки загрози викидня. Лікування загрози переривання вагітності жінка отримувала амбулаторно до терміну 11 тиж. На той час через збереження стійкої загрози переривання вагітності було призначено проведення біохімічного пренатального скринінгу:

- β -субодиниця хоріонічного гонадотропіну (β -ХГЛ) у межах гестаційної норми;
- РАРР – знижений, що відповідає загрози переривання вагітності.

У 17 тиж під час повторного проведення пренатального скринінгу виявлено підвищений рівень α -фетопротеїну, нор-

мальні значення β -ХГЛ із тенденцією до зниження порівняно з 11-тижневими результатами. У термін 18 тиж вагітну консультовано в медико-генетичному центрі УДСЛ «ОХМАТДИТ», де під час проведення ультразвукового дослідження виявлено десруктивні зміни в плаценті і призначено контроль рівня β -ХГЛ у динаміці. Аналогічні висновки та рекомендації вагітна отримувала й під час повторних консультацій у 20–21 та 26 тиж. Під час цих ультразвукових досліджень не виявлено відхилень у розвиткові плода, кількості та властивостях навколоплодових вод, тонусі матки, проте зберігалася чітка тенденція до збільшення товщини плаценти від верхньої межі норми у 18 тиж до значного збільшення (55 мм) у 26 тиж. Повторне дослідження рівня β -ХГЛ вагітна не проходила за власним рішенням.

Крім загрози викидня, перебіг вагітності ускладнився анемією легкого ступеня, гострим фарингітом у 28 тиж гестації.

18.09.08 о 10:10 вагітну госпіталізовано з антенатальною загибллю плодом до обсерваційного відділення пологового будинку № 7 у потужному періоді пологів. О 10:15 народився мертвий мацерований плід чоловічої статі масою 1390 г, довжиною 40 см. За 10 хв самостійно народився послід – плацента розмірами 21x18x3 см, масою 720 г. Плацентарно-плодовий коефіцієнт – 0,52, що перевищує нормальні для даного гестаційного віку значення. Під час патологоанатомічного дослідження (протокол розтину № 256) виявлено:

1. Антенатальну асфіксію плода.
2. Мацерацію шкіри, автоліз внутрішніх органів.
3. Недоношеність.
4. Пухлину плаценти.

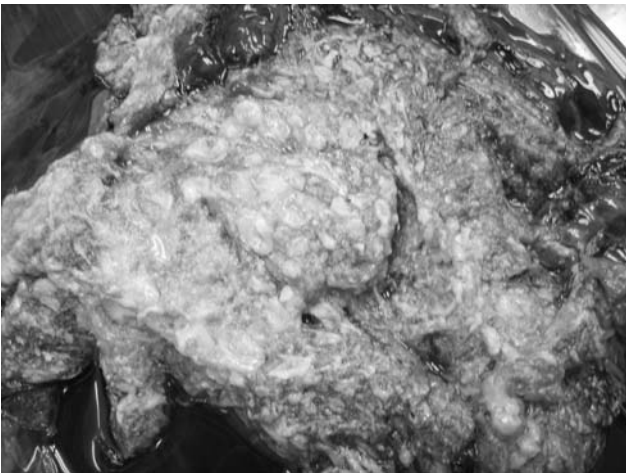
Дослідження плаценти

Розміри плаценти 21x18x3 см, товщина нерівномірна, в окремих місцях сягає 4см, плацентарний диск деформований, з численними виступаючими ділянками, поверхня нерівна. На розрізі серед пухкої тканини з білими пасами визначаються численні симетрично розташовані кісти із стінками різної товщини та щільності від напівпрозорої до щільної білої. Порожнина кіст виповнена прозорим вмістом, де-не-де – молокоподібною рідиною або каламутно-жовтою рідиною. Плодова поверхня плаценти з численними варикозно розширеними судинами, що нагадують кістозні порожнини, заповнені кров'ю, свіжими або організованими тромбами (мал. 1). Оболонки практично по всій своїй площі над плацентарним диском просякнуті кров'ю. Пуловина оболонково прикріплена з масивним крововиливом у цьому місці. На решті поверхні оболонки з бурим відтінком, тьмяні. Вартоніві драглі темно-червоного кольору, вогнища витончення пуловини.

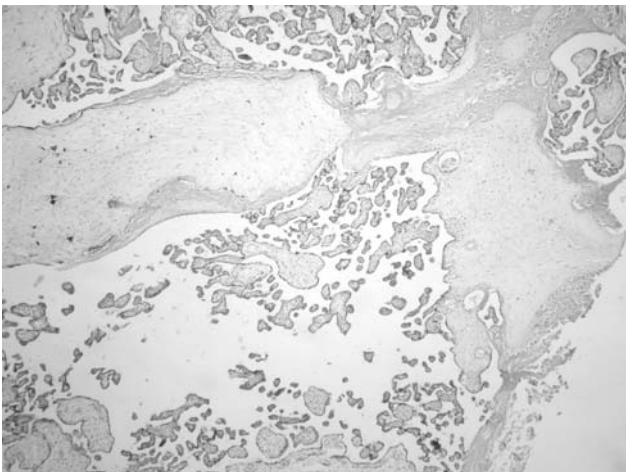
Мікроскопія

Внутрішні органи плода з ознаками незрілості. Дисциркуляторні розлади, автоліз.

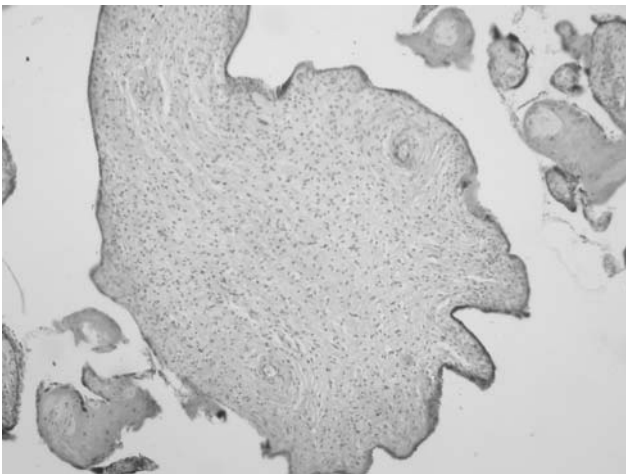
Плацента – морфологічна структура неоднорідна, на тлі ділянок типової будови, де багато судин із ущільненою строюмою, ма-



Мал. 1. Перетин плаценти із численними кістами із прозорою стінкою



Мал. 2. Гігантські ворсини із безсудинною строною, дистрофічними розладами синцитіального покриву



Мал. 3. Кистоподібно розширені судинні порожнини, у просвіті яких тромби різного ступеня давності

лою кількістю судин, розташованих переважно в центральних відділах ворсин. Virізнюються гігантські ворсини із різким набряком майже без судинної строми, лункової структури; синцитіальний покрив з дистрофічними змінами, десквамацією окремих клітин та цілих клітинних пластів, ділянки фібриноїдної дегенерації строми (мал. 2). Оболонки з дизциркуляторними розладами, виявляються гігантські кистоподібно розширені судинні порожнини, у просвіті яких тромби різного ступеня давності, стінка судин та периваскулярні простори розширені, набряклі (мал. 3).

Заключення – виражена декомпенсована плацентарна недостатність, частковий міхуровий занос, судинна мальформація.

Особливість даного випадку полягає в пізній трансформації трофобластичної тканини в міхуровий занос, що відбулася після формування плаценти, тканин та органів морфологічно нормального плода. Більша частина плаценти мала нормальну структуру, що забезпечило ріст та розвиток плода до 32 тиж гестації. З даного клінічного спостереження можна зробити висновок – під час проведення диференціальної діагностики такої ультрасонографічної ознаки, як потовщення плаценти, слід брати до уваги можливість трофобластичної пухлини та наполягати на динамічному проведенні відповідних гормональних тестів.

Клинический случай антенатальной гибели плода в срок 32 недели беременности на фоне частичного пузырного заноса

В.П. Лакатош, М.Г. Чистякова, С.Ст. Леуш, О.С. Загородняя, О.Я. Слободяник, В.О. Ткали, В.Г. Тихоненко, А.В. Вамуш

В статье описан клинический случай частичного пузырного заноса, который был диагностирован после антенатальной гибели плода в сроке гестации 32 нед. Внимание акцентировано на учитывании возможности этой патологии в разные сроки беременности, особенно при наличии таких признаков, как стойкая угроза прерывания и утолщение плаценты по данным ультрасонографии.

Ключевые слова: пузырный занос, β -субъединица хорионического гонадотропина, антенатальная гибель плода.

Clinical case of antenatal fetal death in the period of 32 weeks of pregnancy against partial hidatidiform moles

V.P. Lakatos, M.G. Chistyakova, S. St. Leush, O.S. Zagorodnyaya, O.Ya. Slobodyanik, V.O. Tkali, V.G. Tikhonenko, A.V. Vamush

A clinical case of vesicular mole diagnosed after stillbirth in 32 gestation weeks is described. The possibility of such complication during the pregnancy, especially by strong abortion hazard and ultrasound signs of placenta's hyperplasia, is emphasized.

Key words: vesicular molar, beta-human chorionic gonadotropin, stillbirth.

ЛІТЕРАТУРА

- Кузнецов В.В., Мещерякова Л.А., Козаченко В.П. Трофобластическая болезнь // www.ronc.ru/3841
- Мещерякова Л.А., Козаченко В.Г., Кузнецов В.В., Мещеряков А.Л. Современные признаки диагностики и лечения трофобластических опухолей // www.ronc.ru/library/congress/09/026.htm.
- Ои Р. Патология плаценты, плодных оболочек и пуповины // www.vsmu.ac.ru/lib/medlib/bk.6/29.htm
- A recurrent intragenic genomic duplication, other novel mutations in NLRP7 and imprinting defects in recurrent biparental hydatidiform moles/ Kou Y.C., Shao L., Peng H.N. et al. // *Reprod.* – 2008. – № 14 (1). – P. 33–40.
- Fow cytometric DNA analyses of 105 fresh hydatidiform moles, with correlations to prognosis / Sunde L., Mogensen B., Olsen S. et al. // *Anal Cell Pathol.* – 1996. – № 12 (2). – P. 99–114.
- Narayan H., Mansour P., McDougall W.W. Recurrent consecutive partial molar pregnancy // *Gynecol Oncol.* – 1992. – № 46 (1). – P. 122–127.

Статева дисфункція в жінок із наркотичною залежністю

В.В. Подольський, Т.О. Касаткіна

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

За результатами проведеного клініко-епідеміологічного дослідження визначено основні параметри сексуального здоров'я жінок фертильного віку, які споживають наркотики. Дослідження проведені в популяції жінок фертильного віку з наркотичною залежністю, які проживають у промисловому регіоні України. На підставі проведених досліджень виявлено основні порушення сексуального здоров'я і показано роль наркотичних речовин у виникненні статевої дисфункції в даного контингенту жінок.

Ключові слова: клініко-епідеміологічні дослідження, сексуальне здоров'я, статева дисфункція, промисловий регіон, наркотична залежність.

Проблема наркоманії є однією з найактуальніших у всьому світі. В Україні споживання наркотичних сполук серед молоді також зростає. Так, за даними МВС, в Україні на 2008 р. офіційно зареєстровано близько 100 тис. наркоманів, але неофіційно ця цифра в 10–12 разів більша. За останні роки в Україні значно збільшилася кількість жінок з наркотичною залежністю. Це зумовлено як зростанням даної патології, особливо серед молоді, так і низькою ефективністю лікувально-профілактичних заходів. Із факторів ризику виникнення наркоманії в жінок найбільш вагомими є соціально-економічні зміни, погіршення умов життя значної кількості населення, що призводить до порушення репродуктивного здоров'я.

Наркоманія – це тяжке захворювання, що завдає серйозної шкоди здоров'ю, – призводить до деградації особистості, інвалідизації в молодому віці. Наркотичні речовини негативно впливають на сексуальне здоров'я жінки, викликають різноманітні порушення сексуальної поведінки. Існує поширена думка про збудливу дію наркотичних речовин. Згідно з багаточисельними дослідженнями, короткочасне вживання невеликої дози наркотичних речовин викликає відчуття розкутості і підвищує сексуальну сприйнятливості, виникає неконтрольований потяг, що, так би мовити, знімає всі сексуальні заборони, призводить до небезпечних форм сексу й безладним статевим зв'язкам і як результат – зараження захворюваннями, які передаються статевим шляхом. Проте вживання великої кількості наркотиків призводить до неспроможності отримувати оргазм і втрати сексуального потягу. Героїн та інші опіоїди пригнічують сексуальні реакції в будь-якій дозі. Наркотики впливають на центри мозку, що відповідають за задоволення, яке людина отримує від звичайних радощів життя. Хімічне подразнення центрів задоволення притуплює в наркозалежного можливість відчувати фізичне задоволення від будь-чого, у тому числі від сексу. У наркозалежних формується своєрідний сексологічний синдром, який проявляється зниженням статевого потягу, появою своєрідної поведінки – спочатку необхідно вжити наркотик, а потім вступати в сексуальні відношення [2, 5, 6].

Для вивчення даної проблеми вперше в Україні були проведені клініко-епідеміологічні дослідження в жінок фертильного віку з наркотичною залежністю. Для цього нами було розроблено спеціальну програму й анкету для з'ясування виду наркотичної залежності і виявлення порушень репродуктивного, у тому числі сексуального здоров'я та ме-

ханізмів розвитку сексуальних розладів у жінок фертильного віку – мешканок промислового регіону України. За допомогою кольорового тесту Люшера було визначено стресостійкість та психофізіологічний стан жінок із наркотичною залежністю. На підставі аналізу вибору кольорів було оцінено працездатність особи, її перспективи в цьому напрямі показники тривоги, причину тривожності та інше, що дало можливість виявити основні провокуючі чинники в розвитку дезадаптації та сексуального здоров'я. Для визначення типу статевої конституції застосовували шкалу векторного визначення статевої конституції жінок (І.Л. Ботнева, 1983), за допомогою якої було визначено коефіцієнти статевої активності, генотипу та фенотипу [1].

У популяції жінок фертильного віку було виявлено 330 осіб, які вживали наркотики. Усі досліджувані жінки – мешканки Дніпровського району м. Києва. У процесі дослідження було встановлено, що деякі жінки зверталися в наркологічні лікувальні заклади м. Києва в стані наркотичної інтоксикації. Під час клініко-епідеміологічного дослідження жінки були розподілені на 3 групи: I – жінки, які зловживали кількома наркотичними речовинами – 198 (59,4%), II група – жінки з опіоїдною залежністю (метадон, морфін, героїн, трамадол та ін.) – 117 (35,1%), III група – жінки із залежністю від снодійних або седативних речовин (фенобарбітал, діазепам, феназепам та ін.) – 15 (4,5%).

Статева конституція – сукупність стійких біологічних властивостей організму, які склалися під впливом спадковості та умов розвитку у внутрішньоутробний період і ранньому дитинстві. Вона визначає індивідуальний рівень сексуальних потреб і статевої темперамент жінки. Сексуальні розлади за наявності сильної статевої конституції можуть виникнути лише під впливом сильних пошкоджувальних чинників, які довгий час впливають на різні показники забезпеченості сексуальної сфери. За наявності низьких параметрів статевої конституції навіть дуже слабкий пошкоджувальний вплив може призвести до розвитку порушення сексуальної сфери [4].

Під час визначення показників сексуального здоров'я встановлено, що в дитинстві вони розвивалися нормально: вік менархе становив у середньому $12,4 \pm 4,2$ року. Регулярні місячні встановилися протягом першого року у 239 (71,7%) жінок, а в 41 (12,3%) були в анамнезі порушення менструального циклу. Статеве життя у віці 15–18 років розпочали 74 (22,4%), у віці 18–23 роки – 175 (52,5%), у 23 роки та старше – 31 (9,3%). Займалися мастурбацією до початку статевого життя 95 (28,5%) обстежених, позитивно ставляться до нетрадиційних форм статевого акту 98 (29,4%). Перший оргазм відбувся у віці 20–25 років у 180 (54%) жінок, 36 (10,8%) жінок ніколи не відчували оргазму. Перший оргазм після початку статевого життя з'явився через 3–12 міс у 198 (59,4%). У результаті змін у свідомості сучасної жінки збільшилась її сексуальна активність, про це свідчить те, що 85 (42,5%) досліджуваних у групі із залежністю від кількох наркотичних речовин мають двох постійних статевих партнерів, а 28 (14%) – більше; у групі із залежністю від опіоїдів – 17 (13,6%) і в групі снодійних або седативних речовин – 6 (42,6%). Слід зазначити, що жінки з наркотичною за-

лежністю досить часто стають жертвами сексуального насильства у віці 16–20 років – 58 (17,4%), найчастіше це відбувалося з товаришами-наркоманами під час прийому наркотиків.

Більшість жінок не задоволені статевим життям, що може бути пов'язано зі зниженням або відсутністю статевого потягу, у результаті чого 278 (83,4%) мали нерегулярне статеве життя, статевий акт відбувався кілька разів на місяць та рідше, що вказує на пригнічувальну дію наркотичних речовин на організм жінки. Так, повністю не задоволені своїм статевим життям 84 (75,6%) жінки з опіоїдною залежністю, із залежністю від кількох наркотичних речовин – 165 (82,5%).

Жінки-наркоманки практично не знають про методи контрацепції. Основна кількість жінок не використовують презервативи і повністю відкидають можливість зараження захворюваннями, що передаються статевим шляхом. Найбільш часта причина цього – наявність постійного статевого партнера й неприємні відчуття під час використання презерватива. Із основних методів контрацепції застосовують перерваний статевий акт. Найбільша кількість жінок не вважають за потрібне відвідувати лікаря-гінеколога, оскільки відчують сором та страх, що за наявними ознаками (абсцеси, тромбофлебіт, погані вени) лікар здогадається, що жінка вживає наркотики.

Безплідність мала такі показники: із залежністю від кількох наркотичних речовин – у 71 (35,5%), із залежністю від опіоїдів – у 22 (19,8%), із залежністю від снодійних або седативних речовин – у 3 (20,1%). У 118 (35,4%) жінок із наркотичною залежністю вагітність закінчилася пологам, ускладнений перебіг вагітності був у 38 (30,4%), загроза переривання вагітності – у 66 (55,9%). Отримані дані відбивають зміни щодо сексуальної сфери життя, які відбулися за останні роки в суспільстві, достатньо змістовно відображають біологічну складову жіночої сексуальності і стан репродуктивної сфери в даній групі жінок. За результатами дослідження з'ясувалось, що в жінок із наркотичною залежністю переважає слабкий тип статевої конституції, що вказує на схильність до розвитку порушень сексуальної сфери під впливом різних психологічних чинників.

За допомогою кольорового тесту Люшера було визначено стресостійкість та психофізіологічний стан жінок із наркотичною залежністю. Тест Люшера заснований на припущенні про те, що вибір кольору відображає спрямованість на певну діяльність, настрій і найбільш стійкі риси особи. Процедура тестування включає упорядкування кольорів за ступенем їх суб'єктивного сприйняття, розглядається взаємне розташування кольорів. Досліджувана визначала найбільш

приємний колір із восьми. Характеристика кольорів включає 4 основних та 4 допоміжних кольори: синій символізує спокій, задоволеність; синьо-зелений – відчуття впевненості, наполегливості; оранжево-червоний – агресивність, збудливість; світло-жовтий – активність, експансивність. За відсутності конфлікту основні кольори повинні займати перші позиції. Додаткові кольори (фіолетовий, коричневий, чорний, сірий) символізують негативні тенденції, такі, як стрес, тривожність, засмучення, страх [3]. Результати тесту представлено в табл. 1.

За результатами дослідження з'ясовано, що всі жінки з наркотичною залежністю мають певні невротичні розлади. Найбільш сильно ця патологія виявлялася в обстежених із залежністю від кількох наркотичних речовин. У 176 (88%) жінок даної групи спостерігалася емоційна напруженість, хворі витрачали великі зусилля на стримання своїх емоцій, існує відчуття незадоволеності у зв'язку з обставинами; емоційна лабільність, підвищена нервозність, невпевненість у собі спостерігалися досить часто – у 148 (74%); ворожість до оточуючих – у 67 (33,5%), що може вказувати на труднощі адаптації в суспільстві. Для жінок із залежністю від опіоїдів також характерні відчуття неспокою, невпевненості в собі – у 86 (77,4%), емоційна лабільність – у 97 (87,3%), емоційна виснаженість – у 47 (42,3%). Досить часто спостерігалася ворожість до оточуючих – у 42 (37,8%), потреба в усамітненні, зменшенні кола обов'язків. Для більшості жінок із залежністю від снодійних або седативних речовин характерні відчуття незадоволеності, невпевненості – у 11 (73,7%), що показує труднощі адаптації до нових умов життя.

Отже, психодіагностичні дослідження дали змогу визначити низку закономірностей у характерологічних рисах жінок із наркотичною залежністю, які сприяли виникненню в них сексуальної дезадаптації і посилювали її. З'ясувалося, що основну роль у патогенезі нервових порушень відіграють перенапруження та виснаження нервових процесів унаслідок наркотичної залежності.

Цикл сексуальних реакцій людини складається з трьох фаз: потяг, збудження та оргазм. За даними міжнародної класифікації хвороб 10-го перегляду, до основних сексуальних розладів у жінок належать: ригідність (відсутність сексуального потягу та збудження), аноргазмія і вагінізм (рефлекторне судомне скорочення м'язів піхви, яке виникає під час спроби статевого контакту). Існують також відхилення стосовно статевого об'єкту – інверсії, які передбачають гомосексуальний, бісексуальний, транссексуальний напрямок [4]. Відповідно до даної класифікації порушення сексуальної сфери в жінок із наркотичною залежністю розподілилися таким чином (табл. 2).

Таблиця 1

Емоційна характеристика обстежених жінок (за результатами тесту Люшера)

Емоційна характеристика	Групи жінок із наркотичною залежністю		
	Залежність від кількох наркотичних речовин, n=198 (%)	Залежність від опіоїдів, n=117 (%)	Залежність від снодійних або седативних речовин, n=15 (%)
Відчуття незадоволеності, неспокою, невпевненості	176 (88)	86 (77,4)	11 (73,7)
Ворожість до оточуючих	67 (33,5)	42 (37,8)	-
Емоційна лабільність	148 (74)	97 (87,3)	7 (46,7)
Емоційна байдужість, виснаженість	38 (19)	47 (42,3)	4 (26,8)
Розчарування собою, зовнішнім світом	25 (12,5)	28 (25,2)	6 (40,2)
Упевненість, оптимізм, потреба в увазі	12 (6)	6 (5,4)	3 (20,1)
Позитивний емоційний стан, прагнення до самозатвердження	10 (5)	14 (12,6)	4 (26,8)

Сексуальні розлади в жінок із наркотичною залежністю

Сексуальні розлади	Залежність від опіоїдів, n=198 (%)	Залежність від кількох наркотичних речовин, n=117 (%)	Залежність від снодійних або седативних речовин, n=15 (%)
Відсутність статевого потягу та збудження	167 (83,5)	97 (87,3)	6 (40,2)
Аноргазмія	123 (61,5)	97 (87,3)	3 (20,1)
Вагінізм	17 (8,5)	6 (25,8)	-
Нетрадиційна статевая орієнтація	3 (1,5)	1 (0,9)	-

У результаті дослідження виявлено, що опіоїди діють як сексуальні депресанти – пригнічують статеве бажання практично в усіх регулярних споживачів – у 97 (87,3%): спочатку зникає статеве збудження, а потім виникає аноргазмія. Такі прояви пов'язані з виснаженням запасів дофаміну – речовини, яку використовують нервові клітини для передачі нервового імпульсу. У даній групі нетрадиційна статевая орієнтація була в 1 (0,9%) жінки – бісексуальна статевая поведінка, яка проявлялася одночасним потягом до осіб чоловічої та жіночої статі. Вагінізм виявлено в 6 (25,8%) випадках, що було пов'язано з наявністю негативного сексуального досвіду. У жінок із залежністю від кількох наркотичних речовин також спостерігалось значне зниження статевого потягу – у 167 (83,5%) та аноргазмія – у 123 (61,5%). Вагінізм виявлено в 17 (8,5%) випадках, що пов'язано з травмами сексуального характеру в дитинстві. У групі із залежністю від снодійних або седативних речовин виявлено зниження статевого потягу лише в 6 (40,2%) жінок, аноргазмію – у 3 (20,1%). У даній групі не спостерігалось випадків порушення статевої орієнтації та вагінізму.

На підставі комплексного дослідження стану сексуального здоров'я, що було проведено в рамках нашої роботи, з'ясувалось, що в жінок із наркотичною залежністю переважає слабкий тип статевої конституції, що вказує на схильність до розвитку порушення сексуальної сфери під впливом різних психологічних факторів. За результатами дослідження психофізіологічного стану жінок із наркотичною залежністю виявлено, що в усіх жінок були певні невротичні розлади. Найбільш сильно ця патологія виявлялася в обстежених із залежністю від кількох наркотичних речовин. Основну роль у патогенезі нервових порушень відіграють перенапруження та виснаження нервових процесів унаслідок наркотичної залежності. Більшість обстежених жінок мали певні порушення сексуального здоров'я, що найчастіше проявлялися розладами, пов'язаними з відсутністю статевого потягу та збудження, аноргазмією.

Отже, у жінок із наркотичною залежністю сексуальна дисфункція має вторинний характер, виникає на фоні слабкої статевої конституції, сексуально-поведінкової дезадаптації та порушення психофізіологічного стану. Наведені дані переконливо свідчать про необхідність проведення подальших досліджень у даному науковому напрямку, що дозволить вирішити багато практичних питань та дозволить не тільки ефективно лікувати цих жінок, але й покращити стан їхнього сексуального здоров'я.

Половая дисфункция у женщин с наркотической зависимостью

В.В. Подольский, Т.О. Касаткина

По результатам проведенного клинико-эпидемиологического исследования определены основные параметры сексуального здоровья женщин фертильного возраста, потребляющих наркотики. Исследования проведены в популяции женщин фертильного возраста с наркотической зависимостью, которые проживают в промышленном регионе Украины. На основании проведенных исследований выявлены основные нарушения сексуального здоровья и показана роль наркотических веществ в возникновении половой дисфункции у данного контингента женщин.

Ключевые слова: клинико-эпидемиологические исследования, сексуальное здоровье, половая дисфункция, промышленный регион, наркотическая зависимость.

Sexual dysfunction at women with drug dependence

V.V. Podolskiy, T.O. Kasatkina

As a result of carrying out of clinical-epidemiological researches key parameters of health of women fertile age which are under influence of an narcotic intoxication are determined.

Researches are carried out to populations of women fertile age which are under influence of an narcotic intoxication and live in industrial region of Ukraine. As a result of the lead researches discovered main break of parameter of sexual health and showed the role of narcotic substance in emergence of sexual disfunction in this contingent of women.

Key words: clinical-epidemiological researches, reproductive health, sexual disfunction, industrial region, an narcotic intoxication.

ЛІТЕРАТУРА

1. Герасимова Л.И., Сулонова Н.В., Максимова С.С. Системный подход к определению состояния репродуктивного здоровья женщин // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. – Т. 1, вып. 1, раздел II.
2. Поступной А.Н. История и современная ситуация: мнение экспертов-наркологов // Молодежь и наркотики / Под ред. В.А. Соболева, И.П. Руденко. – М.: Форсинг, 2000. – С. 222–254.
3. Собчик Л.Н. Метод цветовой выборки – модификация восьмицветового теста Люшера: Практическое руководство. – СПб.: Речь, 2007. – 128 с.
4. Старшенбаум Г.В. Сексуальная и семейная психотерапия. – М.: Медицина, 2008.
5. Шабалина В.В. Психология зависимого поведения: На примере поведения, связанного с употреблением наркотиков и других психоактивных веществ. – СПб.: Изд-во С.-Петербурга, ун-та, 2004.
6. Шабанов П.Д. Наркология: Практическое руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2003.

Особенности кандидозного вульвовагинита у беременных на современном этапе

А.Л. Тихомиров, С.И. Сарсания

Кафедра акушерства и гинекологии ГОУ ВПО МГМСУ, г. Москва, РФ
Фарматека. – 2009. – №9. – С. 64–70.

Обсуждается проблема кандидозного вульвовагинита (КВВ) у беременных. Представлены современные статистические данные, дана характеристика возбудителя – *Candida albicans*, рассматриваются условия возникновения и особенности течения данной инфекции во время беременности (иммунологические аспекты КВВ, влияние половых гормонов и т.д.), осложнения и последствия для плода и новорожденного. Обсуждается проблема выбора препаратов для лечения КВВ, предлагаются схемы лечения натамицином различных форм КВВ у беременных.

Ключевые слова: кандидозный вульвовагинит, *Candida albicans*, беременность, натамицин, Пимафуцин.

Одним из первых кандидозный вульвовагинит (КВВ) описал доктор Нестор Максимов в 1784 г. Однако и сегодня, спустя более 200 лет, многие вопросы остаются спорными и окончательно нерешенными: причины развития и частота КВВ у беременных, необходимость использования и выбор препарата для лечения КВВ у беременных; тактика лечения в зависимости от особенностей заболевания, возможные осложнения беременности при КВВ; риск антенатального и интранатального инфицирования плода и др.

Современные достижения молекулярной эпидемиологии, иммунологии слизистой оболочки влагалища и развитие антифунгальной терапии способствовали проведению новых исследований по этой проблеме.

По данным различных авторов, КВВ у беременных встречается в 12–60% случаев. Такой разброс данных, по-видимому, объясняется отсутствием обязательной статистики этого заболевания в ряде стран и высокой частотой самолечения даже во время беременности.

По данным российского интернет-опроса женщин, больных кандидозом, из 2108 респондентов 36,2% указали на продолжительность КВВ менее 1 года, 44,2% – от 1 до 5 лет, 19,6% – более 5 лет. Отмечено, что продолжительность заболевания положительно коррелировала с частотой обострений (Т.А. Романовская, 2004).

Данные Американской ассоциации потребителей товаров для здоровья показали, что в 2002 г. медикаментов для лечения КВВ было реализовано почти на 500 млн. долл. США, при этом половина суммы пришлось на покупку безрецептурных препаратов (J. Magrazzo, 2003).

В целом при беременности заболеваемость КВВ возрастает примерно на 10–20% (А.Ю. Сергеев и соавт., 2007). В Германии одними из наиболее часто выписываемых препаратов во время беременности являются антимикотики (V. Egen-Larre, J. Hasford, 2004).

По нашему мнению, истинная частота КВВ во время беременности действительно высока, при этом уровень заболеваемости связан со сроком гестации. По данным многочисленных исследований, первый эпизод КВВ отмечается у многих женщин именно во время беременности. Наибольшая степень колонизации отмечается в III триместре беременности и у первородящих, однако симптомы КВВ часто появляются и в I триместре (О.А. Гейро, М.М. Сафронова, З.К. Колб, О.Г. Савельева, И.А. Ефимова, Н.Н. Климко, 2003). Во время беременности происходят изменения иммунологического, гормональ-

ного статуса, повышается восприимчивость к различным инфекционным воздействиям. Нейтрофилы, макрофаги и эозинофилы фагоцитируют и убивают blastospores кандид, но имеющая место во время беременности депрессия Т-клеточного звена иммунной системы создает благоприятные условия для развития вагинального кандидоза в этот период. Кроме того, беременность сопровождается угнетением фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов (хемотаксиса, бактерицидности), что усиливает восприимчивость к инфекции. При этом нормально развивающаяся беременность не сопровождается дефицитом Т-клеток, но соотношение клеточных субпопуляций (Т-лимфоциты хелперы 1-го типа/Т-лимфоциты 2-го типа – цитотоксические) изменяется в пользу цитотоксических клеток. При этом возникает состояние временного частичного иммунодефицита, что и обеспечивает (с иммунологических позиций) вынашивание плода. Выявлены также изменения гуморального звена иммунитета: снижение уровня иммуноглобулинов класса G (IgG) в сыворотке крови беременной женщины (вследствие переноса IgG через плаценту), умеренное компенсаторное увеличение уровней IgA и IgM (P.L. Fidel et al., 2004).

Также имеет значение действие белков «зоны беременности»; в частности, хорионический гонадотропин появляется через 12 дней после оплодотворения, присутствует в большом количестве в циркулирующей крови и является сильным ингибитором пролиферативной реакции материнских лимфоцитов. Существенное иммуносупрессорное влияние оказывают собственные лимфоциты плода. Изменения в клеточном и гуморальном звеньях иммунной системы, действие белков «зоны беременности» и влияние фетальных лимфоцитов являются основными звеньями физиологической иммунной супрессии при нормально протекающей беременности [14].

При этом имеют значение и другие предрасполагающие факторы: наличие анемии, сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, аллергия (D.J. White et al., 2004), расовая принадлежность, предшествующее применение контрацептивов, беременность на фоне стимуляции овуляции или в результате экстракорпорального оплодотворения, инфекции, передающиеся половым путем, применение во время беременности антибиотиков, препаратов местного действия, содержащих йод, вагинальных форм клиндамицина и метронидазола. Антибактериальные средства выступают триггерами кандидоза на фоне существующего кандидоносительства (J. Emmerson et al., 1994) [15].

К возникновению инфекции могут предрасполагать повреждения, возникающие во время полового сношения, особенно если ему предшествовало длительное воздержание. Однако, несмотря на то что партнеры могут быть носителями одного и того же штамма возбудителя, половой путь передачи заболевания в настоящее время не считается значимым.

Характеристика возбудителей КВВ

Основным возбудителем КВВ является *Candida albicans*. Данный вид вызывает заболевание в 45–80% случаев. Грибы рода *Candida* относят к условно-патогенным аэробным микроорганизмам, лишенным половой стадии жизненного цикла и растущим преимущественно в дрожжевой фазе, т. е. размно-

жающимся почкованием. Благодаря этому свойству виды *Candida* получили свое название – дрожжевые грибы. Клетки гриба могут иметь округлую, эллипсоидную, овальную или цилиндрическую форму в дрожжевой стадии развития и ги-фоподобную форму в мицелиальной или тканевой стадии. Истинного мицелия дрожжевые грибы не образуют, но за счет соприкосновения удлинённых клеток формируются псевдо-мицелий и митоспоры (беспольные споры) грибного сообщества.

На основании данных электронной микроскопии установлено, что дрожжевая клетка (бластоспора) имеет типичное для грибов этого рода строение: многослойную клеточную стенку, цитоплазматическую мембрану, цитоплазму с включением гликогена и большого количества рибосом, центральную и несколько мелких вакуолей, крупное ядро. Имеет значение строение клеточной стенки, т. к. она активно участвует в клеточном метаболизме, содержит полисахариды, обладающие антигенными свойствами. Маннанопротеины клеточной стенки грибов *Candida* spp. играют основную роль в процессах их колонизации, адгезии и инвазии. Благодаря клеточной стенке и плотной микрокапсуле, грибы рода *Candida* защищены от воздействия лекарственных веществ, что в определенной степени может быть причиной недостаточной эффективности проводимой антимикотической терапии.

В слабкокислой среде влагалища при нормальной температуре тела человека грибы рода *Candida* получают наиболее благоприятные условия для роста и размножения. В мицелиальной фазе *Candida* прикрепляются к влагалищному эпителию. Адгезия *Candida* обусловлена их способностью расщеплять секреторный IgA и α -антитрипсин и прикрепляться к протеинам слизистых оболочек за счет гликопротеинадгезина клеточной мембраны гриба. Адгезия к эпителию является основой инвазии *C. albicans* в организм, что происходит уже в первые минуты его взаимодействия со слизистой оболочкой. Степень адгезии определяет уровень колонизации гриба, а степень инвазии – его вирулентность. *C. albicans* продуцируют эндотоксины, гемолизины, дермотоксины, пирогены, протеолитические ферменты, облегчающие адгезию грибковых клеток к ороговавшему эпителию и слизистым оболочкам. Установлено, что у разных штаммов *C. albicans* способность к продукции этих «факторов агрессии», колонизации и инвазии выражена в различной степени. Адгезия к вагинальным эпителиоцитам наиболее высока у беременных и сахарным диабетом.

Псевдомицелий обладает способностью проникать вглубь до 4–6 слоев эпителия, расстояние между ним и подслизистым слоем местами не превышает толщины 5–6 уплотненных эпителиоцитов [16]. Инвазии препятствуют усиленная десквамация эпителия и внедрение в эпителий нейтрофильных гранулоцитов, которые скапливаются вокруг клеток гриба и образуют микроабсцессы. Нейтрофилы содержат ряд фунгицидных систем: лизоцим, лактоферрин, катионные белки, систему миелопероксидазы, метаболиты кислорода, что позволяет им элиминировать элементы грибов. Макрофаги также потенциально способны к уничтожению условно-патогенных грибов. Но псевдомицелиальные и мицелиальные элементы гриба способны выделять специфические вещества (адгезины или лиганды), подавляющие прикрепление нейтрофилов к *Candida* и снижающие активность хемотаксиса лейкоцитов.

Проникновение внутрь клеток наряду с целостностью маннанопротеиновой оболочки позволяет грибам противостоять естественным факторам защиты макроорганизма и выживать на фоне неспецифической санации влагалища. На этом уровне инфекция может персистировать длительное время в связи с тем, что устанавливается динамическое равновесие между грибами, которые не могут проникнуть в более глубокие слои слизистой оболочки, и макроорганизмом, который сдерживает такую возможность, но не способен полностью

элиминировать возбудителя. Нарушение этого равновесия приводит либо к обострению заболевания, либо к выздоровлению или ремиссии. Но на современном этапе спонтанное излечение встречается относительно редко. Протеолитическая и липолитическая активность *Candida* spp. при активном КВВ выше, чем у кандидо-носителей.

В настоящее время при изучении проблемы реинфицирования некоторые исследователи отмечают, что, несмотря на наличие в кишечнике тех же штаммов *Candida*, что и во влагалище, этот источник не имеет значения в развитии реинфекции. Но по данному вопросу мнения авторов значительно различаются; подтверждений, основанных на принципах доказательной медицины, нет. Тем не менее отсутствие ректального носительства иногда бывает связано с меньшей степенью колонизации возбудителя (R. Blaschke-Hellmessen, 1998). В клинической практике нередко наблюдается снижение частоты рецидивов КВВ при устранении *Candida* в кишечнике. Определенное значение в развитии рецидивирующего КВВ имеют факторы вирулентности *Candida*, среди которых выделяют чувствительность к антимикотикам и трансформацию бластоспор *C. albicans* в гифы.

Иммунологические аспекты КВВ

По данным Р.-А. Mardh, N. Novikova et al. (2003), методы генотипирования показали, что до 86% рецидивов имеют эндогенное происхождение, связаны с иммунологическими проблемами местного и системного характера и не являются хронической инфекцией. Нарушения клеточно-опосредованного иммунитета при рецидивах КВВ получили подтверждение в работах Е.М. Corrigan et al. (1998), L.P. Carvalho et al. (2002). В ряде исследований отражены изменения, происходящие при рецидивирующем КВВ в локальном и клеточном иммунитете на уровне слизистой оболочки влагалища. С резистентностью и предрасположенностью к кандидозу слизистых оболочек коррелируют Т1- и Т2-опосредованные клеточные реакции. Реактивность Т1-типа с продукцией интерлейкина-2 (ИЛ-2) и ИЛ-12 (стимулирующих макрофаги и полиморфноядерные лимфоциты), а также IgA слизистой оболочки является доминирующей реакцией во влагалище. Она поддерживает бессимптомную колонизацию кандиды. Реактивность Т2-типа с образованием ИЛ-4–6, ИЛ-10, IgG, гистамина и простагландина E2 (ПГЕ2) преобладает в тех случаях, когда эндогенные и экзогенные факторы приводят к увеличению числа макроорганизмов *C. albicans*. Этот ответ «выключает» защитные реакции Т1-типа и запускает реакции гиперчувствительности немедленного типа. Из фазы бластоспоры *Candida* переходит в фазу гифы, и возникает инвазия эпителия.

Поскольку Т1- и Т2-реакции взаимно угнетают друг друга, становится ясной вероятная природа ослабленной защиты влагалища от *Candida*, а именно – подавление протективных реакций Т1-профиля. Это может быть обусловлено разными факторами. В частности, преобладание Т2-реакций объясняют антигенной перегрузкой при кандидной колонизации. Снижение антигенной нагрузки после проведенного этиотропного лечения приводит к восстановлению нормальной иммунореактивности.

В работе А.Л. Просовецкой (2007) отмечено, что гуморальный иммунный ответ в лимфоидной ткани, связанной со слизистыми оболочками, формирует преимущественно Т2-профиль с высоким уровнем трансформирующего фактора роста β – ТФР- β [11]. При активации Т2-типа наряду с другими цитокинами продуцируется ИЛ-5, который поддерживает пролиферацию и дифференцировку преимущественно IgA-позитивных клеток и считается цитокином, обеспечивающим защиту слизистых оболочек (А.А. Ярилин, 1999; М.И. Карсонова, Б.В. Пинегин 2003; S.E. Granger, 1992; P. Fiedel, 1996). Результаты исследования, посвященного изучению в вагинальном

экссудате ТФР-β и ИЛ-5, позволяют судить о способности лимфоидных клеток, связанных со слизистыми оболочками влагалища, развивать иммунный ответ на кандидозную инфекцию и обеспечивать защиту от нее.

Исследования активного КВВ показали высокие уровни IgE в вагинальной жидкости, повышенное содержание ПГЕ, который, как известно, оказывает угнетающее действие на опосредованную макрофагами пролиферацию лимфоцитов в ответ на антигены *Candida*. Кроме того, ПГЕ2 стимулирует герминацию *C. albicans*. Спустя 16–18 ч после появления на вагинальной слизистой оболочке антигенов *Candida* spp. отмечается усиленное образование провоспалительных цитокинов 1-го типа, а также гистамина, стимулирующего образование ПГЕ (R.G. Casanova, R.L.E. Narcio, F.J. Ortiz Ibarra, M. Beltran Zuniga, M.E. Castelazo et al.).

Соотношением реакций Т1- и Т2-профилей объясняют и различные варианты течения кандидоза. Так, манифестные формы КВВ с выраженной колонизацией (положительной микроскопией, содержанием *Candida* более 1 г 10⁴ КОЕ/мл) могут быть обусловленными снижением Т1-реакций при усилении Т2-реакций; манифестные формы со слабой колонизацией (отрицательным результатом микроскопии, содержанием *Candida* менее 1 г 10³–10⁴ КОЕ/мл) – повышением Т2- при сохранном Т1-профиле, а неманифестные формы с выраженной колонизацией – снижением реакций обоих типов.

Так называемый IgE-зависимый тип реакций на антигены *Candida* отмечен у пациентов с атонической предрасположенностью и наличием аллергических реакций в анамнезе. При таком типе реакции наблюдается интенсивный зуд (А.Ю. Сергеев и соавт., 2005).

В результате исследования ИЛ-5 и ТФР-β в содержимом заднего свода влагалища у 60 женщин с КВВ установлено, что дефицит этих цитокинов наблюдается у 76,7±5,5 и 51,7±6,5% больных соответственно (p<0,05). Их низкое содержание достоверно чаще регистрируется у женщин с обильными выделениями (p<0,05) и при увеличении длительности заболевания (p<0,05) [11].

Влияние половых гормонов на развитие кандидоза у беременных

Кроме закономерного иммунодефицитного состояния при беременности, связанного с вынашиванием наполовину чужеродного по антигенному составу плода, существует и ряд других факторов, оказывающих воздействие на развитие кандидоза у беременных. Внимание современных исследователей привлечено к влиянию половых гормонов на строение эпителия и особенностей адгезии к нему. Так, эстрогены способствуют повышенной пролиферации клеток влагалищного эпителия и увеличению содержания в них гликогена, что ведет к повышению степени колонизации лактобактериями и дрожжеподобными грибами и усилению адгезии последних. Гиперпрогестеронемия, имеющая место при нормально протекающей беременности, также стимулирует адгезию грибов к эпителию гениталий, способствуя развитию вагинального кандидоза. Гликоген, который освобождается при разрушении поверхностных клеток влагалищного эпителия, превращается в глюкозу – питательную среду для дрожжеподобных микроорганизмов.

В исследованиях взаимодействия половых гормонов и механизмов иммунологической защиты при кандидозе выявлено, что во время беременности снижаются функции лимфоцитов, эстрогены подавляют функции НК-клеток (натуральных киллеров) и нейтрофилов, а прогестерон, действуя на моноциты, угнетает бласттрансформацию лимфоцитов на антигены *Candida*, усиливает супрессорную активность Т-клеток. Доказано также, что клетки дрожжей имеют рецепторы, распознающие половые гормоны.

Диагностика КВВ

Ведущая роль в диагностике КВВ наряду с клиническими симптомами принадлежит микробиологическим методам исследования, диагностическая ценность которых достигает 95% (А.С. Анкирская, 1995). Для получения более достоверных данных наиболее целесообразно проводить микроскопию мазков вагинального отделяемого в комплексе с культуральным методом исследования.

Наиболее информативна окраска вагинальных мазков по Граму, которая позволяет выявить наличие псевдомонелии и бластоспор дрожжеподобных грибов, а также определить общее число микроорганизмов и соотношение различных морфотипов бактерий в исследуемом материале. Использование 10%-ного раствора гидроксида калия при микроскопии влажного препарата вагинального отделяемого улучшает распознавание дрожжеподобных грибов, т. к. 10% раствор гидроксида калия разрушает клеточный материал и способствует лучшей визуализации мазка.

Культуральный метод посев материала на питательную среду – позволяет определить количество, родовую и видовую принадлежность грибов, их чувствительность к антифунгальным препаратам, а также определить характер и степень микробной обсемененности другими условно-патогенными бактериями. Используется среда Сабуро, на которой культура *C. albicans* растет быстро (в течение 3 дней). Колония белого цвета имеет округлые очертания и четкие границы, выпуклую форму, блестящую и гладкую поверхность. Рост на среде учитывают через 24 ч выдержки в термостате при температуре 37 °С или через трое суток при комнатной температуре.

В последние годы применяются методы экспресс-диагностики, которые в минимально короткие сроки, с довольно высокой точностью позволяют выявить штаммы гриба при помощи готовых тест-систем с благоприятными средами для роста грибов. Использование экспресс-диагностики является весьма перспективным. Эта диагностика не требует много времени, не сложна в исполнении, однако ее результаты не позволяют судить о сопутствующей флоре.

Осложнения во время беременности и последствия для новорожденных при КВВ

Опубликованные данные, касающиеся осложнений во время беременности и неблагоприятных последствий КВВ для беременной женщины, плода и новорожденного, носят противоречивый характер.

Согласно J.M. Oliveira, et al. (1993), кандидоз влагалища у беременных не ассоциируется с преждевременными родами и недоношенностью [15]. I. Alteras и J. Argyeli в своих исследованиях указывают на низкую вероятность заражения новорожденных при прохождении через родовые пути, основываясь, в частности, на выявлении умеренного кандидоносительства во влагалище перед родами и схожей частоте выделения грибов из полости рта (и/или молочницы) у новорожденных после кесарева сечения и при естественном родоразрешении. Кроме того, после проведения санитарно-гигиенических мероприятий в роддомах отмечено существенное снижение заболеваемости новорожденных молочницей (F. Вго, 1989). Тем не менее передача *Candida spp.* новорожденным от больных вагинальным кандидозом матерей происходит в 70–85% случаев (K. Bohler et al., 1994). В работах О.А. Гейро и соавт. (2005) отмечено статистически значимое увеличение частоты обсеменения околоплодных вод грибами рода *Candida* у беременных с КВВ без соответствующего лечения, но в то же время наличие КВВ не осложняло течение беременности и родов и отрицательно не сказывалось на новорожденном.

Однако в 2007 г. Б.Н. Новиков, главный акушер-гинеколог Санкт-Петербурга, основываясь на данных литературы, отметил высокую частоту различных осложнений от невына-

шивания беременности до анте- и интранатального инфицирования плода при КВВ у беременных [4]. В.Л. Тютюнник (2003), А.Ю. Сергеева, Ю.В. Сергеева (2000) отмечают, что за последние 20 лет частота кандидоза среди доношенных новорожденных возросла с 1,9 до 15,6%, т. е. увеличилась более чем в 8 раз [7]. Согласно R. Blaschke-Hellmessen, С.Т. King et al. (1998), Герасимовой Н.М. и соавт. (2005), Колбина А.С. и соавт. (2005), беременные и родильницы с КВВ могут быть источником внутриутробного и постнатального инфицирования новорожденных.

По данным Г.А. Самсыгиной и соавт., частота инфекционно-воспалительных заболеваний, обусловленных грибами рода *Candida* у новорожденных, варьируется от 15,1 до 25,8%. Н.М. Герасимова и соавт. (2005) указывают на значительное увеличение случаев кандидоза кожи и слизистых оболочек, а среди системных форм – на увеличение удельного веса кандидоза желудочно-кишечного тракта и центральной нервной системы. Анализ источников инфицирования новорожденных грибами рода *Candida* в условиях перинатального центра показал, что с учетом чувствительности выделенных культур к полиеновым антибиотикам инфицирование младенцев происходило преимущественно материнскими штаммами *Candida* (Н.М. Герасимова и соавт., 2005, Э.Н. Ахмадеева, 2000).

В исследовании С.С. Лубяной и соавт. отмечено, что вагинальный кандидоз в несколько раз увеличивает риск самопроизвольного прерывания беременности, рождения детей с низкой массой тела, несвоевременного излития околоплодных вод, развития хориоамнионита, внутриутробного инфицирования и послеродовых воспалительных заболеваний [10]. Создается порочный круг: с одной стороны, беременность располагает к развитию вагинального кандидоза, с другой – кандидоз вызывает серьезные акушерские и перинатальные осложнения.

Чаще всего у новорожденного, прошедшего инфицированные родовые пути матери, развивается кандидоз ротовой полости с быстрым переходом в кандидоз пищевода и ЖКТ. Инфицирование грибами рода *Candida* представляет значительную опасность в период новорожденности (при недостаточной зрелости механизмов иммунной системы), а исходами кандидозного процесса могут быть формирование хронического и гранулематозного кандидоза, возникновение висцеральных форм, а также кандидозный сепсис. Работа З.С. Ходжаевой (2000) подтверждает высокий риск генерализации инфекционного процесса с переходом в кандидемии, менингит и пневмонию.

Достоверными факторами риска развития диссеминированных форм кандидоза у новорожденных являются очень низкая масса тела при рождении (<1500 г) и гестационный возраст менее 32 нед, когда частота грибковых поражений составляет 2–4,5%, а летальность – 25–50% (Г.Н. Буслаева, 2005).

По данным О.М. Кантина, Н.И. Служ, И.М. Корсунской (2007–2008), наиболее частое заражение плода происходит во время родов при прохождении через родовые пути – интранатальный путь (61,1%) [5]. Заболевание, возникшее у новорожденных в течение первых 7 дней после родов, чаще всего свидетельствует о постнатальном пути инфицирования и достигает 28,9%. В случаях врожденного кандидоза (антенатальная форма заражения, составляет 10%) грибы проникают к плоду через кровеносную и лимфатическую системы плацентарного барьера. Свидетельством того является обнаружение грибов в тканях плаценты, пуповины (при кесаревом сечении), а также наличие клинико-лабораторных признаков кандидоза у новорожденных в момент рождения (проявления молочницы во рту, сыпь на коже, в крупных складках, наличие грибов в посевах соскоба со слизистой оболочки рта, поверхности губ,

первородной смазки, с кожи больших складок и наружных половых органов).

Таким образом, беременные и родильницы с вагинальным кандидозом могут быть источником как внутриутробного, так и постнатального инфицирования новорожденных. Методы санации кандидоза у этого контингента женщин должны быть оптимизированы и являться основой профилактики заболевания новорожденных детей (Н.П. Блинов, 2000).

Лечение КВВ во время беременности

В настоящее время не вызывает сомнений необходимость лечения КВВ во время беременности при условии подтверждения диагноза [3]. По данным Н.М. Герасимовой и соавт. (2005), своевременное и адекватно проведенное лечение кандидозной инфекции у женщин во время III триместра беременности способствовало рождению у подавляющего большинства из них (89%) здоровых детей, предотвратило развитие системных и генерализованных форм кандидоза у новорожденных [6]. В отсутствие адекватной терапии инфицирование новорожденных грибами рода *Candida* от матерей происходило в 85% случаев и лишь в 15% наблюдений клинико-лабораторные признаки кандидозной инфекции отсутствовали.

Данные сравнительных исследований при беременности не выявили необходимости в продолжительных курсах лечения КВВ (О.Г. Young, D. Jewell, 2000). В то же время, по мнению Е.А. Стриженов и соавт. (2004), 44,6% всех назначений лекарственных средств у беременных женщин не включены в классификацию FDA их риск при беременности неизвестен. Особенно опасным для плода является периконцепционный период (4 нед до зачатия и 8 нед после него).

В настоящее время для терапии КВВ применяют несколько групп эффективных антимикотических средств: системные/местные азолы и полиены. Однако безопасность азоловых антимикотиков носит условный характер, т. к. даже при местном применении эти антимикотики способны всасываться в кровь (например, у здоровых женщин отмечено всасывание различных местных азоловых антимикотиков на 0,5–10% от введенной дозы). Поэтому многие из этих препаратов имеют ограничения или противопоказаны на ранних сроках беременности. При выборе местного азолового антимикотика важно убедиться в принципиальной возможности назначения препарата при беременности согласно инструкции по медицинскому применению.

Выбор эффективных полиеновых антимикотиков при КВВ ограничивается нистатином и натамицином (Пимафуцином). Нистатин абсорбируется на 2–3%, обладает токсическими свойствами и противопоказан при беременности.

При назначении даже высоких доз Пимафуцина, как местно, так и перорально, действующее вещество натамицин в крови не определяется. Это свойство дает возможность безопасно назначать Пимафуцин при КВВ, возникшем на любом сроке беременности и в период лактации. Отсутствие тератогенного действия натамицина было подтверждено в исследовании «случай–контроль» за 1980–1996 гг. при участии 60 994 беременных [13].

Пимафуцин обладает широким спектром противогрибковой активности, в т.ч. на *C. albicans* и на виды *non-albicans*. Резистентность к натамицину в клинической практике не встречается. Препарат быстро купирует симптомы заболевания (уже на 1–2-е сутки от начала его применения). Кроме того, препарат не нарушает микрофлору влагалища, совместим с другими препаратами. Пимафуцин выпускается в различных лекарственных формах: в виде кишечнорастворимых таблеток по 100 мг, влагалищных свечей (суппозиториев) по 100 мг, крема (30 г в тубике). Вагинальные суппозитории под действием тем-

пературы тела быстро растворяются, образуя пенную массу, что способствует равномерному распределению активной субстанции по родовым путям. Таблетки для перорального применения покрыты оболочкой, растворяющейся в кишечнике, что позволяет препарату оказывать свое действие и в кишечнике.

Эффективность применения препарата Пимафуцин при КВВ, по данным разных авторов, составляет 84,5–94,0% (В.Н. Прилепская, В.В. Пикуза, 1994; Н.М. Герасимова, 2005; Н.В. Орджоникидзе, 2004), а эрадикация *Candida* из кишечника достигает 100%. При этом побочные эффекты при приеме Пимафуцина практически отсутствуют.

Рекомендуемые схемы лечения

На базе нашей кафедры применяют следующие схемы терапии КВВ у беременных.

Острый КВВ беременных в отсутствие выделения *Candida* из прямой кишки:

- Пимафуцин – 1 вагинальный суппозиторий (100 мг) 1 раз на ночь в течение 6 дней.

Рецидивирующий хронический КВВ в отсутствие выделения *Candida* из прямой кишки:

- Пимафуцин – 1 вагинальный суппозиторий (100 мг) 1 раз на ночь в течение 9 дней.

Во время лечения рекомендуется воздержаться от половых контактов. При наличии баланита, болезненности до и после коитуса лечение полового партнера возможно с использованием Пимафуцина в виде крема, который наносится тонким слоем на поверхность слизистых оболочек и кожи 2–3 раза в день.

В случае выделения *Candida* из прямой кишки терапия дополняется таблетками Пимафуцина – по 1 таблетке (100 мг) 4 раза в сутки в течение 5–10 дней.

С целью профилактики инфицирования новорожденных в группе беременных с КВВ за двое суток до родов назначают Пимафуцин – 1 вагинальный суппозиторий (100 мг) 1 раз в сутки в сочетании с таблетками – по 1 таблетке (100 мг) 4 раза в сутки.

В случае выявления у женщин до беременности инфекций, передающихся половым путем (ИППП), необходима их санация с одновременной системной профилактикой возможного кандидозного поражения слизистых оболочек и кожи. При выявлении и санации ИППП у женщин во время беременности обязательно проведение адекватной превентивной противогрибковой терапии полиеновым антибиотиком Пимафуцин.

Заключение

КВВ беременных представляет собой серьезную проблему, т.к. сама беременность предрасполагает к развитию кандидозной инфекции. КВВ беременных является фактором риска прерывания беременности, инфицирования плода/новорожденного и поэтому требует лечения. При выборе препарата для лечения КВВ беременных особое значение приобретает безопасность терапии. Системные антимикотики при беременности противопоказаны. Несмотря на широкий спектр местных антимикотиков, препаратом выбора для беременных с КВВ остается натамицин (Пимафуцин). В случае выявления ИППП у женщин до беременности необходима их санация.

Особливості кандидозного вульвовагініту у вагітних на сучасному етапі

А.Л. Тихоміров, С.І. Сарсанія

Обговорюється проблема кандидозного вульвовагініту (КВВ) у вагітних. Представлені сучасні статистичні дані, подана характери-

стика збудника – *Candida albicans*, розглядаються умови виникнення та особливості перебігу даної інфекції під час вагітності (імунологічні аспекти КВВ, вплив статевих гормонів тощо), ускладнення та наслідки для плода і новонародженого. Обговорюється проблема вибору препаратів для лікування КВВ, пропонуються схеми лікування натаміцином різних форм КВВ у вагітних.

Ключові слова: кандидозний вульвовагініт, *Candida albicans*, вагітність, натаміцин, Пимафуцин.

Features of candidal vulvovaginitis at pregnant women during the present stage

A.L. Tikhomirov, S.I. Sarsaniia

The problem of candidal vulvovaginitis (CV) at pregnant women is discussed. The modern statistical data is presented, the characteristic of agent - *Candida albicans* is given, conditions of occurrence and feature of clinical course during the pregnancy (immunological aspects of CV, influence of sexual hormones etc.), complications and consequences for a fetus and the newborn are considered. The problem of choice of preparations for treatment is discussed, treatment schemes by natamycin of various forms of CV at pregnant women are offered.

Key words: candidal vulvovaginitis, *Candida albicans*, pregnancy, natamycin, Pimafucin.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тихоміров А.Л. Лечебная тактика при кандидозном вульвовагините // Гинекология. – 2007. – Т. 9, № 4.
2. Михайлов А.В., Решетько О.В., Луцевич К.А. Фармакотерапия вульвовагинального кандидоза с позиций фармакоэпидемиологии и доказательной медицины // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 34–47.
3. Xu J., Sobel J.D. Candida vulvovaginitis in pregnancy // Curr. Infect. Dis. Rep. – 2004. – V. 6. – P. 445–449.
4. Новиков Б.Н. Клиническая эффективность препарата «Пимафуцин» при вульвовагинальном кандидозе у беременных // Гинекология. – 2007. – Т. 9, № 3.
5. Кантин О.М., Сюч Н.И., Корсунская И.М. Влияние кандидоносительства беременных на заболеваемость у детей первого года жизни // Гинекология. – 2007. – Т. 9, № 5.
6. Герасимова Н.М., Кениксфест Ю.В., Кохан М.М. и соавт. Тактика врача при урогенитальном кандидозе у беременных и кандидозе кожи и слизистых у новорожденных детей (терапевтические и профилактические аспекты) // Вестник дерматологии и венерологии. – 2005. – № 3. – С. 68–73.
7. Сергеев А.Ю., Иванов О.Л., Караулов А.В. и др. Вагинальный кандидоз: этиология, эпидемиология, патогенез // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2000. – № 2. – С. 99–107.
8. Хамаганова И.В. Кандидозный вульвовагинит // Лечащий врач. – 2007. – № 3. – С. 50–53.
9. Sexually Transmitted Diseases: Treatment Guidelines, CDC 2008.
10. Лубяная С.С., Удовика Н.А., Шелыгина Л.А. Патогенетическая терапия рецидивирующего вагинального кандидоза у беременных // Репродуктивное здоровье женщины. – 2005. – № 1 (21). – С. 174–178.
11. Просовецкая А.Л. Современные особенности этиологической структуры, клинического течения, диагностики, показателей местного иммунитета и терапии больных кандидозным вульвовагинитом: Дисс. канд. мед. наук. – М., 2007.
12. Лещенко В.М. Терапия кандидоза // Вестник последипломного образования. – 2002. – № 1. – С. 51.
13. Czeizel A.E., Zoltan Kazy, Vargha P. Foundation for the Community Control of Hereditary Diseases // Reproductive Toxicology. – 2003. – № 17 (4). – P. 387–391.
14. Мирзабалаева А.К. Кандидозный вульвовагинит у беременных женщин: современные подходы к лечению // Гинекология. – 2005. – Т. 7, № 4.
15. de Oliveira J.M., Cruz A.S., Fonseca A.F., et al. Prevalence of *Candida albicans* in vaginal fluid of asymptomatic Portuguese women // J. Reprod. Med. – 1993. – V. 1. – P. 41–42.
16. Corrigan E.M., Clancy R.L., Dunkley M.L. et al. Cellular immunity in recurrent vulvovaginal candidiasis // Clin. Exp. Immunol. – 1998. – V. 111 (3). – P. 574–578.
17. Sobel J.D., Zervos M., Reed B.D. et al. Fluconazole susceptibility of vaginal isolates obtained from women with complicated *Cand. vaginitis*: clinical implications // Antimicrob. Agents Chemother. – 2003. – V. 47 (1). – P. 34–38.
18. Young G.L., Jewell D. Topical treatment for vaginal candidiasis (thrush) in pregnancy. Cochrane Review, Issue 3, 2005. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

Порівняльний аналіз випадків масивних акушерських кровотеч з наслідками материнської смертності та одужанням породілей

О.В. Голяновський

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

У статті наведено результати порівняльного аналізу випадків масивних акушерських кровотеч з наслідками материнської смертності та одужанням породілей. Установлено достовірно більшу кількість гістеректомій, релaparотомій, декомпенсованого геморагічного шоку, а також масивної інтраопераційної крововтрати в групі породілей з наслідком материнської смертності. Доведено переваги органозберігаючого методу хірургічного гемостазу з перев'язкою магістральних судин матки. Запропоновані зміни до існуючого клінічного протоколу з акушерських кровотеч.

Ключові слова: масивні акушерські кровотечі, хірургічний гемостаз, перев'язування магістральних судин матки, екстирпація матки.

Масивні акушерські кровотечі (МАК) у пологах та в післяпологовий період, особливо під час та після операції кесарева розтину, до сьогодняшнього дня залишаються однією з провідних причин материнської захворюваності та смертності (становлять до 30% у структурі причин материнських утрат). Це зумовлено масивністю і раптовістю їх виникнення. У кожній другій-третьій такій породіллі видаляється матка [1, 2, 4, 7]. Тенденція до збільшення частоти абдомінального розродження шляхом операції кесарева розтину дозволила знизити частоту перинатальних ускладнень і смертності новонароджених, але це не сприяло зменшенню кількості післяопераційних ускладнень, пов'язаних з проведенням цієї операції.

У більшості випадків МАК призводять до розвитку геморагічного шоку та синдрому ДВЗ (дисемінованого внутрішньосудинного згортання). За розвитку акушерської крововтрати, що перевищує 1,5% маси тіла, у більшості випадків необхідне хірургічне спинення кровотечі [5].

За даними Ю.П. Вдовиченко та співавторів [2], у разі розвитку МАК відзначено високу частоту релaparотомій із загрозою для життя жінки, а в післяопераційний період виникла необхідність проведення довготривалих реабілітаційних заходів.

Враховуючи невелику загальну кількість МАК, труднощі в проведенні рандомізованих клінічних досліджень з цієї проблеми та зважаючи на складність прогнозування розвитку акушерських кровотеч, необхідно аналізувати кожний такий випадок з метою розробки найбільш оптимального алгоритму дій. У цьому контексті проведення порівняльного аналізу випадків МАК, що закінчилися одужанням породілей, та випадків материнської смертності від МАК має першочергове значення. Можливість виявити системні недоліки та помилки надання медичної допомоги в цих випадках дає можливість лікарям у подальшому уникати розвитку ускладнень під час конкретних ситуацій розвитку МАК, прогнозувати та попереджувати їх виникнення.

Мета дослідження – вивчення найбільш тяжких випадків МАК, що призвели до материнської смертності, та порівняння їх з наданням допомоги в разі одужання по-

роділей для встановлення типових ускладнень і недоліків з подальшою можливістю їх прогнозування та попередження.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено порівняльний аналіз медичної документації 57 випадків МАК (I група), що закінчилися материнською смертністю, які відбулися протягом 2006–2008 рр. у родопомічних стаціонарах України і визнані експертами МОЗ України як ті, що можна було попередити, та 27 тяжких випадків МАК (II група), які закінчилися одужанням породілей у родопомічних стаціонарах м. Києва за той же період.

Досліджувані групи були подібні за віком, соматичним та гінекологічним анамнезом. З огляду на досить значну різницю кількісного складу груп, аналізували не абсолютні, а відносні величини основних показників та обробляли їх методами варіаційної статистики.

Вік жінок коливався від 17 до 41 року. Більшість жінок обох груп (85%) були у віковій категорії від 26 до 40 років. Середній вік у I групі становив (27,3±2,1) року, а в II – (30,5±3,3) року ($p>0,05$). В обох групах найчастішою була В(III) група крові з позитивним резус-фактором (відповідно 45,5% і 44,3%; $p>0,05$). Понад 40% жінок обох груп мали 2 і більше пологів. Крім того, майже 50% породілей обох груп в анамнезі мали 2 і більше абортів (самовільні або артифіційні), а також під час акушерського обстеження перед розродженням мали великий плід, багатоводдя або багатоплідну вагітність.

Ступінь тяжкості геморагічного шоку за даними медичної документації (клінічні дані, об'єм крововтрати, лабораторні показники) визначали за класифікацією Л.П. Чепко-го та співавторів, яка наведена в протоколах надання акушерсько-гінекологічної допомоги (наказ МОЗ України № 676) [5].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили на персональному комп'ютері за допомогою офісних програм «Microsoft Excel» із використанням основних статистичних методів розрахунку. Достовірність різниці середніх значень визначали з обчисленням t-критерія Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Передчасні пологи відбулись у 21 випадку в I групі та в 9 випадках у II групі, в основному на тлі передчасного відшарування нормально розташованої плаценти (18 випадків – 31,6% та 7 випадків – 26%; $p>0,05$). При цьому анте- та інтранатальна загибель плода спостерігалася в 33% усіх випадків. В обох групах розвиток МАК спостерігали майже в 3 рази частіше під час або після оперативного розродження (відповідно 70,2% та 74,1%; $p>0,05$).

У I групі 77,2% (44 випадки) МАК ускладнилися розвитком геморагічного шоку III–IV ступеня тяжкості та коагулопатичними порушеннями. У II групі частіше спостерігали розвиток геморагічного шоку II ступеня тяжкості

(61,5% випадків; $p < 0,05$), враховуючи більш швидке та якісне проведення хірургічного гемостазу та інфузійно-трансфузійної терапії (ІТТ). Тобто на етапі виникнення акушерської кровотечі в II групі мінімізували можливий розвиток ускладнень, спиняли прогресування кровотечі та попереджували масивну післяпологову кровотечу.

Основною причиною розвитку МАК у I групі були атонія та гіпотонія матки – 40 (70,2%) випадків – на тлі геморагічного шоку III–IV ступеня тяжкості і ДВЗ-синдрому – 23 (40,35%) випадки. У цій групі також досить частою причиною кровотечі була патологія плацентації – 16 (28,1%) випадків, ускладнених маткою Кувелера (7 випадків, 12,3%) з розвитком геморагічного шоку IV ступеня тяжкості. Травматичні ускладнення з боку матері (розриви матки, глибокі розриви піхви, розриви шийки матки III ступеня) спостерігали в 7 (12,3%) випадках зі швидким розвитком геморагічного шоку IV ступеня тяжкості, що було пов'язано з ятрогенними причинами в процесі надання медичної допомоги в пологах на тлі великого плода, дистонії плечиків, багатоплідної вагітності та багатоводдя.

У I групі в переважній більшості випадків – 35 (61,4%) – основним хірургічним методом спинення МАК була гістеректомія. У 9 випадках (15,8%) з метою хірургічного гемостазу коагулопатичної кровотечі на тлі ДВЗ-синдрому було виконано перев'язування внутрішніх клубових артерій. Послідовну деваскуляризацію матки з перев'язуванням магістральних судин у цій групі не було виконано в жодному випадку. Накладання лігатур на гіпогастральні артерії проводили виключно після екстирпації матки.

Значну кількість релапаротомій у I групі – 20 (35,1%) – можна пояснити недоліками техніки проведення хірургічного гемостазу та виконання гістеректомії. У 7 (12,3%) випадках МАК релапаротомії проведені 2 і більше разів, але ці втручання не призвели до кінцевого гемостазу, навіть за накладання лігатур на внутрішні клубові артерії в 3 випадках (під час патолого-анатомічного розтину були виявлені великі заочеревинні гематоми), що вказує на недоліки техніки виконання даного виду хірургічного гемостазу.

У II групі основною причиною виникнення післяпологових кровотеч також були гіпотонія та атонія матки –

19 (70,4%) випадків; $p > 0,05$. Особливо життєво небезпечні МАК спостерігали на тлі патології плацентації (pl. increta/percreta) – 7 (25,9%) випадків, які закінчилися гістеректомією з накладанням лігатур на гіпогастральні артерії. При цьому для зменшення інтраопераційної крововтрати спочатку були перев'язані внутрішні клубові артерії, а потім на знекровленій матці проведена гістеректомія без додатків матки.

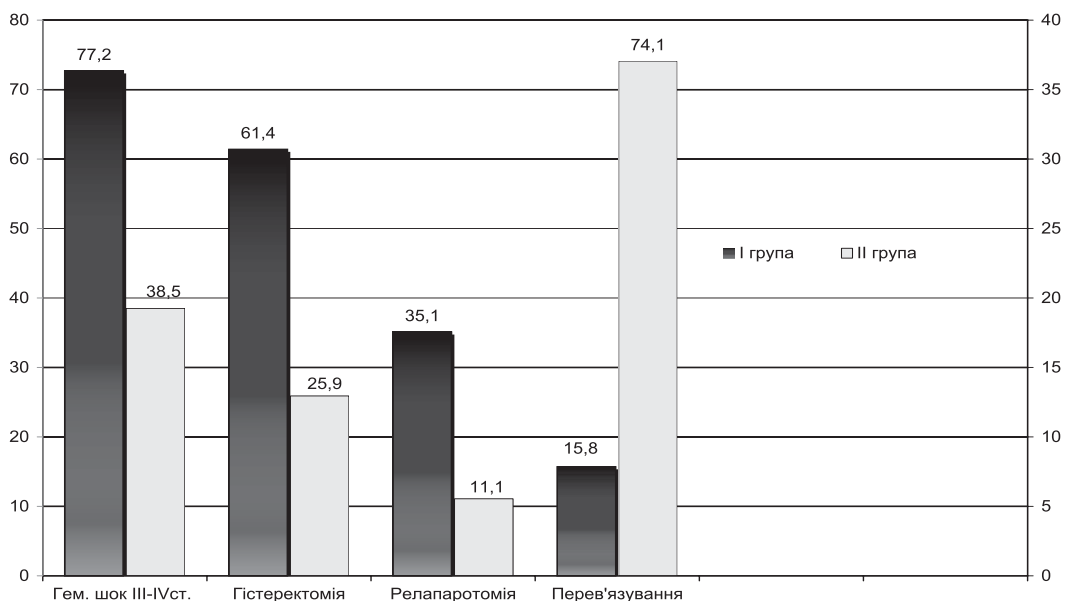
В інших 20 випадках (74,1%; $p < 0,01$) втручання були виконані за органозберігаючою методикою з послідовною деваскуляризацією матки та з перев'язуванням внутрішніх клубових артерій та яєчникових судин. У II групі в 3 випадках (11,1%), що в 3 рази менше, ніж у I групі, проведено релапаротомію після попереднього кесарева розтину внаслідок атонічної кровотечі в ранній післяопераційний період та розвитку геморагічного шоку III ступеня тяжкості.

Також необхідно зазначити значно більшу інтраопераційну крововтрату в I групі, що було пов'язано з проведенням гістеректомії без попередньої деваскуляризації матки. Середня інтраопераційна крововтрата в I групі становила 927 ± 75 мл проти 335 ± 40 мл у II групі ($p < 0,01$), що підтверджує необхідність та ефективність попереднього перев'язування магістральних судин матки.

На мал. 1 наведено дані про ускладнення МАК та застосування різних методів хірургічного гемостазу в групах.

Як видно з мал. 1, у I групі достовірно частіше спостерігали розвиток геморагічного шоку III–IV ступеня тяжкості, а основним методом хірургічного гемостазу була гістеректомія з наступним проведенням релапаротомії ($p < 0,05$). На відміну від I групи, у II групі з метою спинення масивної кровотечі виконували перев'язування магістральних судин матки за органозберігаючою методикою, що зменшувало інтраопераційну крововтрату, давало можливість уникнути гістеректомії, зменшити кількість релапаротомій.

На підставі проведеного порівняльного аналізу надання медичної допомоги в разі виникнення МАК виявлені деякі загальні недоліки в групі жінок з наслідком материнської смертності як на догоспітальному етапі, так і в умовах акушерських стаціонарів.



Мал. 1. Ускладнення МАК та методи хірургічного гемостазу (%)

Недооцінка ступеня прогнозованого перинатального та материнського ризику під час спостереження вагітних на амбулаторному рівні та інформування жінок щодо можливих ускладнень, особливо відносно акушерських кровотеч. Багато вагітних та роділей були доставлені в акушерський стаціонар у тяжкому стані з ознаками геморагічного шоку III ступеня тяжкості.

У деяких випадках зафіксована пізня діагностика передчасного відшарування плаценти, не зважаючи на клінічні симптоми тяжкого ускладнення (очікування ультразвукового підтвердження цього діагнозу).

Затримка в часі щодо проведення хірургічного гемостазу, який не завжди був у повному об'ємі, навіть після кількох проведених релапаротомій на тлі розвитку синдрому ДВЗ (надпихова ампутація матки, екстирпація матки), що призводило до синдрому поліорганної недостатності.

Перев'язування внутрішніх клубових артерій проведено лише в 9 випадках у I групі, хоча випадків з показаннями до проведення цієї операції було значно більше, особливо під час релапаротомій.

У деяких випадках об'єм інтраопераційної крововтрати під час проведення екстирпації матки сягав 2000 мл. Доцільніше було б спочатку провести перев'язування магістральних судин, а потім виконувати гістеректомію, що значно зменшило б об'єм інтраопераційної крововтрати.

Проведення ІТТ у багатьох випадках запізнилі в часі, а також якісно і кількісно недостатнє. Темп ІТТ замалий, а час відновлення ОЦК відставав від швидкості крововтрати та наростання симптомів геморагічного шоку.

Недостатнє застосування антифібринолітичних препаратів у клінічних випадках розвитку коагулопатичних кровотеч на тлі ДВЗ-синдрому.

ВИСНОВКИ

Проведений порівняльний аналіз підтвердив необхідність виконання своєчасного хірургічного гемостазу МАК з перев'язуванням магістральних судин матки та проведення адекватної ІТТ, що достовірно зменшує кількість гістеректомій, релапаротомій та випадків декомпенсованого геморагічного шоку. Підготовку до можливого проведення хірургічного гемостазу необхідно розпочати за крововтрати, що становить 1% маси тіла породіллі.

Доведено переваги органозберігаючих методів спинення МАК у II групі як з огляду на зменшення об'єму інтраопераційної крововтрати та проявів тяжкого геморагічного шоку, так і враховуючи збереження репродуктивного органа.

Проведене дослідження та результати наших попередніх робіт [3, 4] дозволили запропонувати внесення змін до існуючого наказу МОЗ України № 676 у розділі післяпологових кровотеч [3] – мал. 2 (запропоновані зміни виділені сірим).

Проведення подальших досліджень та створення комплексного підходу щодо прогнозування, профілактики та лікування МАК з поетапною деваскуляризацією матки, удосконаленням існуючих програм ІТТ, із застосуванням найбільш ефективних медикаментів, необхідних для спинення кровотечі, дозволить суттєво зменшити кількість випадків материнської захворюваності та смертності від цієї тяжкої акушерської патології.



Мал. 2. Комплексний алгоритм дій у разі розвитку післяпологової кровотечі

Сравнительный анализ случаев массивных акушерских кровотечений с исходами материнской смертности и выздоровлением родильниц
О.В. Голяновский

В статье представлены результаты сравнительного анализа случаев массивных акушерских кровотечений с исходами материнской смертности и выздоровлением родильниц. Установлено достоверно большее число гистерэктомий, релaparотомий, декомпенсированного геморрагического шока и массивной интраоперационной кровопотери в группе родильниц с исходом материнской смертности. Доказаны преимущества органосохраняющего метода хирургического гемостаза с перевязкой магистральных сосудов матки. Предложены изменения к существующему клиническому протоколу по акушерским кровотечениям.

Ключевые слова: массивные акушерские кровотечения, хирургический гемостаз, перевязывание магистральных сосудов матки, экстирпация матки.

Massive postpartum hemorrhage with different outcomes: maternal mortality and puerperant's recovery (comparative study)
O. Golyanovskyy

The cases of massive postpartum hemorrhage with different outcomes: maternal mortality and puerperant's recovery were compared and analysed. The hysterectomy, relaparotomy, decompensated hemorrhage and intraoperative blood loss were determined more quantity in the group with maternal mortality outcome. The organ-

saving method of surgical hemostasis with racking of main uterus vessels were evaluated as more effectiveness than traditional hysterectomy. The changes of national clinical protocol on obstetrical bleedings were proposed.

Key words: massive obstetrical bleedings, a surgical hemostasis, bandaging of the main vessels of a uterus, xterpation of uterus.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бакшеев М.С. Маткові кровотечі в акушерстві. – К.: Здоров'я, 1966. – 342 с.
2. Вдовиченко Ю. П. Актуальні аспекти реабілітації жінок після масивних акушерських кровотеч / Ю.П. Вдовиченко, П.М. Баскаков, О.В. Горбунова // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2003. – № 6. – С. 87–90.
3. Голяновський О.В. Ефективність різних методів хірургічного гемостаза в разі розвитку масивних акушерських кровотеч // Здоровье женщины. – 2009. – № 1. – С. 76–80.
4. Камінський В.В., Голяновський О.В. Масивні акушерські кровотечі: диференційований підхід до хірургічного гемостаза // Здоровье женщины. – 2009. – № 3. – С. 27–30.
5. Наказ № 676 МОЗ України від 31.12.2004 р. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги». – К., 185 с.
6. Цілі розвитку тисячоліття. Україна. – К., 2003. – 28 с.
8. Condous G.S., Arulkumaran S. Medical and conservative surgical management of postpartum hemorrhage // J. Obst. Gynecol. Can. – 2003. – Vol. 25, № 11. – P. 549–554.
8. O'Leary JA. Uterine artery ligation in the control of postcesarean hemorrhage // J.Reprod. Med. – 1995. – Vol. 40. – P. 189–193.
9. Sapmaz E., Celik H., Altungul A. Bilateral ascending uterine artery ligation vs. tourniquet use for hemostasis in cesarean myomectomy: a comparison // J. Reprod. Med. – 2003. – Vol. 48, № 12. – P. 950–954.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

МЫСЛИ О ВОЗРАСТЕ ВЛИЯЮТ НА СКОРОСТЬ СТАРЕНИЯ

По словам ученых из университета Пердью, возраст человека зависит от субъективного ощущения прожитых лет.

"Возраст, конечно, имеет значение, но ваше отношение также отражается на процессе старения", - утверждает Маркус Х. Шафер, доктор геронтологии. - "Если вы ощущаете себя старше собственного возраста, то испытаете множество недостатков, связанных со старением".

Исследование сосредоточилось на том, как субъективный возраст, вопреки биологическому, влияет на

познавательные способности человека. Они изучили данные по 500 добровольцам в возрасте 55-74 лет в США. Опрос, проведенный еще в 1995 году, показал, что многие ощущали себя в среднем на 12 лет моложе.

"Мы выяснили, что люди, ощущающие себя моложе, будут больше уверены в своих умственных способностях спустя десять лет", - говорит Шафер.

Ученые убеждены в том, что счастье и здоровье влияют на интеллект, а ум, в свою очередь, оказывает воздействие на здоровье. Однако исследование име-

ет отрицательный аспект. Все люди хотят чувствовать себя молодыми, а неизбежное старение приводит к разочарованию и утрате веры в свои способности.

"Изучение новых технологий является одним способом для поддержания умственных способностей", - считают авторы исследования.

Другие исследования показали, что женщины являются более подверженными возрастным стереотипам, что связано с акцентами физической привлекательности среди молодых людей.

Physorg

Стимуляция функции лактации у родильниц в условиях энергодефицита

О.В. Грищенко, И.В. Лахно, И.И. Ступак, А.А. Мащенко*

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Городской клинический родильный дом с неонатологическим стационаром, г. Харьков*

Изучена эффективность коррекции гипогалактии с помощью препарата Йодомарин у пациенток с преэклампсией, досрочно родоразрешенных абдоминальным путем. У этих пациенток отмечался энергодефицит на фоне митохондриальной дисфункции. Абдоминальное родоразрешение приводило к замедленному восстановлению процессов метаболического гомеостаза в пуэрперии, что негативно влияло на реализацию функции лактации. Назначение препарата Йодомарин приводило к восстановлению энергетического баланса организма, нормализации продукции и качественного состава материнского молока.

Ключевые слова: преэклампсия, митохондриальная дисфункция, энергодефицит, гипогалактия, Йодомарин.

Проблема патологического течения беременности экстраполирует свое влияние на пуэрперию посредством ухудшения процессов гомеостаза, направленных на реализацию программы грудного вскармливания. Преэклампсия (ПЭ) является одним из самых грозных осложнений процесса гестации. Метаболическая дезадаптация, возникающая на фоне ПЭ, является следствием оксидативного стресса, эндотелиальной дисфункции, тромбофилии и проявляется вторичной митохондриальной дисфункцией. Длительное течение ПЭ сопровождается синдромом полиорганной недостаточности и по клинико-лабораторным проявлениям соответствует синдрому системного воспалительного ответа организма. Экстренное абдоминальное родоразрешение в подобной ситуации, зачастую преследующее цель спасения жизни матери и внутриутробного плода, увеличивает нагрузку на систему энергообеспечения. Генераторами энергетического запаса организма являются митохондрии, которые накапливают внутриклеточную энергию в виде АТФ, окисляют жирные кислоты, деградируют пируват и ацетил-СоА в цикле трикарбоновых кислот (Кребса). В митохондриях протекают процессы окислительного фосфорилирования и обновления в дыхательной цепи.

Митохондриальная дисфункция включает следующие механизмы: 1) дисфункция пируват-дегидрогеназного комплекса, дефицит компонентов которого приводит к снижению образования ацетил-СоА, поступающего в цикл трикарбоновых кислот; 2) угнетение митохондриальных ферментов в цикле трикарбоновых кислот или в цепи транспорта кислорода активными его формами; 3) активация ядерного энзима – поли-АДФ-рибосилполимеразы, вызывающего истощение никотинамиддинуклеотида; 4) разобщение окисления и фосфорилирования вследствие нарушения протонного градиента на внутренних мембранах митохондрий [8]. Наличие энергодефицита у родильниц с ПЭ является неоспоримым фактом. Среди путей коррекции энергодефицита патогенетически обоснованным и перспективным является применение препаратов йода.

Как известно, щитовидная железа является одним из основных звеньев регуляции энергетического баланса. Гормоны щитовидной железы контролируют синтез белка, деление и рост клеток, стимулируют синтез ядерной РНК, активируют тканевое дыхание и дифференциацию тканей [1–3,

7, 9, 10]. Основная причина патологии щитовидной железы – дефицит йода, который является главным структурным компонентом тиреоидных гормонов. Щитовидная железа регулирует лактопоэз и лактогенез благодаря тому, что тироксин является синергистом пролактина.

В Украине проведен целый ряд исследований, посвященных выявлению йоддефицитных состояний у беременных и кормящих матерей [4–6]. Установлено, что в промышленных восточных регионах величина йодурии у беременных и родильниц соответствует умеренному дефициту йода по классификации ВОЗ [1, 4–7]. Даже при физиологическом течении беременности и родов для становления полноценной лактации необходимо 150–180 мкг микроэлемента в сутки. Установлено, что потеря йода с грудным молоком в первые месяцы после родов составляет от 75 до 200 мкг в сутки. Таким образом, необходимое количество йода для организма родильницы составляет 225–350 мкг в сутки [5, 10].

Вызывает практический интерес возможность использования препаратов йода для нормализации метаболического гомеостаза в пуэрперии.

Целью работы было изучение влияния использования йодида калия (препарат Йодомарин) на состояние энергетического потенциала, функции лактации и состав грудного молока у родильниц с ПЭ после досрочного абдоминального родоразрешения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами обследованы 92 родильницы, 30 из которых были после физиологических родов и составили группу контроля. Ко II группе (сравнения) были отнесены 32 родильницы с ПЭ, родоразрешенных досрочно в сроках 30–36 нед абдоминальным путем, которым назначали традиционную терапию: инфузионную, антибактериальную, антикоагулянтную, анальгетическую и гипотензивную по показаниям. В III (основной) группе 30 родильниц с ПЭ после кесарева сечения в сроках 30–36 нед дополнительно назначали Йодомарин по 1 таблетке (200 мкг) 2 раза в сутки с 3-х суток послеоперационного периода. Кроме того, они получали Йодомарин на протяжении не менее 2 нед до родоразрешения.

Для оценки функции митохондрий и метаболического ответа организма родильниц определяли соотношение концентраций лактата и пирувата – лактат-пируватный индекс, активность аланиновой (АЛАТ) и аспарагиновой трансминазы (АсАТ) и концентрацию фермента α -гидроксibuтират-дегидрогеназы (α -ГБДГ) в единицах кинетическим методом с помощью реактивов «Human» на полуавтоматическом биохимическом анализаторе РА:50 «Bayer Diagnostics». Актуальный расход энергии (АРЭ) определяли методом непрямой калориметрии по потреблению кислорода (VO_2).

Проводили изучение начала лактации, определяли количество грудного молока путем контрольного взвешивания новорожденных до и после кормления. Качество материнского молока оценивали по следующим показателям: содержание жира, белка, лактозы, сухого вещества, протеина и точка замерзания. Химический состав молока и точку замерзания определяли по ISO 9001:2000 на приборе «Bentley-150».

Статистическая обработка результатов работы проведена с помощью пакета программ «Excel», адаптированных для медико-биологических исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенных исследований были установлены значительные различия показателей энергетического потенциала и функции митохондрий в 1-е сутки послеродового периода у пациенток всех клинических групп (табл. 1). Значения лактат/пируватного индекса у родильниц с ПЭ указывали на наличие метаболического ацидоза, возникавшего на фоне острого воспалительного ответа организма и энергодефицита. Показатели α-ГБДГ у родильниц II и III клинических групп в 1-е сутки были значительно увеличены по сравнению с контрольными значениями. Это указывало на деструкцию мембран митохондрий под влиянием гипоксической атаки и нарушение энергообразования. Маркеры цитолитического синдрома АсАТ и АлАТ в основной и группе сравнения также были значительно повышены по сравнению с показателями в контрольной группе. Это было связано с поражением паренхиматозных органов и нарушениями метаболизма на клеточном уровне. Значение АРЭ указывало на неэффективность работы энергообразующих систем, связанную с преобладанием анаэробного гликолиза у родильниц с ПЭ.

В динамике наблюдения обращали на себя внимание более быстрые темпы восстановления энергетического гомеостаза в основной группе. Индекс пируват/лактат уже к концу 2-х суток составлял в III группе 8,3±0,4 и не отличался от значений в контрольной группе. При этом во II группе тканевой ацидоз по данным индекса пируват/лактат сохранялся до 4 сут послеоперационного периода. Основной маркер митохондриальной дисфункции – концентрация α-ГБДГ нормализовалась у родильниц в III группе на 3-и сутки послеоперационного периода, а во II группе – только к 7-му дню после родоразрешения. Уровень АсАТ и АлАТ снизился до контрольных значений в III группе к 5-м суткам, а во II группе был повышен и на 10-е сутки после кесарева сечения. Динамика АРЭ отражала восстановление энергетического баланса организма: у родильниц III группы это произошло на 5-е сутки послеоперационного периода, чего не выявлено в группе сравнения. По-видимому, использование препарата Йодомарин было оправдано патогенетически и позволило нивелировать системные изменения энергетического статуса у родильниц с ПЭ.

При изучении функции лактации были установлены замедленные темпы появления молока во II группе. В контрольной и основной группах начало лактации было отмечено через 2,2±0,2 и 3,1±0,5 сут соответственно, а во II группе – через 4,8±0,6 сут. Количество молока в контрольной и III группах на 5-е сутки составило 760±20 мл и 715±15 мл за сутки. Объем лактации в группе сравнения составлял всего 90±5 мл за сутки. Качественный состав молока у обследованных пациенток даже на 10-е сутки после родов значительно отличался (табл. 2). Во II группе основной состав нутриентов молока был уменьшен, что снижало точку замерзания. У пациенток III группы содержание белковых, липидных и углеводных компонентов было практически таким же, как в контрольной группе. Таким образом, использование препарата Йодомарин у пациенток с ПЭ приводило к оптимизации метаболических процессов, что обеспечивало близкое к физиологическим условиям становление функции лактации и улучшало состав грудного молока.

ПЭ является неблагоприятным фоном для обеспечения грудного вскармливания, что обусловлено метаболической дезадаптацией организма женщины. Досрочное

Таблица 1
Маркеры метаболического ответа и функции митохондрий у обследованных родильниц

Показатели, ед. изм.	I группа	II группа	III группа
Индекс лактат/пируват, ЕД	8,2±0,3	16,8±1,4*	17,1±1,8*
α-ГБДГ, ЕД	162,3±9,6	196±9,2*	195±8,6*
АсАТ, ЕД	34,3±3,8	62,3±5,6*	60,6±4,4*
АлАТ, ЕД	22,3±3,1	46,8±3,7*	49,4±5,2*
АРЭ, ккал/сут	1986±106*	2692±164*	2714±198*

Примечание: * – различия значимы по сравнению с контрольной группой (p<0,05).

Таблица 2
Химический состав грудного молока у обследованных родильниц

Показатели (%)	I группа	II группа	III группа
Жир	3,8±0,3	2,2±0,2*	3,7±0,3
Белок	2,6±0,2	1,2±0,1*	2,6±0,2
Лактоза	7,4±0,5	4,9±0,4*	7,2±0,5
Сухое вещество	13,1±1,1	8,1±0,3*	12,9±0,9
Протеин	3,0±0,2	1,8±0,1*	3,0±0,2
Точка замерзания (° C)	0,78±0,1	0,6±0,1*	0,78±0,1

Примечание: * – различия значимы по сравнению с контрольной группой (p<0,05).

абдоминальное родоразрешение приводит к замедленному восстановлению процессов метаболического гомеостаза в пuerперии, что негативно влияет на реализацию функции лактации. Назначение препарата Йодомарин у пациенток с ПЭ нормализовало процессы энергообеспечения, ликвидировало последствия гипоксического повреждения, что обеспечивало полноценную реализацию процесса лактации.

ВЫВОДЫ

1. У родильниц с ПЭ, родоразрешенных досрочно абдоминальным путем, отмечаются явления метаболической дезадаптации организма, проявляющиеся энергодефицитом на фоне снижения окислительно-восстановительного потенциала митохондрий.
2. Ухудшение процессов энергообеспечения у родильниц с ПЭ после абдоминального родоразрешения сопровождается гипогалактией.
3. Назначение препарата Йодомарин родильницам с ПЭ приводит к восстановлению энергетического баланса организма и нормализует продукцию и качественный состав материнского молока.

Стимуляція функцій лактації в породілей в умовах енергодефіциту
О.В. Грищенко, І.В. Лахно, І.І. Ступак, А.А. Мащенко

Вивчено ефективність корекції гіпогалакції за допомогою препарату Йодомарин у пацієток з преєклампсією, достроково розроджених абдоминальним шляхом. У цих пацієток відзначався енергодефіцит на тлі митохондриальної дисфункції. Абдоминальне розродження призводило до сповільненого відновлення процесів метаболічного гомеостазу в пuerперії, що негативно впливало на реалізацію функцій лактації. Призначення препарату Йодомарин

Йодомарин®

ЙОДОМАРИН - ЩОДНЯ ПОТРІБЕН ДЛЯ ЖИТТЯ!

Ліквідує
дефіцит йоду



Йодомарин забезпечує повноцінний
розумовий та фізичний
розвиток дитини



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

приводило до відновлення енергетичного балансу організму, нормалізації продукції і якісного складу материнського молока.

Ключові слова: *пreeклampsія, мітохондріальна дисфункція, енергодефіцит, гіпогалактія, Йодомарин.*

The lactation function stimulation in postpartum ladies in the condition of energetic deficiency
O.V. Grishchenko, I.V. Lakhno, I.I. Stupak, A.A. Mashchenko

It was performed the investigation of hypogalactia therapy efficiency with Iodomarine application in the preeclamptic patients after preterm abdominal delievery. It was determined the energetic deficiency associated with mitochondrion dysfunction in the observed ladies. The abdominal route of delievery caused the retardation of metabolic processes restoration and negatively influenced on lactation function. Iodomarine usage has improved energetic postpartum ladies condition and maternal milk production and its quantitative ingredients parametres.

Key words: *preeclampsia, mitochondrion dysfunction, energetic deficiency, hypogalactia, Iodomarine.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Зелинская Н.Б., Маменко М.Е. Йододефицитные заболевания в Украине: современное состояние проблемы и возможные пути ее решения // Здоров'я України. – 2007. – № 1. – С. 37.

2. Куріліна Т.В., Давидова Ю.В. Особенности динамики гипофизарно-тиреоидных гормонов у новорожденных від матерів з хірургічною патологією щитовидної залози // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2003. – № 6. – С. 90–91.
3. Маменко М.Е. Йоддефіцитні захворювання у дітей на Сході України // Современная педиатрия. – 2008. – № 3 (20). – С. 22–25.
4. Мацынин А.Н. Уровень потребления йода беременными Донбасса // Репродуктивное здоровье женщины. – 2008. – № 3 (37). – С. 10–11.
5. Мацинін О.М. Особливості перебігу пологів та післяпологового періоду у жінок з йодним дефіцитом // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2009. – Т. 14, № 1. – С. 48–50.
6. Паньків В.І. Йодний дефіцит і вагітність: стан проблеми та засоби профілактики // Здоров'я України. – 2008. – № 8 (1). – С. 10–12.
7. Споживання йодованих продуктів та стан йодної забезпеченості населення України / Кравченко В.І., Ткачук Л.А., Турчин В.І. та ін. // Доповіді Національної академії наук України. – 2005. – № 10. – С. 188–194.
8. Creery D., Fraser D.D. Tissue dysoxia in sepsis: Getting to know the mitochondrion // Critical Care Med. – 2002. – Vol. 30. – N 2. – P. 483–484.
9. Van der Geyten S., Segers I., Gereben B. Transcriptional regulation of iodothyronine deiodinases during embryonic development // Mol. Cell. Endocrinol. – 2001. – Vol. 183, № 1–2. – P. 1–9.
10. Zimmermann M.B., Aeberli I., Torresani T., Burgi H. Increasing the iodine concentration in the Swiss iodized salt program markedly improved iodine status in pregnant women and children: a 5-year prospective national study // Am. J. Clin. Nutr. – 2005. – Vol. 82, № 2. – P. 388–392.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ВИТАМИН D КОНТРОЛИРУЕТ САХАР В КРОВИ И НАСТРОЕНИЕ У ЖЕНЩИН

Ученые из Университета Лойола в Чикаго в очередной раз подтвердили важность употребления витамина D в холодное время года. Этот витамин улучшает настроение, когда дни становятся короче и люди проводят больше времени в закрытых помещениях.

Однако для повышения уровня витамина D мало полноценного питания. Он должен поступать в организм вместе с пищей, под воздействием солнечного света и приемом витамин-

ных комплексов. Уровень растворимого витамина в крови должен составлять 30 - 60 нанограмм на мл.

Ученые продвинулись в исследовании, оценивая влияние витамина D на уровень сахара в крови и настроение женщин с диабетом. Депрессия связана с развитием инсулинорезистентности, таким образом, диабет повышает риск ее развития. Женщины более склонны к депрессии и хуже контролируют уровень сахара в крови по сравнению с мужчинами.

"Есть свидетельство того, что прием витамина D может уменьшить сопротивление инсулину", - говорят авторы исследования.

В настоящее время проводится регистрация женщин для клинического исследования. Участницам должно быть от 18 до 70 лет. Восемьдесят женщин с диабетом второго типа и депрессией будут ежедневно принимать витамин D на протяжении шести месяцев.

News-Medical

Опыт применения препарата Дистрептаза в профилактике осложнений и реабилитации женщин после кесарева сечения

Д.Ф. Каримова, Ф.Д. Каримова, М.А. Ходжаева

Ташкентский институт усовершенствования врачей, Узбекистан

В последние годы интерес исследователей к проблеме кесарева сечения значительно возрос. Это объясняется, с одной стороны, изменением акушерской стратегии и расширением показаний к оперативному родоразрешению, с другой – увеличением числа беременных с рубцом на матке, ведение родов у которых требует особого внимания специалистов. В связи с относительно высоким процентом операций абдоминального родоразрешения возникли проблемы болезни оперированной матки и тактики ведения родов у женщин с рубцом на матке [3].

Большое число повторных кесаревых сечений (от 70 до 95,3%) требует не только серьезных материальных затрат, но и увеличивает риск развития гнойно-септических осложнений [9]. Регенерация тканей и формирование полноценного рубца происходят только в условиях оптимального кровоснабжения поврежденных тканей [8]. При неадекватной перфузии раневой зоны создается область критической тканевой гипоксии с нарушением жизнедеятельности клеток миометрия [2]. В такой ситуации первой мишенью для инфекции становится шов на матке [6]. До настоящего времени не разработаны критерии оценки состояния шва на матке в послеоперационный период для своевременной диагностики и коррекции возможных осложнений послеоперационного периода, процессов регенерации и прогноза для женщин с болезнью оперированной матки.

Целью данного исследования явилось изучение эффективности применения комбинированного препарата Дистрептаза в профилактике ближайших и отдаленных осложнений кесарева сечения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено обследование 26 родильниц, перенесших кесарево сечение. Оперативное родоразрешение 16 (61,5%) пациенткам произведено в плановом порядке по причине старого рубца на матке, 10 (38,5%) беременным – произведено в экстренном порядке по причине дистресса плода, развившегося на фоне не поддающейся терапии слабости родовой деятельности, причем 2 (20%) женщинам операция произведена на фоне безводного промежутка, составившего в среднем $9,2 \pm 0,5$ ч. Средняя масса новорожденных составила 3827 ± 331 г. Согласно протоколу ведения, интраоперационно проводилась профилактика инфекционных осложнений путем внутривенного введения цефалоспоринов по 2 г после пережатия пуповины с повторением внутримышечных инъекций антибиотика через 12 ч.

С учетом характера послеоперационного периода были сформированы 2 группы. В 1-й группе (19 родильниц) послеоперационный период протекал без осложнений. Во 2-й группе (6 женщин) в послеоперационный период развился эндометрит. Критериями диагноза послеоперационного эндометрита служили: субинволюция матки, подъем температуры тела до $38-38,5$ °С, количество лейкоцитов – $9,9-11,8$ г/л; СОЭ – $20-35$ мм/ч. Индекс инволюции матки рассчитывали при помощи ультразвукового исследования (УЗИ) на 3-и и 7-е сутки послеоперационного периода: определяли длину матки,

ширину, передне-задний размер; длину и ширину шва на матке, его условную площадь. Учитывая ограничение назначения Дистрептаза во время кормления грудью, критериями отбора пациенток 2-й группы являлись: гипогалактия (23,5%), обострение герпесвирусной инфекции (11,9%), тяжесть общего состояния матери, обусловленная эндометритом. Пациентки 1-й группы также временно отказались от кормления грудью в связи с назначением антибактериальных препаратов в послеоперационный период.

Начиная с 3-х суток послеоперационного периода, пациенткам назначали ректальные суппозитории Дистрептаза. В 1-й группе суппозитории Дистрептаза применяли в качестве монотерапии по 1 свече 2 раза в день в течение 2 дней, далее по 1 суппозиторию 1 раз в день в течение 4 дней. Пациенткам 2-й группы, учитывая осложненное течение послеоперационного периода, суппозитории Дистрептаза назначали в сочетании с антибактериальной терапией по 1 суппозиторию 3 раза в день – 3 дня, далее по 1 свече 2 раза в день в течение 3 дней.

УЗИ матки выполнялось всем родильницам на 3-и и 7-е сутки послеоперационного периода с определением ее длины, ширины, передне-заднего размера; длины и ширины шва на матке, его условной площади. Вначале производили продольное сканирование для определения длины тела матки, состояния ее полости (сомкнута, расширена, наличие фибрина и остатков плодных оболочек), толщины стенки матки в области послеоперационного шва и наличия гематом в маточно-пузырном пространстве и между швами; затем – поперечное сканирование для определения поперечного и передне-заднего размеров матки на уровне ее наибольшей окружности, направления расположения шва (линейное, полукруглое, косое), ширины шва по фрагментам крайнего расположения нитей, длины шва после ориентации датчика по его основному направлению.

После определения длины и ширины шва на матке рассчитывали его условную площадь по формуле:

$$S = D \times Ш,$$

где S – площадь шва, D – длина шва и Ш – ширина шва.

Затем определяли индивидуальный индекс инволюции площади шва на матке – ИИИШ (заявка на изобретение # 2000 127230/028848, приоритет от 30.10.2000) по формуле:

$$\text{ИИИШ} = S_1 / (S_1 - S_2) \times t,$$

где S1 – условная площадь шва на 3-и сутки, S2 – условная площадь шва на 7-е сутки, t – количество дней между исследованиями.

Для дополнительной оценки процессов заживления раны на матке на 3-и и 7-е сутки после кесарева сечения осуществлялся забор аспириата из полости матки для его цитологического исследования, определения процентного соотношения клеток (нейтрофилов, лимфоцитов, фибробластов, полибластов и макрофагов) и расчета лейкоцитарного индекса интоксикации (ЛИИ) по методике Кальф-Калифа. Высушенные в естественных условиях мазки направляли в лабораторию для окраски и последующего цитологического исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ
И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В 1-й группе после начала применения препарата Дистрептаза по данным УЗИ уже на 3-и сутки послеоперационного периода у всех женщин отмечены удовлетворительные признаки инволюции матки, уменьшение локального отека в области нижнего сегмента. Во 2-й группе исследования до начала лечения у 6 пациенток кроме перечисленных клинических признаков эндометрита были выявлены гематомы в маточно-пузырном пространстве, выраженная отечность в области шва, при этом полость матки была расширена. Определение ИИИПШ на матке показало, что в 1-й группе он был в среднем равен $0,52 \pm 0,05$ см, тогда как во 2-й группе – $0,16 \pm 0,06$ см. В послеоперационный период у всех рожениц 2-й группы он был меньше $0,05$ см, у 2 (20%) пациенток 1-й группы (с неосложненным послеоперационным периодом) он был равен этому показателю или превышал его. При этом цитологическое исследование аспирата указывало на нарушение алгоритма репаративных процессов, а ЛИИ всегда превышал 3, что было более характерно для послеоперационного периода, осложненного воспалением.

На фоне применения препарата Дистрептаза у пациенток 1-й группы уже через сутки отмечена положительная динамика: уменьшение отечности органов малого таза, снижение выраженности болевого симптома. Учитывая, что Дистрептаза не относится к анальгетикам по механизму действия, ее анальгетический эффект стоит связывать ликвидацией инфильтрации, отека, лизисом свежих спаек. Показатели ИИИПШ не превышали $0,05$, что оценивалось как заживление, проходящее первичным натяжением, оптимальное, с формированием полноценного послеоперационного рубца и преобладанием мышечной ткани.

У пациенток 2-й группы до начала применения препарата Дистрептаза ИИИПШ был $\geq 0,05$, т.е. заживление раны оценивалось как проходящее вторичным натяжением. На 3-и – 4-е сутки послеоперационного периода у пациенток 2-й группы отмечены достоверные изменения данных УЗИ: размеры матки значительно уменьшены за счет сокращения миометрия и уменьшения отека, индекс инволюции соответствовал $0,03 - 0,05$.

Подтверждением положительного влияния Дистрептазы как при монотерапии в 1-й группе исследования, так и в комплексе антибактериальной терапии явились показатели цитологического анализа аспирата. Цитологическая картина аспирата из полости матки характеризует стадии процесса заживления раневой поверхности матки в физиологическом режиме или с патологическими отклонениями. Так, у пациенток 1-й группы на фоне монотерапии препаратом Дистрептаза на 3-и – 4-е сутки послеоперационного периода цитологическая картина аспирата отражала признаки физиологического заживления раневой поверхности первичным натяжением: тип мазка с преобладанием нейтрофильных гранулоцитов до 70–80%, лимфоцитов – 16%, макрофагов и моноцитов – 6–7%. На 6–9-е сутки послеоперационного периода тип мазка был типичным для регенеративного, который характеризуется уменьшением числа нейтрофильных гранулоцитов до 40–50% и резким увеличением количества моноцитов и фибробластов.

Во 2-й группе исследования на фоне развившегося эндометрита до начала применения препарата Дистрептаза тип

мазка характеризовался превалированием нейтрофильных гранулоцитов, лейкоцитов, что соответствует признакам изменения алгоритма регенерации в сторону торможения за счет дегенеративно-воспалительных и некротических изменений. На 3-и сутки применения Дистрептазы, что соответствовало 6-му дню послеоперационного периода, цитология мазка свидетельствовала о нормализации регенеративных процессов, снижении уровня воспалительных изменений. После проведенного лечения роженицы обеих групп были выписаны в удовлетворительном состоянии. Средний койко-день пребывания в стационаре пациенток 1-й группы составил $7,2 \pm 0,8$, пациенток 2-й группы – $14,2 \pm 0,6$.

ВЫВОДЫ

Таким образом, проведенные исследования позволили установить, что такие показатели, как ИИИПШ на матке и белковый коэффициент, у рожениц после кесарева сечения можно использовать как оценочные и прогностические критерии репаративных процессов в области разреза на матке.

При неосложненном послеоперационном периоде применение ректальных суппозиториях Дистрептаза возможно в качестве монотерапии и профилактики спаечных процессов у пациенток с алактией. Назначение Дистрептазы при развитии септических осложнений в комплексе антибактериальной терапии в значительной степени оптимизирует процессы заживления. Под воздействием Дистрептазы улучшается микроциркуляция в органах малого таза, что характеризовалось нормализацией скоростей кровотока в МА, усилением сосудистого рисунка в области рубца и улучшением биодоступности антибиотиков. Благодаря комбинации стрептокиназы и стрептодорназы уменьшается отек, ускоряются процессы рассасывания гематом. Применение в послеоперационный период в комплексе реабилитационных мероприятий Дистрептазы, возможно, позволит в будущем увеличить количество самостоятельных родов у женщин с рубцом на матке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Двойное контрастирование при УЗИ области шва на матке после операции кесарева сечения / Мареева Л.С., Белоусов М.А., Серова О.Ф. и др. // Акуш. и гин. – 1991. – № 11. – С. 36–39.
2. Кесарево сечение / Краснополский В.И., Радзинский В.Е., Логотова Л.С. и др. – М.: Медицина, 1997. – 285 с.
3. Комиссарова Л.М., Чернуха Е.А., Пучко Т.К. Оптимизация кесарева сечения // Акуш. и гин. – 2000. – № 1. – С. 14–16.
4. Крамарский В.А., Дудакова В.Н., Мацакевич Л.И. Белковый коэффициент и динамика размеров швов на матке как оценочные критерии оптимальности их заживления. В сб.: Охрана здоровья матери и ребенка. – М., 2000. – С. 153–155.
5. Кузин М.И., Костюченко Б.М. Раны и раневая инфекция. – М., 1990. – 528 с.
6. Кулаков В.И., Прошина И.В. Экстренное родоразрешение. – М., 1994. – 272 с.
7. Милов И.М., Авдеев Ю.В., Чалых А.И. Профилактика и лечение инфекционных осложнений после операции кесарево сечение при высоком риске их развития / 1-й съезд Росс асс акуш-гин: Материалы. – М., 1995. – С. 71–74.
8. Филонов С.М. Исход операции кесарева сечения в зависимости от методики наложения швов на матку и шовного материала: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1997. – 28 с.
9. Фомичева Л.В. Повторное кесарево сечение. – Омск. Деп. рукопись. Д.24749, 1995. – С. 21–40.

ДИСТРЕПТАЗА

СТРЕПТОКИНАЗА 15 000 МЕ + СТРЕПТОДОРНАЗА 1250 МЕ



(Стрептокіназа + Стрепторназа)
(Streptokinase + Streptodornase)
DISTREPTAZA®
DISTRÉPTAZA®



УНИКАЛЬНИЙ ДУЕТ, ПОБЕЖДАЮЩИЙ ВОСПАЛЕНИЕ, СПАЕЧНУЮ БОЛЕЗНЬ, БЕСПЛОДИЕ!

ПРЕИМУЩЕСТВА:

- значительно повышает эффективность лечения ВЗОМТ (95,4%);
- усиливает действие АБ и других лекарственных средств;
- сокращает сроки терапии (на 34%);
- уменьшает рецидивы;
- предупреждает и лечит спаечный процесс, бесплодие;
- обладает отличной переносимостью и высоким уровнем безопасности (98%).

- купирование болевого синдрома в 2 раза быстрее;
- ликвидация дизурических явлений в 3 раза быстрее;
- случаев дисменореи в 2 раза реже;
- регрессия признаков воспаления по данным УЗД в 9 раз быстрее.

ПОКАЗАНИЯ:

- острые и хронические воспаления придатков матки;
- эндометриты;
- послеоперационные инфильтративные поражения органов малого таза;
- профилактика спаечного процесса при любых оперативных вмешательствах.
- геморрой; парапроктит; периректальные свищи; гнойные каудальные кисты.



Производитель:
БИОМЕД СЭРА ЭНД ВАССИНЭС
ПРОДАКТИОН ЛТД, ЛЮБЛИН (Польша)



Эксклюзивный представитель в Украине:
Представительство компании Alpen Pharma GmbH
(Швейцария), тел. 044 431 8 431
P.o. № UA/5275/01/01 от 18.10.2006 "Натурфарма" ІПК-ЛТД № 60649291

Морфологічні та імуногістохімічні особливості плаценти жінок з діабетичними ангіопатіями

Т.В. Авраменко, В.А. Ципкун, О.І. Єщенко

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

У статті описані основні зміни структури плаценти в жінок з діабетичними ангіопатіями. У структурах плаценти виявлені такі характерні зміни, як експресія проліферативно-клітинно-нуклеарного антигену ядер проліферуючих клітин (PCNA), судинно-ендотеліального фактора росту, або фактора росту васкулярного ендотелію (VEGF) та фактора адгезії тромбоцитів до ендотелію (CD-31, PECAM), що розцінюються як прояви компенсаторної реакції, спрямованої на покращання плацентарно-плодового кровообігу і стану плода.

Ключові слова: цукровий діабет, вагітність, плацента, судинний ендотеліальний фактор росту, проліферативно-клітинно-нуклеарний антиген ядер клітин, фактор адгезії тромбоцитів до ендотелію.

На сьогоднішній день в Україні налічується близько 1 000 000 хворих на цукровий діабет, причому в останні роки спостерігається суттєве підвищення рівня захворюваності в молодих пацієнтів, зокрема жінок репродуктивного віку. Відомо, що вагітність у 50–90% таких жінок супроводжується плацентарною недостатністю (ПН), причому в 77,5% ПН супроводжується ускладненнями діабету (ангіопатія сітківки, діабетична нейропатія, нефропатія та ін.) [1, 3]. У вагітних із цукровим діабетом, ускладненим ангіопатією, спостерігається глибокий дисбаланс судинорегулювальних систем у вигляді підвищення рівнів ендотеліну та тромбоксану, що призводить до вазоконстрикції, яка, у свою чергу, погіршує матково-плацентарний кровотік і є одним із чинників розвитку ПН [2]. Тобто формування і розвиток плаценти відбувається на фоні суттєвих змін стану судинорегулювальних систем жіночого організму, що, очевидно, не може негативно не позначитись на процесах формування та розвитку плаценти.

Проте морфологічна характеристика структур плаценти в разі ПН у жінок з діабетичними ангіопатіями, особливо на ультраструктурному рівні та за допомогою імуногістохімічних методів, практично не досліджувалася.

Лише в останні роки з'явилися роботи, в яких доведено суттєву роль проангіогенних та ангіогенних факторів на різних етапах фізіологічного розвитку плаценти. Зокрема, за даними Д.І. Соколова та співавторів [6], на ранніх етапах розвитку нормальна плацента продукує більшу кількість таких проангіогенних факторів, як VEGF, PDGF, IL-8, MMP-2. У III триместрі їх експресія знижується і зменшується продукція клітинами антиангіогенних факторів TSP-1 та TGF β , тобто від співвідношення про- та антиангіогенних факторів залежить розвиток та формування тканин плаценти. На ультраструктурному рівні не вивчено стан основних маркерів ангіогенезу в плацентарній тканині, таких, зокрема, як PECAM-1 (platelet endothelial adhesion cell molecule-1, CD31, EndoCAM) – фактора адгезії тромбоцитів до ендотелію – адгезивної молекули, яка належить до суперродини імуноглобулінів і є надійним імуногістохімічним маркером стану процесів ангіогенезу при деяких патологічних станах (запалення, пухлинно-індукований ангіогенез, формування метастазів та ін.).

Метою роботи було вивчення морфологічних та імуногістохімічних особливостей плаценти жінок з діабетичними ангіопатіями, що дасть можливість розширити уявлення про механізми розвитку ПН за цієї патології.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У лабораторії патоморфології ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України» (зав. – д.м.н. професор Т.Д. Задорожна) проведено гістологічне та імуногістохімічне дослідження 20 плацент жінок з універсальною діабетичною ангіопатією, які перебували на лікуванні у відділенні внутрішньої патології вагітних інституту (зав. – д.м.н., професор В.І. Медведь), а також 10 плацент жінок з фізіологічним перебігом вагітності (група контролю).

Обстежено 20 жінок, хворих на цукровий діабет I типу тяжкого ступеня у стадії суб- та декомпенсації (8 та 10 жінок відповідно). Добова доза інсуліну становила 40–60 ОД. У всіх жінок спостерігалась універсальна діабетична ангіопатія, що проявлялась наявністю мікроангіопатій нижніх кінцівок, ретинопатією та нефропатією різного ступеня тяжкості. У 2 жінок пологи відбулися самостійно у терміні 34–35 тиж. У 18 жінок проведено операцію кесарева розтину у терміні 36–37 тиж вагітності. Народилося 20 живих дітей, з них у 6 виявлено мікросомальний і в 14 – макросомальний тип розвитку з вираженими ознаками функціональної незрілості. Усі діти народились в асфіксії (8 – тяжкого ступеня, 12 – помірного ступеня тяжкості).

Загальногістологічне дослідження проводили за загальноприйнятною схемою: із фіксованої в 10% нейтральному формаліні плаценти вирізали шматочки з центральної, парацентральної та крайової зони, обробляли їх в парафіновій заливці та фарбували гематоксиліном та еозином (методика дає загальну уяву про структуру органа, виявляє всі клітинні елементи та деякі неклітинні структури) та пікрофуксином за Ван-Гізон (методика дозволяє охарактеризувати стан сполучної тканини).

Для характеристики експресії фактора адгезії тромбоцитів до ендотелію (platelet endothelial cell adhesion molecule-1 – PECAM-1, CD31), проліферативно-клітинно-нуклеарного антигену ядер проліферуючих клітин (proliferating cell nuclear antigen – PCNA) та фактора росту ендотелію судин (vessel endothelial growth factor, VEGF) використано непрямий стрептавідин-пероксидазний метод, заснований на виявленні експресії відповідного фактора за допомогою первинних і вторинних Kit-моноклональних антитіл відповідно до антигенів PECAM-1, PCNA або VEGF. Протокол забарвлення включав депарафінізацію шматочків тканин, блокування неспецифічних протеїнових сполук двома краплями 1% BSA, промивання в PBS-буфері, нанесення первинних антитіл до PECAM-1, PCNA або VEGF (виробництва фірми «ДАКО»), повторне промивання в буфері та нанесення вторинних антитіл. Після цього препарат знову промивали в буфері, наносили комплекс стрептавідин-пероксидаза, інкубували протягом 30 хв, промивали і наносили АЕС-хромоген (розчин), знову інкубували протягом 5–20 хв до появи червоно-коричневого забарвлення і дофарбовували гематоксиліном Майора або метиленовим зеленим.

Дослідження зрізів та їх фотографування здійснювали на мікроскопі Olympus CX-31.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Встановлено, що в 90% жінок з діабетичною ангіопатією маса плацент була суттєво більшою ($550 \pm 16,5$ г), а в 10% не відрізнялась від аналогічного показника в жінок контрольної групи ($429 \pm 12,6$ г). У частині спостережень (70%) пуповина потовщена за рахунок набряку, у 30% виявлено несправжні вузли пуповини. Майже у всіх випадках (90%) виявлено по 2–3 ішемічних інфаркта, переважно в материнській частині плаценти, які були розташовані в параплацентарній та крайовій зонах. У половині плацент у парацентральній та центральній зонах виявлені кісти, заповнені кров'ю, розміром $0,5 \times 0,5$ см та $1,5 \times 1,5$ см.

У всіх випадках при мікроскопічному дослідженні плацент жінок з діабетичною ангіопатією були виявлені вогнищеві зміни децидуальної оболонки: її набряк, вогнища крововиливів та дистрофічних змін децидуальних клітин; її судини розширені, повнокровні, місцями з тромбами та периваскулярними крововиливами в підлеглі тканини. Міжворсинчастий простір більшості плацент був вогнищево звужений, відзначались порушення кровообігу: крововиливи як у центральній зоні плаценти, так і під децидуальною та хоріонічною оболонками. Спостерігалось збільшення кількості фібриноїдних мас і ворсин, замуrowаних у фібриноїд. Строма багатьох ворсин набрякла та багата на сполучнотканинні елементи. У 40% плацент спостерігались вогнища патологічної незрілості хаотично склерозованих ворсин. Авакулярні, хаотичні дрібні ворсини перемежались в плацентарній тканині з типовими термінальними ворсинами.

Характерною для плацент жінок з діабетичною ангіопатією була також наявність вогнищ відносної її незрілості за типом дисоційованого розвитку котиледонів з нерівномірним дозріванням ворсин. У всіх плацентах спостерігалось виразне повнокров'я судин, набряк строми, стаз та тромбоз судин як ворсин середнього калібру, так і термінальних, а також вогнища крововиливів у міжворсинчастий простір (мал. 1). В окремих опорних та ворсинах середнього калібру виявлена повна облітерація артерій та артеріол. Розташовані навколо них ворсини були повністю або частково замуrowані в фібриноїд (мал. 2), унаслідок чого ці ділянки ворсин були виключені з міжворсинчастого кровообігу, що є морфологічним субстратом розвитку хронічної ПН при цукровому діабеті.

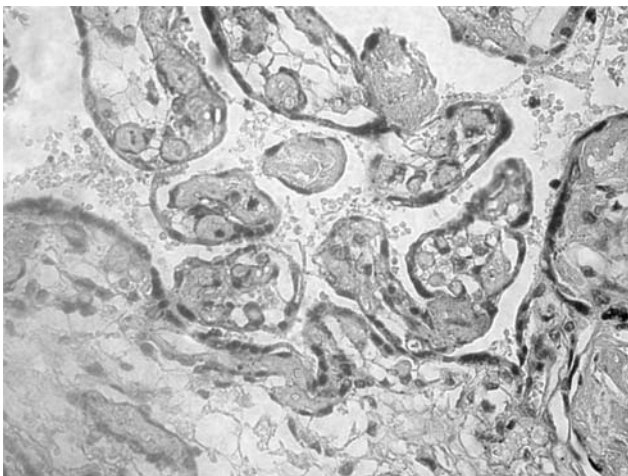
Ще одним морфологічним відображенням прискорення інволютивних процесів у плаценті була наявність кальцифікатів, які переважно локалізувались у парацентральній частині плаценти і виявлялись у складі міжворсинчастого фібриноїду та стромі ворсин навколо судин і в їх стінці. Утворення кальцифікатів у міжворсинчастому фібриноїді може бути зумовлене альтеративними змінами епітелію ворсин та збільшенням обсягу ворсин, замуrowаних у фібриноїд.

Плаценти жінок з діабетичною ангіопатією характеризувались як наявністю, так і зниженням їх компенсаторних реакцій. У 60% плацент виявлено середній вогнищевий рівень компенсаторних процесів як на тканинному (ангіоматоз термінальних ворсин), так і на клітинному рівні (збільшення кількості синцитіальних вузликів). У той же час у 40% плацент спостерігалось зниження їх компенсаторних реакцій, зумовлене наявністю вогнищ хаотично склерозованих ворсин.

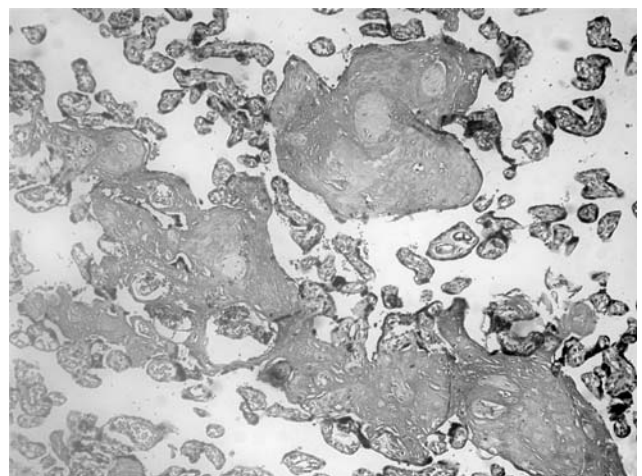
Базуючись на сукупності виявлених макроскопічних та мікроскопічних ознак, можна зробити висновок, що в плацентах жінок з діабетичними ангіопатіями спостерігались прояви плацентарної форми хронічної ПН I та II ступеня з елементами її патологічної незрілості у вигляді хаотично склерозованих ворсин та відносної незрілості у вигляді дисоційованого розвитку котиледонів. Розвиток ПН спостерігається на фоні порушень кровообігу в плаценті з виразними крововиливами в міжворсинчастий простір, стазом та тромбозом судин, ушкодженням та дистрофією ендотелію фетальних судин, склерозом строми та зменшенням синцитіокапілярних мембран.

Раніше було встановлено [2, 8, 9], що у вагітних з цукровим діабетом, в яких у подальшому було діагностовано мікросомальний тип розвитку плода, відбувається підвищення рівня ендотеліну та тромбоксану на фоні зниження концентрації простагліцину та оксиду азоту в периферійній крові, що порушує рівновагу вазодилататорних та вазоконстрикторних ендотеліальних факторів у бік переважання останніх, що може бути одним з патогенетичних чинників розвитку ПН у таких хворих.

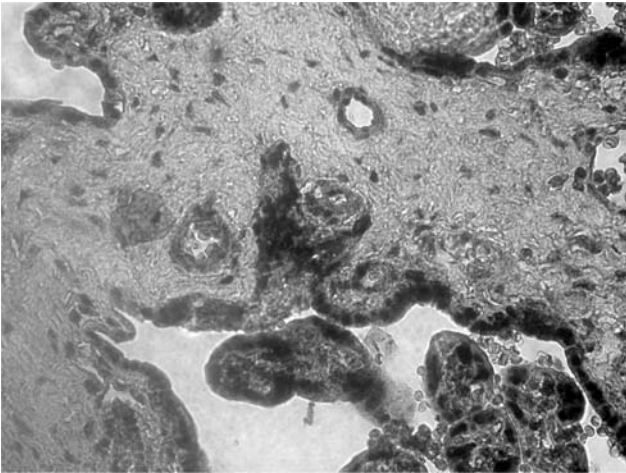
Відомо, що гіперглікемія та дисліпідемія, які супроводжують цукровий діабет, призводять до збільшення утворення молекул адгезії ендотеліоцитів і факторів росту тромбоцитів і судин, що також підвищує тонус судин та їх проникливість. Доведено також, що дисфункція ендотелію супро-



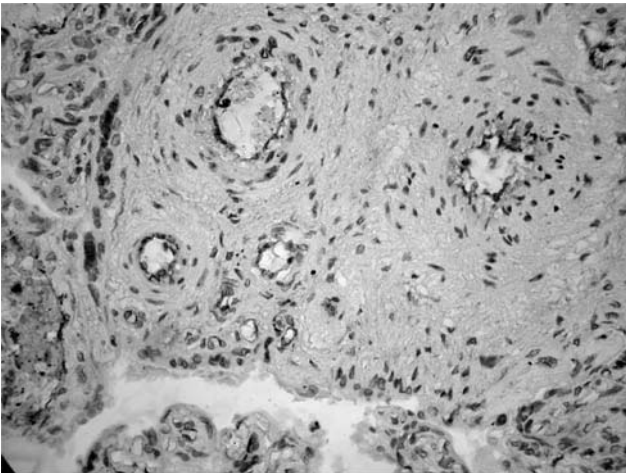
Мал. 1. Плацента жінки з цукровим діабетом. Виразне повно кров'я судин, набряк строми, стаз у судинах ворсин. Забарвлення пікрофосфінном за Ван-Гізон. Мікрофотографія. Ок. 10, об. 20



Мал. 2. Плацента жінки з цукровим діабетом. Ділянка замуrowаних у фібриноїд ворсин. Забарвлення гематоксилином та еозином. Мікрофотографія. Ок. 10, об.20



Мал. 3. Плацента жінки II групи (цукровий діабет). Виразна експресія PCNA (2–3 бали) в ядрах синцитію та ендотеліоцитах. Непрямий стрептовідин-пероксидазний метод виявлення експресії PCNA з дофарбовуванням гематоксиліном Майєра. Мікрофотографія. Ок. 10, об. 40.



Мал. 4. Плацента жінки II групи. Вагітність 37 тиж. Ангіоматоз у ворсинах середнього калібру та термінальних. Виразна експресія CD31 (2–бали), поширеність 50%. Непрямий стрептовідин-пероксидазний метод виявлення експресії CD-31 з дофарбовуванням гематоксиліном Майєра. Мікрофотографія. Ок. 10, об. 20

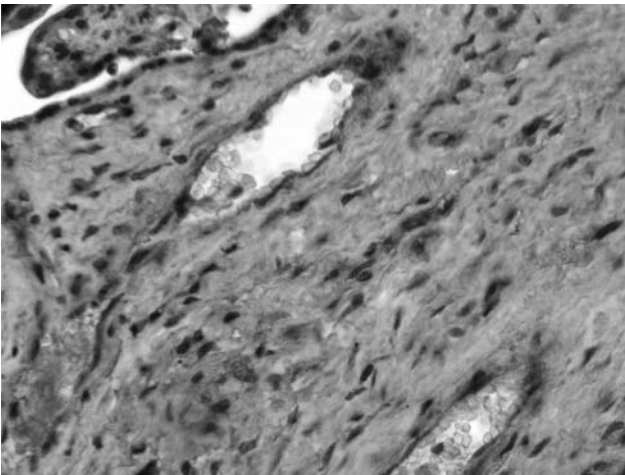
джується підвищенням злуцненням ендотелію капілярів, послабленням міжклітинних з'єднань, а також експресією і утворенням глікопротеїдів адгезії на ендотеліоцитах, зокрема CD-31 або PECAM-1 (platelet endothelial 5cell adhesion molecule-1). Ця адгезивна молекула конститутивно експресується на всіх клітинах судин і є надійним імуногістохімічним маркером росту кровоносних судин, особливо у вогнищах ангіогенезу. Про стан проліферативної активності клітин плаценти можна також судити за рівнем експресії антигену ядер проліферативної активності клітин (PCNA), який відіграє ключову роль у процесі редуплікації ДНК через активацію ферменту ДНК-ази.

Проте до сьогодні практично не досліджена роль змін цитокінового профілю в плаценті жінок, які страждають на цукровий діабет. Зокрема, не вивчено рівень експресії та поширеності факторів адгезії тромбоцитів до ендотелію (PECAM, CD-31) і головного індуктора ангіогенезу – судинного ендотеліального фактора росту (vascular endothelial growth factor, VEGF) – мультифункціонального цитокіну. Цей цитокін за паракринним типом бере участь у фізіологічному (ембріогенез, ранній постнатальний період) та патологічному неангіогенезі за рахунок стимуляції проліферації ендотеліальних клітин і утворення нових судин, зокрема бере участь у підтриманні існуючого судинного тонуусу та покращанні життєздатності клітин плаценти. Також у плаценті жінок з цукровим діабетом до останнього часу не досліджена експресія та поширеність проліферативно-клітинно-нуклеарного антигену ядер проліферуючих клітин (PCNA) – додаткового білка ферменту ДНК-ази, який відіграє ключову роль у процесі редуплікації ДНК через активацію вищезгаданого ферменту. Експресія PCNA починає виявлятися в ядрі клітини, яка ділиться, у фазі G1, досягає максимуму у фазі S і поступово знижується до кінця фази G2 [5].

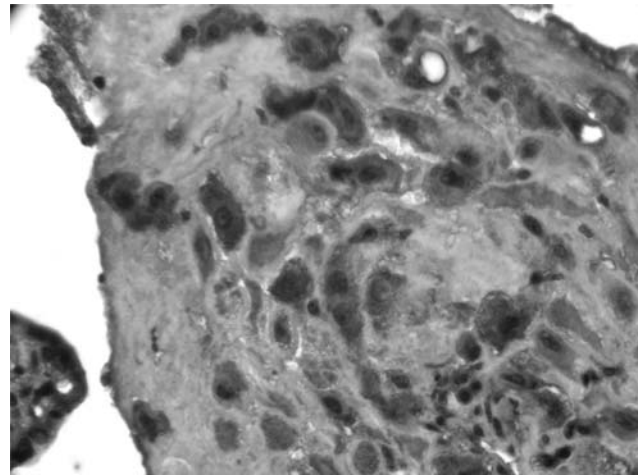
Імуногістохімічним дослідженням рівня експресії та поширеності проліферативно-клітинно-нуклеарного антигену ядер клітин (PCNA) встановлено, що в 70% плацент жінок з діабетичною ангіопатією визначались більш виразні проліферативні процеси в синцитії, фіброблестах строми ворсин та в ендотелії судин порівняно з групою контролю. Експресія PCNA та поширеність реакції в цих випадках становила 2–3 бали проти 0–1 бал у групі контролю (мал. 3). Це може свідчити про посилення процесів регенерації в цих структурах плацентарного бар'єра і разом з більш виразними компенсаторними реакціями дає можливість більш ефективно поліпшити стан плацентарного-плодового кровообігу.

Дослідження особливостей ангіогенезу в плацентах жінок з цукровим діабетом шляхом вивчення рівня експресії та поширеності фактора адгезії тромбоцитів до ендотелію CD-31 показало, що в ендотелії судин плацент жінок з помірно вираженою діабетичною ангіопатією був слабкий ступінь експресії цього цитокіну – 0–1 бал, а поширеність становила менше 10%. У плацентах жінок з діабетичною ангіопатією, де морфологічно виявлявся компенсаторний ангіоматоз, експресія CD-31 була більш виразною і становила 2–3 бали, а поширеність становила більше 50% (мал. 4).

Під час імуногістохімічного дослідження плацент, отриманих у термінах гестації 39–40 тиж за фізіологічної вагітності, встановлено, що в них виявлявся низький ступінь експресії VEGF (1 бал), переважно в клітинах ендотелію судин та в периваскулярному просторі. Це в цілому відповідає даним літератури про зниження експресії VEGF клітинами синцитіотрофобласта та ендотеліальними клітинами судин ворсин наприкінці вагітності [6]. У плацентах жінок з діабетичною ангіопатією експресія VEGF була нерівномірною, з локалізацією переважно в периваскулярному просторі, найбільшою – у стінці судин термінальних ворсин (мал. 5), стінці дрібних судин, які ростуть, та в клітинах периферійного цитотрофобласта (мал. 6). Відомо, що різні ізоформи фактора росту ендотелію судин відіграють провідну роль у розвитку судин плаценти. Вони контролюють усі стадії ангіогенезу, беруть участь у формуванні первинних ендотеліальних трубок судин, збільшуючи їх життєздатність, захищаючи клітини від апоптозу, збільшуючи адгезію клітин до матриксу за рахунок збільшення експресії інтегринів на поверхні ендотеліальних клітин та ін., підтримують, таким чином, існуюче судинне русло, стимулюють розвиток плацентарної тканини, підвищують життєздатність клітин плаценти, що в кінцевому результаті призводить до збільшення площі обмінної поверхні плодової частини плаценти. Тому виявлену в плаценті жінок з діабетичною ангіопатією експресію VEGF ми розглядаємо як прояв процесів компен-



Мал. 5. Плацента жінки II групи. Вагітність 37 тиж. Нерівномірною експресією VEGF (2 бали) в ендотелії судин та в периваскулярному просторі. Непрямий стрептовідин-пероксидазний метод виявлення експресії VEGF з дофарбовуванням гематоксилином Майєра. Мікрофотографія. Ок. 10, об. 20



Мал. 6. Плацента жінки II групи. Вагітність 37 тиж. Нерівномірною експресією VEGF (2 бали) у клітинах периферійного цитотрофобласта. Непрямий стрептовідин-пероксидазний метод виявлення експресії VEGF з дофарбовуванням гематоксилином Майєра. Мікрофотографія. Ок. 10, об. 20

сації, спрямованих на покращання процесів транспорту крізь плаценту кисню, пластичних речовин та виведення продуктів обміну речовин.

ВИСНОВКИ

Отже, отримані результати дозволяють стверджувати, що в плацентах жінок з діабетичною ангіопатією виявляються чіткі признаки фетоплацентарної форми хронічної субкомпенсованої ПН I та II ступеня з елементами патологічної незрілості склерозованих ворсин, дисоційованого розвитку котиледонів на фоні порушень кровообігу в плаценті. Відомо, що характер плацентарної недостатності значною мірою визначається ступенем збереження в плаценті компенсаторно-приспосувальних процесів [4, 7]. В останні роки їх дослідження стало можливим завдяки відкриттю факторів росту – клітинних поліпептидів, здатних стимулювати або пригнічувати ріст тканин, у тому числі кровоносних судин у плаценті. Виявлений у наших дослідженнях більш високий ступінь експресії та поширеності проліферативно-клітинно-нуклеарного антигену в плацентах жінок з діабетичною ангіопатією може свідчити про посилення процесів регенерації в структурах плацентарного бар'єру, що може бути одним з компонентів компенсаторної реакції, спрямованої на поліпшення стану плацентарно-плодового кровообігу.

Морфологические и иммуногистохимические особенности плаценты женщин с диабетическими ангиопатиями

Т.В. Авраменко, В.А. Цыпкун, О.И. Ещенко

В статье описаны основные изменения структуры плаценты у женщин с диабетическими ангиопатиями. В структурах плаценты выявлены характерные изменения в виде экспрессии пролиферативно-клеточно-нуклеарного антигена ядер пролиферирующих клеток (PCNA), сосудисто-эндотелиального фактора роста, или фактора роста васкулярного эндотелия (VEGF), и фактора адгезии тромбоцитов к эндотелию (CD-31, PECAM), которые расцениваются как проявления компенсаторной реакции, направленной на улучшение плацентарно-плодового кровообращения и состояния плода.

Ключевые слова: сахарный диабет, беременность, плацента, сосудистый эндотелиальный фактор роста, пролиферативно-клеточно-нуклеарный антиген ядер клеток, фактор адгезии тромбоцитов к эндотелию.

Morphological and immunohistochemical peculiarities of placenta in women with diabetic angiopathy

T.V. Avramenko, V.A. Tsyapkun, Eshchenko

The main changes in the placental structure in women with diabetic angiopathy are described in this publication. In placenta's structure the familiar signs were revealed as expression of proliferative-cell-nuclear antigen of nucleus of proliferative cells (PCNA), vascular-endothelial growth factor, or growth factor of vascular endothelium (VEGF) and factor of thrombocyte adhesion for endothelium (CD-31, PECAM), which are being considered as the manifestations of compensatory reaction, targeted to the promotion of placental-fetal blood circulation and fetal state.

Key word: diabetes mellitus, pregnancy, placenta, vascular-endothelial growth factor, proliferative-cell-nuclear antigen of nucleus of proliferative cells, factor of thrombocyte adhesion for endothelium.

ЛІТЕРАТУРА

1. Авраменко Т.В. Система перинатальної охорони плода і новонародженого при цукровому діабеті // Перинатологія та педіатрія. – 2004. – № 4. – С. 12–14.
2. Авраменко Т.В., Жданович О.І., Колонійченко Т.В., Мединський Я.Т. Показники системи простанодів та ендотеліальної функції у вагітних з цукровим діабетом залежно від типу розвитку плода // Репродуктивне здоров'я жінчини. – 2008. – Т. 36, № 2. – С. 102–104.
3. Афанасьєва Н.В., Стрижак А.Н. Исходы беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности различной степени тяжести // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 7–13.
4. Бурлев В.А., Зайдиева З.С., Тютюник В.Л. и др. Роль факторов роста в развитии плацентарной недостаточности (обзор литературы) // Проблемы репродукции. – 1999. – № 6. – С. 7–13.
5. Коршунов А.Г., Сычева Р.В. Иммунологическое изучение экспрессии антигенов ядер пролиферирующих клеток в астроцитарных глиомах больших полушарий головного мозга // Архив патологии. – 1996. – № 2. – С. 32–37.
6. Роль проангиогенных и антиангиогенных факторов в развитии плаценты / Соколов Д.И., Колбобог А.В., Лесничья М.В. и др. // Медицинская иммунология. – 2008. – Т. 10. – № 4–5. – С. 347–352.
7. Шаповаленко С.А. Комплексная диагностика и лечение плацентарной недостаточности у беременных на разных стадиях гестации // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 2001. – № 2. – С. 43–47.
8. Tooke J.E. Microvascular function in human diabetes // Diabetes. – 1995. – Vol. 44. – P. 721–726.
9. Paston L., Taylor P. Endothelium-mediated vascular function in insulin-dependent diabetes mellitus // Circulation Res. – 1995. – Vol. 88. – P. 245–255.

Современные подходы к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни при беременности

Ю.В. Давыдова, Л.М. Булик

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

Лікарські засоби. № 4 (48), 2009.

В статье приведены данные о подходах к лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни во время беременности. Проанализирована эффективность лечения данной патологии пантопрололом.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, беременность, лечение, пантопрозол.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) признана отдельной нозологической единицей еще в середине 30-х годов XX в. Это одно из наиболее распространенных хронических кислотозависимых заболеваний пищеварительного канала, которое возникает вследствие недостаточности нижнего пищеводного сфинктера и в 25–50% случаев требует применения кислотоснижающих препаратов в течение всей жизни. Среди гастроэнтерологических заболеваний ГЭРБ занимает особое положение, что связано с ее высокой распространенностью, четкой тенденцией к увеличению заболеваемости во всех странах мира, частым рецидивированием и существенным влиянием на качество жизни пациентов, трудностями диагностики и сложностью лечения [1, 2, 9].

Начало третьего тысячелетия характеризуется бурным ростом заболеваемости ГЭРБ, что позволяет рассматривать ее как своеобразную проблему. Считается, что это может быть связано с высокой распространенностью такого фактора риска, как ожирение, а также с малоподвижным образом жизни и изменением состава пищи.

Одной из самых распространенных жалоб при беременности является изжога. Она наблюдается у примерно 30–50% беременных, но необходимо помнить, что нередко изжога бывает следствием обострения ГЭРБ [3, 5, 8].

Влияние беременности на пищеварительный канал сводится к уменьшению перистальтики кишечника вследствие снижения чувствительности хеморецепторов кишечника к серотонину, гистамину, уменьшению тонуса гладких мышц кишечника на фоне действия гормонов гестации. Кроме того, наблюдаются увеличение внутрибрюшного давления и дискоординация активности толстой и прямой кишки на фоне давления растущей матки, увеличение провоспалительного потенциала мезенхимальных тканей и обострение воспалительных заболеваний органов пищеварения (гастрит, панкреатит, холецистит, аноректальная патология, дисбиоз кишечника и др.), дисфункция кишечника и прямой кишки вследствие замедления кровотока в воротной и нижней полой венах и полнокровия геморроидальных вен [4, 6, 10].

Пищеварительный канал принимает участие в регуляции водно-электролитного обмена и детоксикации, концентрации магния, железа, натрия и кальция. При сокращении водного рациона, отсутствии в рационе осмотически активных веществ и растительной клетчатки параметры стула и дефекации изменяются. Гормоны гестации в большинстве случаев нарушают микробное равновесие биоценозов всех слизистых оболочек беременной. Отмечается тенденция к избыточному бактериальному росту в глотке и кишечнике, развитию кислой и броидильной диспепсии.

Кислое содержимое, забрасываемое в пищевод, последовательно может попасть в глотку, которая, в свою очередь,

является местом, где пересекаются дыхательные пути с пищеварительным каналом. Благодаря особенностям строения гортани и сложным механизмам нервной регуляции у здоровых людей при глотании пища не попадает в дыхательные пути. Но в случае рефлюкса эти механизмы могут не срабатывать, особенно в момент сна. Кислота таким образом может проникать последовательно в гортань, трахею, бронхи, вызывая там раздражение и соответственно симптомы – осиплость голоса (рефлюкс-ларингит), бронхоспазм, абсолютно идентичный таковому при бронхиальной астме, кашель, который становится хроническим и не поддается никакому лечению, кроме противорефлюксного [12–14].

Увеличение вязкости желчи приводит к быстрой декомпенсации гидролиза жиров в случае пищевой перегрузки и развитию кишечной диспепсии. У беременной изменяется барьерно-иммунологическая функция пищеварительного канала. Уменьшается секреция соляной кислоты и увеличивается выделение муцина в желудке. Нарушается равновесие биоценозов полости рта, тонкой и толстой кишок. Увеличивается проницаемость эпителия тонкой и толстой кишок, в связи с чем возрастает риск перемещения токсинов и патогенов в жидкие среды организма. Происходит дестабилизация иммунологического статуса желудка и кишечника [1, 7].

По данным Marchland, у большинства беременных первые симптомы ГЭРБ появляются после 5 мес гестации [6, 8, 12]. При обследовании 607 беременных J.M. Margro отметил, что преобладание симптоматики и степени выраженности изжоги прогрессивно нарастает с развитием гестации: в первом триместре – 22%, во втором – 39%, в третьем – 72% [9].

R. Nagler и H.M. Spiro выполнили эзофагеальную манометрию у 20 женщин с изжогой и у 19 – без симптомов. При этом они обнаружили гипотонию нижнего эзофагеального сфинктера (НЭС) у 55% женщин из первой группы и у 20% – со второй. По их данным, давление в НЭС прогрессивно уменьшается с развитием беременности, возвращается в норму после родов, причиной снижения давления считается повышение уровня половых гормонов – эстрогенов и прогестерона [11].

В последние годы отмечен существенный прогресс в диагностике и лечении ГЭРБ. Широкое использование в клинической практике новых лекарственных препаратов (блокаторы H₂-рецепторов, ингибиторы протонной помпы, прокинетика) существенно увеличило возможности лечения даже тяжелых форм ГЭРБ. Цель лечебных мероприятий при ГЭРБ: максимальное усиление факторов защиты от рефлюкса, ослабление агрессивного кислотно-пептического фактора [4, 14]. В случаях выраженной изжоги, появления других симптомов ГЭРБ необходимо обсудить с пациенткой все положительные и возможные отрицательные стороны медикаментозной терапии.

В гастроэнтерологии при ГЭРБ используют ингибиторы протонной помпы, блокаторы H₂-рецепторов гистамина, антациды, которые обеспечивают эффективный контроль над кислотообразованием. Первые две группы лекарственных средств воздействуют на различные отделы париетальной клетки, подавляя выработку соляной кислоты. Антациды действуют на уже выделившуюся в просвет желудка кисло-

ту, нейтрализуя ее, адсорбируют пепсин и желчные кислоты, а также многие из них обладают цитозащитным действием.

Следует отметить, что препараты, используемые для терапии ГЭРБ, не тестировались с применением рандомизированных контролируемых исследований у беременных (по этическим соображениям), а большинство рекомендаций по их применению основывается на описаниях случаев терапии и когортных исследованиях, проводившихся фармацевтическими компаниями, или рекомендациях Food and Drug Administration (США) [2, 5, 9].

FDA разделила согласно степени безопасности все лекарства, применяемые в период беременности, на пять категорий – А, В, С, D и X, основываясь на их системной доступности и всасываемости, а также сообщениях о врожденных уродствах у человека и животных. По данным FDA, блокаторы H₂-рецепторов гистамина (ранитидин, фамотидин) и ингибиторы протонного насоса (пантопразол, лансопразол) были отнесены к категории В («лекарства, которые принимало ограниченное количество беременных и женщин детородного возраста без каких-либо доказательств их влияния на частоту врожденных аномалий или повреждающего действия на плод»). При этом в исследованиях на животных не выявлено повышения частоты повреждений плода или такие результаты получены, но доказательства зависимости полученных результатов с применением препарата не выявлено [10, 12].

Ингибиторы протонной помпы (ИПП) в исследованиях на животных (кролики и крысы) не выявили изменений фертильности и тератогенности при превышении в 16–18 раз «человеческой» дозы (Schardein и соавт., 1990; Briggs соавт., 1998). Все ингибиторы протонной помпы более эффективны, чем блокаторы H₂R или плацебо, с уменьшением симптоматики у 70–80% пациенток через 2–4 нед лечения [1, 4, 7, 13, 14].

Рекомендации по лечению ГЭРБ во время беременности (штат Аризона)

1-й этап

- Не лежать после еды.
- Исключить из рациона шоколад, лук, перец, лимоны, помидоры, острые блюда.
- Поднять головной конец кровати.
- Принимать антациды, не принимать препараты, содержащие натрия гидрокарбонат.

2-й этап

Если лечение неэффективно:

- Антациды.
- Антагонисты H₂R.

3-й этап

В случае выраженной симптоматики, значительного ухудшения качества жизни, отсутствия эффекта от лечения рекомендовано:

- Ингибиторы протонной помпы (пантопразол).

Наши рекомендации также предусматривают изменение диеты и стиля жизни:

- Принимать пищу 5–6 раз в сутки и небольшими порциями.
- В рацион включать продукты, обладающие щелочными свойствами (творог, яйца всмятку, омлеты паровые, отварное нежирное мясо, сливочное и растительные масло).
- Овощи употреблять отварными, дополнительно протирать, готовить пюре.
- Фрукты (яблоки) запекать.
- Включать в рацион продукты, препятствующие запорам (свекла, чернослив).
- Совершенно исключить из рациона копченую колбасу, кетчуп, майонез, жирные мясо и рыбу, острые приправы, кислые фрукты, ягоды, овощи с грубой клетчаткой (белокочанная капуста, лук репчатый), напитки (чай, кофе) употреблять не горячими.
- Последний прием пищи должен быть за 3 ч до сна.
- После еды не следует ложиться в течение 30–40 мин.
- Спать на кровати с приподнятым на 15–20 см головным концом.
- Одежда не должна быть сдавливающей.

При неэффективности таких мер беременным с проявлениями ГЭРБ назначали антациды. У 40 женщин во второй триместр беременности с выраженной симптоматикой ГЭРБ, значительным нарушением качества жизни, отчетливой рефрактерностью к лечению назначали Пульцет по 1 таблетке (40 мг) в 1 сут до или во время еды, не разжевывая и запивая жидкостью, в течение 14 сут.

Оценка эффективности представлена в табл. 1. Необходимо отметить высокую эффективность препарата.

Таблица 1

Эффективность применения Пульцета у женщин с ГЭРБ

<p>Препарат эффективен у 38 (95%) пациенток</p>	<p>На 14-е сутки: купирование или значительное уменьшение выраженности изжоги, болевого и диспепсического синдрома. После окончания курса лечения: состояние клинической ремиссии, нормализация данных лабораторных и инструментальных методов исследования</p>
<p>Препарат неэффективен (сохранение диспепсического синдрома) у 2 (5%) пациенток</p>	<p>На 14-е сутки: незначительная динамика выраженности изжоги, болевого и диспепсического синдрома. После окончания курса лечения изжога не исчезла</p>

Таблица 2

Переносимость Пульцета при лечении ГЭРБ

<p>Хорошая у 36 (90%) пациенток</p>	<p>При объективном осмотре в динамике не выявлено каких-либо патологических изменений или клинически значимых отклонений. Данные лабораторного исследования достоверно не изменяются и не выходят за пределы нормы. Побочных реакций не отмечено</p>
<p>Удовлетворительная у 4 (10%) пациенток</p>	<p>При объективном осмотре в динамике выявляют незначительные изменения переходящего характера, которые не требуют изменения схемы лечения и проведения дополнительных медицинских мероприятий, и/или данные лабораторного исследования незначительно отклоняются от пределов нормы, и/или наблюдаются незначительные побочные реакции, не причиняющие серьезных проблем пациенту и не требующие отмены препарата</p>
<p>Неудовлетворительная не отмечена ни в одном случае</p>	<p>При объективном осмотре в динамике выявляют патологические изменения, требующие отмены препарата и проведения дополнительных медицинских мероприятий, и/или данные лабораторного исследования претерпевают клинически значимые негативные изменения, что влечет за собой необходимость в дополнительном обследовании и интерпретации данных, и/или наблюдается нежелательная побочная реакция, в значительной степени влияющая на состояние больного и требующая отмены препарата и применения дополнительных медицинских мероприятий</p>

Таблица 3
Динамика лечения препаратом Пульцет у женщин с ГЭРБ

Симптом	1-е сутки	7-е сутки	14-е сутки
Боль в надчревной области	40/100	12/30	0
Изжога	40/100	14/35	0
Отрыжка	16/40	4/10	1/5
Тошнота	20/50	6/15	0
Рвота	8/20	0	0
Нарушение аппетита	40/100	24/60	1/5
Нарушение стула	12/30	2/5	0

Оценка переносимости представлена в табл. 2. По критериям переносимости, у 90% женщин отмечена хорошая переносимость Пульцета.

Динамика лечения представлена в табл. 3.

Итак, к концу лечения у всех 40 женщин удалось добиться исчезновения большинства симптомов ГЭРБ.

Выводы

ГЭРБ наблюдается у 30–50% беременных.

Нужно помнить о высоком риске аспирации у беременных с ГЭРБ во время родов при проведении анестезии.

Пульцет в дозе 40 мг 1 раз в сутки высокоэффективен при ГЭРБ.

При применении Пульцета не выявлено акушерских или перинатальных осложнений.

Сучасні підходи до лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби під час вагітності

Ю.В. Давидова, Л.М. Булик

У статті наведено дані про підходи до лікування гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби під час вагітності. Проаналізовано ефективність лікування даної патології пантопразолом.

Ключові слова: гастроєзофагеальна хвороба, вагітність, лікування, пантопразол.

Modern approaches for the treatment of gastroesophageal reflux disease in pregnancy

Yu. V. Davydova, L. M. Bulyk

The article presents the modern data concerning the approaches to the treatment of gastroesophageal reflux disease at pregnancy. Efficacy of pantoprazol treatment of this pathology has been analyzed.

Key words: gastroesophageal disease, pregnancy, treatment, pantoprazol.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ali R.A., Egan L.J. Gastroesophageal reflux disease in pregnancy // PMID: 17889808 [PubMed – indexed for Medline].
2. American Gastroenterological Association Institute medical position statement on the use of gastrointestinal medications in pregnancy. – American Gastroenterological Association Institute – Medical Specialty Society, 2006. – NGC:005090.
3. Bor S., Kitapcioglu G., Dettmar P., Baxter T. Association of heartburn during pregnancy with the risk of gastrophageal reflux disease // Clin. Gastroenterol. Hepatol. – 2007. – Sept., 5 (9). – P. 1035–1039.
4. Brigg G.G., Freeman R.Y., Yaffe S.J. Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. – Baltimore: Williams and Wilkins, 2002.
5. Dowswell T., Neilson J.P. Interventions for heartburn in pregnancy // Cochrane Database Syst. Rev. – 2008. – Oct 8. – CD007065.
6. Fill Malfertheiner S., Malfertheiner M.V., Monkemuller K. et al. Gastroesophageal reflux disease and management in advanced pregnancy: a prospective survey // Digestion. – 2009. – 79 (2). – P. 115–120.
7. Keller J., Frederking D., Layer P. The spectrum and treatment of gastrointestinal disorders during pregnancy // PMID: 18670442 [PubMed – indexed for Medline].
8. Lalkin A., Loebstein R., Addis A. et al. The safety of omeprazole during pregnancy: a multicenter prospective controlled study // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1998. – 179. – P. 727–730.
9. Marrero J.M., Goggin P.M., de Caestecker J.S. et al. Determinants of pregnancy heartburn // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 2002. – 99. – P. 731–734.
10. Marshall J.K., Thomason A.B.R., Armstrong D. Omeprazole for refractory gastroesophageal reflux disease during pregnancy and lactation // Can. J. Gastroenterol. – 1998. – 12. – P. 225–227.
11. Nagler R., Spiro H.M. Heartburn in late pregnancy: manometric studies of esophageal motor function // J. Clin. Invest. – 1991. – 40. – P. 954–970.
12. Rey E., Rodriguez-Artalejo F., Herraiz M.A. et al. Gastro-esophageal reflux symptoms during and after pregnancy: a longitudinal study // Gastroenterol. – 2008. – 135 (3). – P. 1003–1005.
13. Richter J.E. The Management of Heartburn in Pregnancy // Alimentary Pharmacology & Therapeutics. – 2005 [databases PubMed and Medline].
14. Wilton L.V., Pearce G.L., Martin R.M. et al. The outcomes of pregnancy in women exposed to newly marketed drugs in general practice in England // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 1998. – 105. – P. 882–889.

ІНГІБІТОР ПРОТОННОГО НАСОСУ

Пульцет

Пантопразол 40 мг, №14, №28

має інтелект



Діагноз: ЖЕРХ
РЕЦЕПТ

(дорослий, дитячий – потрібне підкреслити)

Номер рецепта №

« 20 » р.
(дата виписки рецепта)

За повну вартість

Безоплатно

Оплата 50%

Прізвище, ім'я та по батькові
і вік хворого

Адреса хворого або номер
медичної карти амбулаторного хворого

Rp:

Пульцет № 28
1 таблетка на добу

Підпис та особиста печатка
лікаря (розбірливо)
Рецепт дійсний протягом 10 днів

М. П.
печатка лікувально-
профілактичного закладу



Перинатальні наслідки в жінок із загрозою розвитку передчасних пологів

С.П. Писарєва, І.І. Воробйова, А.А. Живецька, Н.В. Рудакова

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

У статті проаналізована соматична й гінекологічна патологія, перебіг вагітності і пологів, постнатального та раннього неонатального періоду в пацієнок із передчасними пологами. Установлено, що рівень смертності недоношених дітей в основному залежить від терміну гестації, методу розродження, а також показань щодо дострокового оперативного розродження. Із причин смертності дітей даної категорії провідне місце посідають внутрішньошлункові крововиливи III–IV ступеня тяжкості. Показано, що факторами ризику церебральних розладів у дітей, крім терміну гестації, є ускладнення антенатального періоду (тривала загроза переривання, нефропатія різного ступеня тяжкості, хронічна гіпоксія) і інтранатального періоду – швидкі самовільні пологи, тривалий безводний проміжок, кесарів розтин, проведений за абсолютними показаннями. **Ключові слова:** передчасні пологи, недоношена дитина, ускладнення вагітності.

Попри успіхи перинатальної медицини й наукові досягнення у відтворенні перинатальних технологій, проблема передчасних пологів не стає менш актуальною [1, 4]. Це зумовлено тим, що передчасні пологи визначають рівень перинатальної смертності та захворюваності [2, 3].

Перинатальна смертність недоношених новонароджених у 33 рази вище, ніж доношених, а мертвороджуваність у разі передчасних пологів спостерігається у 8–13 разів частіше, ніж при своєчасних. На недоношених новонароджених припадає 60–70% ранньої неонатальної смертності і 65–75% – дитячої [3, 5]. Частота інвалідизації дітей, народжених передчасно, у 22 рази вище, ніж дітей, народжених у строк [6–8].

Наукові досягнення останніх років дозволили створити перинатальні технології, які дозволяють підвищувати рівень виживаності недоношених немовлят з екстремально низькою та низькою масою тіла під час народження. За цим з'явилися нові проблеми, пов'язані з високим рівнем перинатальної захворюваності і підвищенням абсолютного числа інвалідів серед таких дітей.

Ситуація ще більш загострилася з переходом української охорони здоров'я на рекомендовані ВОЗ критерії живонародження з включенням у державну статистику пологів з 22 тиж гестації і новонароджених з масою тіла від 500 г.

У даній проблемі залишається багато не вирішених питань: недостатньо вивчений вплив супутніх захворювань матері, ускладнень перебігу вагітності і пологів, методу розродження на стан дітей, народжених передчасно; не до кінця визначена роль кесарева розтину у зниженні частоти церебральних пошкоджень у недоношених новонароджених.

Нами було проведено клініко-статистичний аналіз перебігу вагітності, пологів, стану плода та новонароджених за даними історій пологів вагітних групи ризику виникнення передчасних пологів, які перебували на лікуванні у відділенні наукових проблем невиношування вагітності ДУ «ІПАГ АМН України» у 2006–2008 роках. Усього проаналізовано 754 історії пологів.

Усі цифрові дані, одержані під час виконання роботи, оброблені статистично.

Протягом дослідження під наглядом було 90% міських мешканок та 10% – сільських.

У законному шлюбі перебувало 80,4% жінок. Порівняно високою була кількість незаміжніх (19,6%), які належать до загрозової за статевими захворюваннями соціальної групи.

За соціальним статусом більш за всіх було жінок-службовок (майже 60%) – медики, вчителі, касири, продавці, які через свою професійну діяльність контактували з великою кількістю людей і могли потрапляти під несприятливі епідеміологічні впливи. Домогосподарок було 35,3%.

Вік жінок коливався від 18 до 40 років. У віці до 20 років було 23 (3,1%) пацієнтки, 21–25 років – 340 (45,1%), 26–30 років – 147 (19,5%), 31–35 років – 177 (23,5%), 36–40 років – 67 (8,9%). Отже, найбільша кількість вагітних була у віці від 21 до 35 років.

Менструації у 47 (6,2%) жінок з'явилися у віці до 12 років, у 662 (87,8%) – у 12–15 років, у 45 (5,99%) – у 16 років та пізніше. Регулярні менструації були у 657 (87,2%).

За даними анамнеза встановлено, що майже в половині жінок були порушення менструальної функції: у 238 (31,6%) – альгоменорея, у 86 (11,4%) – поліменорея, у 12 (1,6%) – дисменорея.

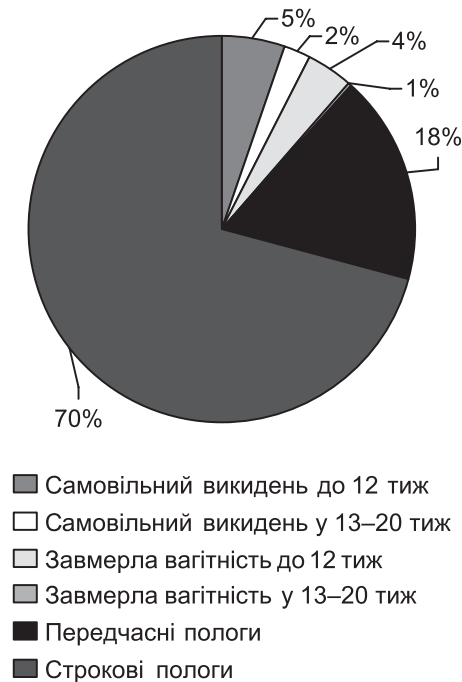
Обтяжений гінекологічний анамнез був у 527 (69,9%) вагітних. Найчастіше до вагітності вони страждали на хронічні запальні захворювання матки та придатків – 409 (54,2%) жінок. Гінекологічні захворювання, які свідчать про наявність гормональної дисфункції (синдром полікістозних яєчників, лейоміома матки, ендометріоз, кіста яєчника та ін.), виявлені в 118 (15,7%) жінок. Із 754 обстежених безплідність була в 124 (16,4%): у 96 (12,7%) – первинна, у 28 (3,7%) – вторинна. Головні причини безплідності: гормональний дисбаланс, непрохідність маткових труб, двобічна позаматкова вагітність в анамнезі, чоловічий фактор (патологія еякуляту). Наявність гормональних порушень ще до настання вагітності, пов'язаних з розладом менструального циклу, також могла призводити до безплідності, а під час вагітності бути пусковим моментом у розвитку загрози невиношування, особливо в I триместрі. У 42 (5,6%) жінок теперішня вагітність настала шляхом екстракорпорального запліднення (ЕКЗ).

Із соматичного анамнезу встановлено, що майже всі жінки до 12 років перехворіли на дитячі інфекції (кір, скарлатину, червоничку, епідемічний паротит, вітряну віспу). У дорослому віці вони часто хворіли на ОРВІ. Операції на лімфоїдних тканинах (тонзилектомія, апендектомія) перенесли 151 (20,0%); 90% жінок є носіями вірусу простого герпесу (ВПГ) і цитомегаловірусу (ЦМВ). Усе це дозволяє припустити, що вагітність у них настала на тлі імунодефіцитного стану.

Завагітніли вперше 154 (20,4%) пацієнтки, 600 (79,6%) – повторно. Повторно вагітних, які мали народити вперше, було 384 (50,9%); повторно – 216 (28,6%).

У 133 (17,6%) жінок в анамнезі були штучні аборти, у 10 (1,3%) – позаматкова вагітність.

Самовільні аборти відбулись у 278 (36,9%) жінок. У 216 (28,6%) було 1–2 самовільних переривання вагітності, у 62 (8,2%) – 3 та більше. У 195 (25,9%) вагітність перервалася у I триместрі, у 38 (5,0%) – з 13-го до 21-го тижня; у 45 (5,99%) жінок самовільне переривання вагітності було як у I, так і в II триместрі вагітності.



Мал. 1. Наслідки вагітності в жінок із загрозою передчасних пологів, які перебували на лікуванні у відділенні невиношування вагітності

У 57 (7,6%) жінок в анамнезі виявлено припинення розвитку ембріона до 12 тиж вагітності, у 26 (3,5%) – наявність самовільних абортів, а також припинення розвитку ембріона.

Ускладнення попередніх вагітностей могли створити умови для тривалої персистенції латентної інфекції в порожнині матки та цервікальному каналі з наступним інфікуванням плодового яйця і сприяти розвитку гормонального дисбалансу в період гестації. Усе це призводить до виникнення ускладнень перебігу вагітності і перинатальної патології.

У 150 (19,9%) жінок попередні вагітності закінчилися строковими, у 60 (8%) – передчасними пологами, у 6 (0,8%) в анамнезі були як передчасні пологи, так і строкові. Ранні передчасні пологи (від 22 до 27 тиж вагітності) були в 15 (2%) жінок, пізні передчасні пологи (від 28 до 36 тиж) – у 45 (5,99%).

У всіх обстежених жінок нинішня вагітність супроводжувалась клінічними проявами загрози переривання: у 680 (90,2%) були скарги на періодичний біль у попереку та внизу живота, у 74 (9,8%) – біль поєднувався з кров'янистими виділеннями з піхви. Істміко-цервікальна недостатність була у 183 (24,3%) вагітних. Для збереження вагітності всім їм було накладено круговий шов на шийку матки.

Крім загрози переривання вагітності були і інші ускладнення: у 411 (54,5%) – анемія, у 92 (12,3%) – блювання вагітних, у 100 (13,3%) – прееклампсія легкого, у 25 (3,3%) – середнього та важкого ступеня, у 312 (41,4%) – плацентарна недостатність, у 121 (16,1%) – дистрес плода.

Інфекційні захворювання (ГРЗ та загострення хронічного пієлонефриту) під час вагітності зі значним підвищенням температури тіла спостерігались у 103 (13,7%) жінок.

Усі вагітні були обстежені на наявність інфекцій TORCH-комплексу: токсоплазмоз, цитомегаловірус – ЦМВ, вірус герпесу звичайного – ВГЗ та уrogenітальні інфекції. У 679 (90%) жінок виявлено ВГЗ у поєднанні з ЦМВ (за даними ІФА), у 231 (30,7%) – хронічний токсоплазмоз, у 77 (10,2%) – хламідіоз, у 59 (7,8%) – мікоплазмоз, у

117 (15,5%) – уреapлазмоз. У 345 (45,8%) жінок TORCH-інфекції поєднані з уrogenітальними інфекціями.

Незважаючи на терапію, яку проводили для збереження вагітності, вона перервалася у 89 (11,8%) жінок. У 56 (7,4%) відбувся самовільний викидень: у 40 (5,3%) – до 12 тиж і у 16 (2,1%) – у 13–21 тиж гестації; у 33 (4,4%) жінок вагітність припинила розвиток: у 29 (3,9%) – до 12 тиж, у 4 (0,5%) – у 13–21 тиж (мал. 1).

Передчасні пологи відбулись у 132 (17,5%) жінок: у 22–27 тиж – у 13 (9,8%); у 28–33 тиж – у 22 (16,7%), у 34–36 тиж – у 97 (73,5%).

У 529 (79,5%) відбулись строкові пологи. У 4 (10,6%) – у 42 тиж.

Із 533 жінок, які народили в 37–42 тиж гестації, пологи без ускладнень відбулися у 210 (39,4%). У 323 (60,6%) спостерігалися такі ускладнення: несвоєчасний вилів навколоплодових вод – у 267 (50,1%); розриви м'яких тканин – у 149 (27,9%); дефект плаценти та оболонки – у 80 (15,1%); дистрес плода – у 53 (9,9%); передчасне відшарування нормально або низько розташованої плаценти – у 18 (3,4%).

Із 533 роділлей лише у 163 (30,6%) пологи відбулись без оперативних утручань.

Кесарів розтин проведено 117 (22%) жінкам. Показання до операції: вік вагітних, що народжували вперше, понад 30 років за наявності додаткових несприятливих умов (звичне невиношування, тривала безплідність, ЕКЗ); рубець на матці після попередніх кесаревих розтинів; нефропатія важкого ступеня; тяжкий хронічний або гострий дистрес плода; сідничне передлежання; передчасне відшарування нормально або низько розташованої плаценти; крупний плід; клінічно вузький таз; загострення герпетичної інфекції; лейоміома матки; міопія високого ступеня та проведені операції на сітківці.

Ручна та інструментальна ревізія порожнини матки виконана в 118 (22,1%) породілей, з них у 100 (18,8%) з приводу дефекта плацентарної тканини та оболонки, у 18 (3,4%) – для реабілітації за наявності прееклампсії важкого ступеня. Епізіо- та перінеотомія виконані у 234 (43,9%) роділлей. Показання до операції: загроза розриву високої промежини, сідничне передлежання та дистрес плода (для прискорення пологів).

Крововтрата під час пологів коливалась від 100 до 800 мл. До 200 мл крововтрата була у 127 (23,8%) жінок, 201–400 мл – у 273 (51,2%), 401–600 мл – у 110 (20,6%) і 601 мл та більше – у 23 (4,3%) (у разі передчасного відшарування нормально або низько розташованої плаценти, гіпотонії матки).

У 533 жінок народилися 543 дитини, у 14 (2,6%) випадках двійні. У головному передлежанні народилися 503 (92,6%) дитини, у сідничному – 40 (7,4%). Усі діти народилися живими. Більша кількість дітей народилася з масою тіла 3000–4000 г.

Одразу після народження стан новонароджених оцінено за шкалою Апгар: 8–9 балів – у 367 (67,6%), 5–7 балів – у 159 (29,3%), 3–4 бали – у 17 (3,1%).

Здоровими народилися 456 (84%) дітей, у стані асфіксії – 77 (14,2%). У 39 (7,2%) дітей при народженні встановлена гіпотрофія, у 49 (9%) – порушення мозкового кровообігу, у 34 (6,3%) – внутрішньоутробне інфікування.

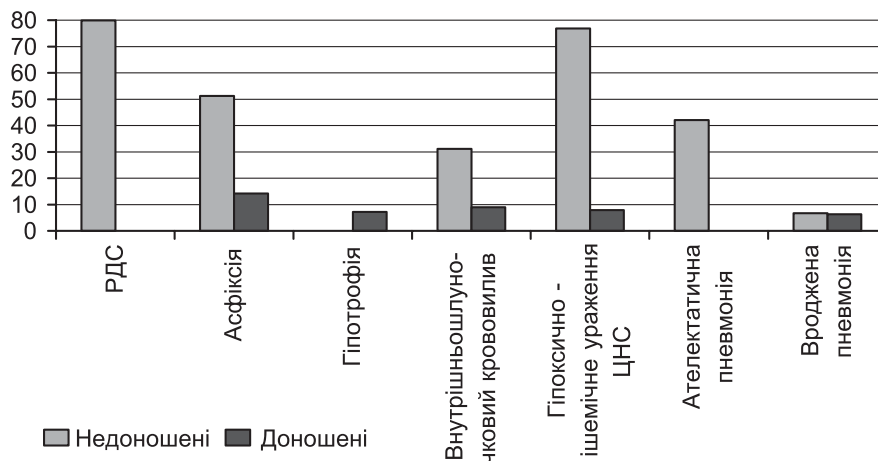
Найбільша кількість передчасних пологів відбулась у 31–36 тиж гестації – 106 (80,3%). У терміні 23–24 тиж відбулися 1 пологи (0,8%), у 25–26 тиж – 5 пологів (3,8%), у 27–28 тиж – 9 (6,8%), у 29–30 тиж – 11 (8,3%) (таблиця).

Метод розродження для жінок із передчасними пологами визначали за терміном гестації, акушерською ситуацією та станом плода. Кесарів розтин проведений у 41 (31,1%) з 132, здебільшого у 29–32 тиж гестації. У 25–28 тиж гестації

А К У Ш Е Р С Т В О

Термін гестації, в якому відбулися передчасні пологи у обстежених жінок, абс. число (%)

Термін гестації під час народження	Одноплідна вагітність	Багатоплідна вагітність	Усього
23-24		1 (3,45)	1 (0,8)
25-26	5 (4,9)	-	5 (3,8)
27-28	8 (7,8)	1 (3,45)	9 (6,8)
29-30	9 (8,7)	2 (6,9)	11 (8,3)
31-32	23 (22,3)	4 (13,8)	27 (20,5)
33-34	33 (32)	13 (44,8)	46 (34,8)
35-36	25 (24,3)	8 (27,6)	33 (25)
Усього	103 (78)	29 (22)	132 (100)



Мал. 2. Частота розвитку ускладнень у дітей, народжених від матерів, перебіг вагітності в яких ускладнився загрозою передчасних пологів

кесарів розтин проведений у 78,8% за екстремними показаннями. Зі збільшенням терміну гестації відзначається розширення показань до оперативного розродження в інтересах плода.

Передчасні пологи через природні пологові шляхи відбулись у 91 (68,9%) жінок. Із них у 26 (28,6%) пологи почалися з передчасного відходження навколоплодових вод.

Тривалість I періоду пологів становила від 1 год 45 хв до 11 год 40 хв, у середньому – 6,5±0,15 год; II період пологів у середньому тривав 19,4±0,1 хв (від 5 до 40 хв).

У 58 (63,7%) роділлей застосовували медикаментозне знеболення з використанням анальгетиків, спазмолітиків, наркотичних та ненаркотичних препаратів.

Тривалість безводного проміжку більш 12 год була в 17 (12,9%) жінок, у 8 (6,1%) пацієнток безводний проміжок становив понад 24 год.

Швидкі передчасні пологи (у середньому 2,3±0,18 год) відбулися у 23 (25,3%) жінок, з них у 86% у терміні гестації до 32 тиж.

Під час передчасних пологів спостерігались такі ускладнення: дистрес – у 12 (9,1%) жінок, передчасний вилів навколоплодових вод – у 34 (25,8%), слабкість пологової діяльності – у 16 (12,1%), передчасне відшарування низько розташованої плаценти – у 5 (3,8%), дефект плаценти та оболонки – у 43 (32,6%), щільне прикріплення плаценти – у 7 (5,3%), кровотеча у III та ранній післяпологовий період – у 27 (20,5%), розриви м'яких тканин пологових шляхів – у 17 (12,9%).

Велика кількість ускладнень під час пологів зумовили високу частоту оперативних утручань. Кесарів розтин проведено у 41 (31,1%) жінки, ручне відокремлення та виділен-

ня плаценти – у 7 (5,3%), ручна ревізія стінок порожнини матки – у 9 (6,8%), інструментальна ревізія стінок порожнини матки – у 34 (25,8%), розсічення промежини – у 11 (8,3%).

Усього передчасно народилося 166 (23,6%) дітей, у тому числі у 28 (4,2%) – двійні та у 3 (0,45%) – трійні. Одні пологи двійнею відбулись у 23–24 тиж гестації, 6 – у 27–32 тиж та 21 – у 33–36 тиж.

Народилися живими 164 (23,4%) дитини, двоє – мертви (пологи у 23–24 тиж двійнею: перший – хлопчик, мертвий, масою 570 г, зростом 29 см, другий – хлопчик, мертвий, масою 530 г, зростом 29 см). Обидві дитини загинули інтранатально.

У 164 дітей, народжених передчасно, були виявлені такі патологічні стани (мал. 2): респіраторний дистрес-синдром (РДС) тип I – у 131 (79,9%) дитини, асфіксія тяжкого ступеня – у 84 (51,2%), асфіксія помірного ступеня тяжкості – у 80 (48,8%), гіпоксично-ішемічне ураження центральної нервової системи (синдром пригнічення) – у 126 (76,8%), ателектатична пневмонія – у 69 (42,1%), вроджена пневмонія – у 11 (6,7%), внутрішньошлунковий крововилив (ВШК) – у 51 (31,1%), а саме: ВШК I ступеня – у 22 (13,4%), ВШК II ступеня – у 16 (9,8%), ВШК III ступеня – у 12 (7,3%), ВШК IV ступеня – у 1 (0,6%), крововилив (СЕК) – у 17 (10,4%), привентрикулярна лейкомаляція – у 6 (3,7%), ДВЗ-синдром розвився в 4 (2,4%) новонароджених.

Не було виявлено залежності ступеня дихальної недостатності від методу розродження. Більшість передчасно народжених дітей народилися з явищами дихальної недостатності. Тяжка дихальна недостатність була встановлена в 106 (63,9%) новонароджених. У найближчі часи після народження

114 (68,7%) дітей потребували переведення на штучну вентиляцію легень. Різниця у стані новонароджених в основному залежала від терміну гестації і маси тіла під час народження.

У неонатальний період померли 23 (3,3%) дитини, з них 10 (1,4%) дітей, народжених під час ранніх передчасних пологів, 13 (1,95%) – під час пізніх передчасних пологів. У більшості померлих дітей (61,5%) під час народження спостерігалась асфіксія тяжкого або середнього ступеня тяжкості.

Перинатальна смертність становила 21,3‰.

Зі збільшенням терміну гестації відзначалося вірогідне зниження смертності недоношених новонароджених. Діти, народжені від 22 до 27 тиж гестації, помирали в 100% випадків, а діти, народжені від 28 до 36 тиж – у 10,7% випадків.

Отже, виживаність у разі передчасних пологів більшою мірою визначається терміном гестації.

У термінах гестації 28–34 тиж смертність у разі оперативного розродження нижче, ніж у разі пологів через природні пологові шляхи. Так, смертність новонароджених після кесарева розтину в неонатальний період становила 18,3% від загальної кількості оперативних пологів і 32,4% – від загальної кількості пологів через природні пологові шляхи.

За результатами аналізу причин смерті недоношених новонароджених було виявлено, що основними причинами були: масивні крововиливи у шлуночки головного мозку, вроджена інфекція та респіраторний дистрес-синдром. У 76% випадків причиною смерті було поєднання цих факторів.

ВИСНОВКИ

Отже, смертність і захворюваність недоношених новонароджених визначаються терміном гестації. Вірогідність летального наслідку тим вище, чим менше термін гестації.

У структурі причин смертності дітей у термінах гестації 25–32 тиж у постнатальний, ранній неонатальний періоди провідне місце посідають внутрішньошлуночкові крововиливи та тяжка дихальна недостатність. Частота і тяжкість цих ускладнень зворотно пропорційні гестаційному віку.

Кесарів розтин не вирішує повною мірою проблему виживання недоношених новонароджених. Проте проведення оперативного розродження за відносними показаннями, у першу чергу в інтересах плода, знижує частоту внутрішньошлуночкових крововиливів порівняно з частотою їх розвитку в разі пологів через природні пологові шляхи.

Післяпологовий період у 448 (63,9%) породілей перебігав без ускладнень.

У 306 (40,6%) жінок у післяпологовий період була анемія, у 15 (1,99%) – субінволюція матки з наступним вишкрібанням стінок порожнини матки.

Більшість породілей – 547 (82,3%) – виписані зі стаціонару на 6–10-ту добу після пологів, 118 (17,7%) жінок були затримані на більш тривалий термін у зв'язку з виходженням недоношених немовлят.

Результати проведених досліджень свідчать про досить високий рівень гестаційних ускладнень у разі невиношування вагітності.

Вирішення цієї проблеми, на нашу думку, у першу чергу пов'язано з оптимізацією лікувальних заходів загрози передчасних пологів з метою пролонгування вагітності до терміну строкових пологів.

Перинатальные исходы у женщин с угрозой развития преждевременных родов

С.П. Писарева, И.И. Воробьева, А.А. Живецкая, Н.В. Рудакова

В статье проанализированы соматическая и гинекологическая патология, течение беременности и родов, постнатального и раннего неонатального периода у пациенток с преждевременными родами. Установлено, что уровень смертности недоношенных детей в основном зависит от срока гестации, метода родоразрешения, а также показаний для досрочного оперативного родоразрешения. Из причин смертности детей данной категории лидирующее место занимают внутрижелудочковые кровоизлияния III–IV степени тяжести. Показано, что факторами риска церебральных расстройств у детей, помимо срока гестации, являются осложнения антенатального периода (длительная угроза прерывания, нефропатия различной степени тяжести, хроническая гипоксия) и интранатального периода – быстрое самопроизвольные роды, длительный безводный промежуток, кесарево сечение, производимое по абсолютным показаниям.

Ключевые слова: преждевременные роды, недоношенный ребенок, осложнения беременности.

Perinatal outcomes of womens with premature

S.P. Pisareva, I.I. Vorobjeva, A.A. Gevetskay, N.V. Rudakova

The article presents the results of examination of patients with preterm delivery and their children in the postnatal and early neonatal periods. Somatic and gynecological pathologies, a course of pregnancy and labor, of postnatal and early neonatal periods were analyzed. It was found that the mortality among the premature infants depends mainly on the term of gestation and a method of delivery, and also on indications for preterm operative delivery. Among the causes of mortality in this category of children, the leading role belongs to intraventricular hemorrhages III-IV degree. It was shown that risk factors for cerebral disorders in children, apart from the term of gestation, a complications of the antenatal period (prolonged threatened interruption, nephropathy of different severity, chronic hypoxia) and of the intranatal period - rapid spontaneous labor, long dry stage, cesarean section by absolute indications.

Key words: preterm delivery, premature infant, complications of pregnancy.

ЛІТЕРАТУРА

- Кулаков В.И. Преждевременные роды – тактика ведения с учетом сроков гестации / В.И. Кулаков, В.Н. Серов, В.М. Сидельникова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2002. – № 2. – С. 13–17.
- Курцер М.А. Перинатальная смертность и пути ее снижения: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2001. – 36 с.
- Савельева Г.М. Роль интранатальной охраны плода в улучшении перинатальных исходов. / Г.М.Савельева, М.А.Курцер, Р.И. Шалина // Акушерство и гинекология. – 2000. – № 5. – С. 3–8.
- Шалина Р.И. Перинатальные исходы у недоношенных новорожденных с экстремально низкой и низкой массой тела при рождении / Р.И. Шалина, Ю.В. Выхристюк, С.В. Кривоножко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 57–63.
- Шалина Р.И. Факторы риска церебральных нарушений у недоношенных детей. / Р.И. Шалина, Е.Б. Херсонская, М.А. Курцер // Проблемы беременности высокого риска. – 2002. – № 6. – С. 32–38.
- Шалина Р.И. Преждевременные роды и перинатальные исходы. / Р.И. Шалина, Е.Б. Херсонская, Е.М. Карачунская, А.Л. Виркеман // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 2. – С. 21–25.
- Norwitz E.R. A systematic approach to the management of preterm labor. / E.R. Norwitz, J.N. Robinson // Semin Perinatol. – 2001. – № 25 (4). – С. 223–235.
- Ziadeh S.M. Obstetrical outcomes amongst preterm singleton births. / S.M. Ziadeh // Saudi Med J. – 2001. – № 22 (4). – P. 342–346.

Медико-генетичні аспекти репродуктивних утрат у I та II триместрах вагітності в жінок з патологією перинатального періоду в анамнезі

А.М. Шлемкевич, Н.Л. Гулеюк, О.С. Нечай, І.А. Сєднева
ДУ «Інститут спадкової патології АМН України»

Як довели результати проведених досліджень, найефективнішим методом профілактики спадкової патології і вроджених вад розвитку є пренатальна діагностика, яка дає можливість вирішити питання про ураження плода і своєчасне переривання вагітності.

Ключові слова: вагітність, пренатальна діагностика, репродуктивні втрати, каріотип.

Проблема лікування жіночої безплідності нині набуває величезного не тільки медичного, але й соціально-демографічного значення. Розвиток сучасних технологій діагностики і лікування жіночої безплідності дозволяє підвищити число жінок, в яких настає вагітність. Проте ці пацієнтки належать до групи високого ризику з розвитку невиношування і плацентарної недостатності, які є основними причинами високого рівня перинатальної патології.

Не менш важливим є і той факт, що, як правило, вік пацієнток понад 30 років, у них обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез, супутні соматичні захворювання, раніше ці жінки лікувалися з приводу безплідності, нерідко мають ендокринні порушення або виражені анатомічні зміни органів малого таза, генетичну патологію. Перебіг вагітності та пологів у такої обтяженої групи хворих природно може частіше, ніж звично, ускладнюватись акушерською та перинатальною патологією і як наслідок – призводити до погіршення кінцевих результатів проведеного лікування безплідності [1, 3–5].

Можна стверджувати, що значна частина факторів дитячої інвалідності діють у самі ранні періоди життя. Для пояснення цієї закономірності необхідно прийняти до уваги незадовільний стан здоров'я жінок репродуктивного віку. Соматичні та нервово-психічні захворювання реєструються у 40–60% вагітних. Погіршення економічної і екологічної ситуації негативно впливає на здоров'я жінок. За останні роки відзначається висока частота безплідності, гестозів, анемії вагітних, маткових кровотеч, загрози викидня, артеріальної гіпертензії та ін. У той самий час внесок спадковості в патологію репродуктивної функції жінок доволі значний і може сягати 83,6% [1, 3–5].

За даними зарубіжної та вітчизняної статистики, у всьому світі із року в рік спостерігається підвищення народжуваності дітей з вродженими вадами розвитку і спадковими хворобами. У структурі смертності немовлят природжені вади розвитку стабільно посідають 2–3-тє місця. Слід зазначити, що в багатьох дітей ризик інвалідності існує ще до народження. Частина дітей з природженими і спадковими захворюваннями має тяжкі розлади вже під час народження, решта можуть стати інвалідами в подальшому житті [1, 3–5].

Найбільш ефективним засобом профілактики спадкової патології та природжених вад розвитку є пренатальна діагностика, яка дозволяє вирішити питання про вади розвитку плода і про своєчасне переривання вагітності. До основних методів належать ультразвукове дослідження, визначення біохімічних маркерів у крові вагітної, біопсія ворсин хоріона і плаценти, амніоцентез, дослідження крові і шкіри плода з визначенням каріотипу. За даними більшості спеціалізованих клінік, вико-

ристання наведених технологій дає можливість зменшити народження дітей зі спадковою та природженою патологією приблизно на 30% [2].

Основним діагностичним матеріалом для цитогенетичних досліджень у I триместрі вагітності є ворсини хоріона, у II – клітини плаценти, амніоцити та лімфоцити пуповинної крові. Під час дослідження хромосомних препаратів, отриманих з ворсин хоріона чи плаценти, існує ризик отримання як псевдопозитивних, так і псевдонегативних результатів. Це пояснюється тим, що і ворсини хоріона і цитотрофобласт мають екстраембріональне походження, тому їх каріотип може відрізнятися від каріотипу плода. Так, плацентарний мозаїцизм часто асоціюється з внутрішньоутробною затримкою розвитку плода [2].

Метою роботи було вивчення медико-генетичних аспектів репродуктивних утрат і перинатальної патології на підставі прогностичних критеріїв з використанням клінічних, ехографічних, біохімічних, мікробіологічних та генетичних методів дослідження з вивчення цитогенетичних культур амніоцитів у подружніх пар з патологією перинатального періоду та репродуктивними втратами в анамнезі в I і II триместрі вагітності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 112 вагітних із патологією перинатального періоду в анамнезі.

До контрольної групи було включено 20 соматично здорових жінок, що народжували вперше і розроджені природним шляхом.

Результати клініко-лабораторного обстеження протягом гестаційного періоду, показники динамічного моніторингу функціонального стану фетоплацентарного комплексу, цитогенетичного дослідження та інвазивної пренатальної діагностики, випадки ускладнень під час вагітності, пологів, післяпологового та неонатального періодів реєстрували в індивідуально розроблених картах спостереження.

Результати досліджень обробляли методом варіаційної статистики.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведена клінічна характеристика вагітних у віці 25–39 років з інфертильністю в анамнезі. Переважна більшість пацієнток мала в анамнезі вагітності. У більшості були обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез, високий рівень невиношування (21,4%), передчасних пологів (13,9%), синдром затримки розвитку плода (31,4%) на фоні плацентарної недостатності (58,7%); 58,2% жінок народжували вперше. Екстрагенітальна патологія виявлена в у 76,8% жінок, зокрема, артеріальна гіпертензія – у 18,5%, анемія – у 22,8%, пієлонефрит – у 10,5%, ожиріння – у 6,8%. Звертає увагу те, що в 62,7% жінок були порушення менструальної функції. Хронічні гінекологічні захворювання були в усіх жінок. Із запальних процесів переважав хронічний аднексит – у 36,7%. Ерозія шийки матки виявлена у 66,9% жінок. У сучасних умовах найбільш частими факторами ризику розвитку плацентарної недостатності є: вік жінки

понад 35 років, наявність хронічних екстрагенітальних захворювань та запальних процесів жіночих статевих органів, довготривала загроза передчасного переривання вагітності, преєклампсія та анемія вагітних.

Як було зазначено, обстежено 112 жінок, з них у 22,7% у I триместрі не було відхилень від нормального перебігу. У 42,5% був діагностований гестоз, у 51,2% – загроза переривання вагітності, причому в 16% спостережень гестація завершилась мимовільним абортom з наступним видаленням залишків плодового яйця і вишкрібанням стінок порожнини матки. У 11,7% з 16% цих пацієнток ще до мимовільного викидня і виділення плодового яйця були запідозрені анембріонія чи замерла вагітність, що виражалось припиненням його серцебиття, а також зупинкою росту плодового яйця. Гістологічне дослідження у всіх пацієнток підтвердило факт вагітності. Найчастіше це ускладнення розвивалося в 6–8 тиж гестації. Характеризуючи в цілому I триместр вагітності, необхідно вказати, що ранні терміни вагітності є критичними для пацієнток із безплідністю в анамнезі, незалежно від її причини і відзначаються більш високою частотою репродуктивних утрат та загрозою викидня.

Порушення мікробіоценозу статевих шляхів у жінок із безплідністю в анамнезі з 8–10-го тижня вагітності проявляються зниженням рівня лакто- й біфідобактерій, молочнокислих стрептококів з одночасною появою умовно патогенної та патогенної мікрофлори та TORCH інфекцій.

Найінформативнішими для кількісної оцінки ступеня індивідуального ризику репродуктивних утрат і перинатальної патології є такі параметри: тривалість жіночої безплідності понад 7 років; використання ДРТ; діагностована хромосомна патологія; наявність моногенних і мультифакторних захворювань; доплерометричні зміни у 18–20 тиж; наявність TORCH-інфекцій.

У жінок із безплідністю в анамнезі встановлено обтяжений генетичний анамнез за рахунок хромосомної патології (21%), а також моногенних та мультифакторних захворювань (22%). Під час даної вагітності генетичні порушення спостерігались у 14% жінок.

Аналіз наслідків вагітності проводили залежно від гестаційного терміну, відповідно до якого розрізняли вагітність, що не розвивалася, і мимовільний викидень у I триместрі, пізній мимовільний викидень у II триместрі, «ранні» передчасні пологи – від 28 до 34 тиж, своєчасні пологи. Несприятливими вважали наслідки вагітності за наявності репродуктивних утрат у I і II триместрах, а також передчасні пологи. Проводили ретельне зіставлення ускладнень вагітності та етіологічного фактора безплідності.

Для відбору вагітних з високим ризиком хромосомних захворювань у плода проводили комплексне дослідження рівнів біохімічних маркерів у I і II триместрах вагітності. У I триместрі в сироватці крові вагітних визначали рівень асоційованого з вагітністю білка А (РАРР-А) і β-субодиниці хоріонічного гонадотропіну (β-ХГЧ). Для визначення точного терміну вагітності використано УЗД (ультразвукова діагностика) з вимірюванням куприко-тім'яного розміру ембріона та товщини комірцевого простору. Вагітним, в яких було виявлено зниження рівня РАРР-А, підвищений рівень β-ХГЧ та потовщення комірцевого простору за даними УЗД, розширено комплекс пренатальних заходів у II триместрі проведенням досліджень рівнів біохімічних маркерів у 16–18 тиж – αFP, β-ХГЧ, н-Е3. У жінок зі зниженим рівнем αFP і паралельним підвищенням рівня β-ХГЧ і н-Е3 у подальшому були застосовані інвазивні методи пренатальної діагностики. Усім іншим вагітним з підвищеним рівнем αFP та зниженим рівнем β-ХГЧ і н-Е3 рекомендоване динамічне УЗД з метою виключення патології плода (синдром затримки розвитку плода, гіпоксія плода) та плаценти (передчасне дозрівання плаценти, кальциноз), детальне доплерометричне дослідження, кардіотокографію.

Інвазивна пренатальна діагностика проведена 97 вагітним групи ризику, яким попередньо було проведено дослідження рівнів біохімічних маркерів. Було з'ясовано, що в 13% жінок був обтяжений генетичний анамнез, у 7,5% – обтяжений генетичний анамнез та УЗ-маркери ПВР плода, у 15% – відхилення біохімічних маркерів, у 14,2% – виявлені УЗ-маркери ПВР плода, у 11,3% – відхилення біохімічних маркерів та обтяжений акушерський анамнез (ОАА), у 4,7% – відхилення біохімічних маркерів та УЗ-маркери ПВР плода, у 29% показанням був вік старше 35 років, у 2% випадків показанням були зміни каріотипу в одного з батьків та в 1% показанням був вік матері менше 20 років. Найвищий відсоток хромосомних змін виявлено в групі, де один з батьків є носієм збалансованої перебудови, та в групі, де вік жінки був більше 35 років і виявлялися УЗ-маркери та біохімічні показники ПВР плода.

У результаті цитогенетичних досліджень культури амніоцитів та ворсин плаценти виявлено 14 випадків аномального каріотипу, з них у 5 випадках були збалансовані зміни каріотипу:

(46,XY,der(4;7)(q35;q31,3),mat ; 46,XY,der(14;21)(q10;q10)de novo ; 46,XY,der(10)t(10;7)(q26.2;p21.2)pat ; 45,XY,der(13;14)(q10;q10) ; 46,XY,t11;13)(p15.5;q22.3) та 9 випадків незбалансованих змін каріотипу : 45,XO ; 47,XX+21 ; 47,XY+21,9ph ; 47,XX+18 ; 47,XX+21 ; 47,XXX ; 47,XY+ rmar[5]/46,XY[28] ; 46,XY[24]/46,XX[1] ; 46,XX{17}/47,XX+mar.

Неоднозначне трактування викликає і виявлений випадок мозаїцизму 46,XY[24]/46,XX[1], оскільки він спостерігався тільки в одній з двох незалежних культур і міг бути наслідком прийому жінкою препаратів для збереження вагітності в I триместрі. Усім вагітним, в яких не було виявлено аномального каріотипу, вагітність рекомендовано пролонгувати з подальшим дообстеженням та спостереженням.

ВИСНОВКИ

З обстежених 112 вагітних із патологією перинатального періоду в анамнезі клінічний перебіг попередніх вагітностей супроводжувався високим рівнем невиношування (21,4%), передчасних пологів (13,6%) та затримкою внутрішньоутробного розвитку плода (31,4%) на фоні плацентарної недостатності (58,7%). Найвищий відсоток хромосомних змін виявлено в групі, де один з батьків є носієм збалансованої перебудови, та в групі, де вік жінки був більше 35 років і були виявлені УЗ-маркери та біохімічні показники ПВР плода. При проведенні інвазивної пренатальної діагностики виявлено 14(%) випадків аномального каріотипу, з них у 5 випадках були збалансовані зміни каріотипу та в 9 випадках – незбалансовані зміни каріотипу.

Отже, найбільш ефективним засобом профілактики спадкової патології та природжених вад розвитку є пренатальна діагностика, яка дозволяє вирішити питання про ураження плода і своєчасне переривання вагітності. До основних методів належать ультразвукове дослідження, визначення біохімічних маркерів у крові вагітної, біопсія ворсин хоріона і плаценти, амніоцентез, дослідження крові і шкіри плода з визначенням каріотипу. За даними більшості спеціалізованих клінік, використання зазначених технологій дає можливість зменшити народження дітей зі спадковою та природженою патологією приблизно на 30%.

Клинико-генетические аспекты репродуктивных потерь в I и II триместрах беременности у женщин с патологией перинатального периода в анамнезе
А.М. Шлемкевич, Н.Л. Гулеюк, О.С. Нечай, И.А. Седнева

Как показали результаты проведенных исследований, наиболее эффективным методом профилактики наследственной патологии и

врожденных пороков развития является пренатальная диагностика, которая позволяет решить вопросы о поражении плода и своевременном прерывании беременности.

Ключевые слова: беременность, пренатальная диагностика, репродуктивные потери, кариотип.

Medical-genetic aspects of reproductive losses in I and II trimesters of pregnancy for women with pathology of prenatal period in anamnesis
A.M. Shlemkevich, N.L. Guleuk, O.S. Nechaj, I.A. Sedneva

As have shown results of the conducted researches, prenatal diagnostics is the most effective method of prevention of pathology and congenital developmental anomalies consequence. It allows to solve

questions on fetus affection and on timely interruption of pregnancy

Key words: pregnancy, prenatal diagnostics, reproductive losses, karyotype

ЛИТЕРАТУРА

1. Затримка росту плода: діагностика, профілактика та лікування / Шашкевич В.Є., Жилка Н.Я., Потапов В.О. и др. / Мемод. рекомендації. – К., 2006. – 16 с.
2. Кузнецова Т.В., Баранов В.С. Современные цитогенетические методы в пренатальной диагностике // Современные методы диагностики наследственных болезней. М.: РАМН, 2001. – С. 48–60.
3. Кулаков В.И. Пренатальная медицина и репродуктивное здоровье женщины // Акушерство и гинекология. – 2004. – №5. – С. 19–22.
4. Савельева Г.М. Современные аспекты перинатологии // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 6. – С. 12–15.
5. Сапрыкин В.Б. Влияние перинатальных технологий на исход беременности у женщин высшей степени перинатального риска // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 1. – С. 35–36.

Н О В О С Т И М Е Д И Ц И Н Ы

ЖЕНСКИЕ ХРОМОСОМЫ ОТВЕЧАЮТ ЗА РАЗВИТИЕ ГИПЕРТОНИИ

Ученые из Университета Джорджтауна нашли, что специфика женских хромосом вызывает повышение артериального давления после менопаузы. Открытие противоречит существующей теории о гормональном регулировании уровня артериального давления.

Ученые вывели мышей мужского пола с женской хромосомой (XX) и мышей женского пола с мужской хромосомой (XY). Они предположили, что хромосомы сами отрегулируют артериальное давление.

"До сих пор невозможно отделить влияние хромосом от воздействия половых гормонов, и в этой работе мы впервые показали, что хромосомы воздействуют на артериальное давление независимо от половых гормонов", - говорит автор исследования Кэтрин Сандберг. - "Эстроген, вероятно, защищает против гипертонии, но как только гормон уменьшается, кое-что происходит на женской хромосоме XX, позволяя артери-

альному давлению повышаться".

Мужчины обладают двумя хромосомами в геноме (X от матери и Y от отца), женщины - лишь двойной хромосомой XX. Но только один ген Sry диктует развитие яичек и потому предопределяет мужской пол. В его отсутствии рождается женщина.

В новом исследовании ученые удалили ген их хромосомы Y и вывели мышей женского пола с набором XY. Они также изучили особей мужского пола с набором XX, у которых ген Sry был помещен в другие хромосомы генома. "Ген Sry должен присутствовать в геноме. И не обязательно на хромосоме Y, чтобы развить яички", - говорит Сандберг.

Теперь ученые могли найти различие между мышами женского пола с хромосомами XX и XY, кота также нашли роль, которую гормоны играли в регулировании артериального давления между женскими особями с набором XX и мужскими с набором XY, а также женщина-

ми с XY и мужчинами с XY.

Оказалось, что у мышей с набором хромосом XX повышался риск гипертонии по сравнению с грызунами с набором XY, независимо пола. Раньше ученые обнаруживали влияние половых хромосом на некоторые области мозга и функции иммунной системы, но никогда прежде не изучали их влияние на сердечно-сосудистую систему.

Пояснение может состоять в механизме инактивации X-хромосомы. Ученые полагают, что гены, избегающие инактивации, как-то отражаются на уровне артериального давления. Возможен конфликт между клетками, выражающими различные родительские X-хромосомы. Согласно другой теории хромосома Y содержит ген или гены, защищающие против гипертонии.

Дальнейшие исследования могут стать шагом к созданию новых лекарств против высокого артериального давления.

Physorg

Перинатальные исходы родоразрешения пациенток после различных методов лечения лейомиомы матки

М.Л. Куземенская

Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что лейомиома матки и наличие рубца на матке после консервативной миомэктомии практически не оказывают специфического влияния на физическое развитие новорожденных и их постнатальную адаптацию в течение первого года жизни. Однако женщины с данной патологией составляют группу высокого риска по развитию хронической плацентарной недостаточности, дистресса плода и перинатальной заболеваемости. Полученные результаты являются обоснованием для усовершенствования комплекса диагностических и лечебно-профилактических мероприятий, направленных на улучшение непосредственных результатов родоразрешения, особенно женщин после консервативной миомэктомии.

Ключевые слова: лейомиома матки, перинатальные исходы родоразрешения.

Проблема лейомиомы матки на сегодняшний день является одной из наиболее актуальных в современной репродуктологии [1, 2, 5]. Учитывая омоложение данной патологии, появляется совершенно новая акушерская задача, связанная с вопросами родоразрешения женщин с лейомиомой матки, а также с рубцом на матке после консервативной миомэктомии [3, 4]. Несмотря на значительное число научных сообщений в данном направлении, нельзя считать все вопросы полностью решенными. По нашему мнению, одним из наименее изученных является вопрос перинатальных исходов родоразрешения женщин с лейомиомой матки, причем в зависимости от проведенных методов лечения – оперативного и консервативного. Все вышеизложенное является обоснованием актуальности выбранного научного направления.

Цель исследования – изучение перинатальных исходов родоразрешения у женщин после различных методов лечения лейомиомы матки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено изучение перинатальных исходов родоразрешения у 100 женщин с лейомиомой матки, которые были разделены на две группы:

I группа – 50 женщин с лейомиомой матки, получавших до настоящей беременности консервативное лечение (гормональная, антигомотоксическая и фитотерапия);

II группа – 50 женщин с рубцом на матке после консервативной миомэктомии, которая была выполнена до настоящей беременности.

Сразу после рождения состояние детей оценивали по шкале Апгар, проводили антропометрию, оценивали степень зрелости ребенка, а также изучали его соматический и неврологический статус.

В период ранней неонатальной адаптации все новорожденные находились на одинаковых режимах вскармливания. За ними проводили наблюдения, которые включали оценку общего состояния, динамику физиологической потери массы тела, особенности физиологической желтухи, наличие и выраженность дисгормональных нарушений, время удаления пуповины.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как свидетельствуют полученные результаты, частота преждевременных родов составила в I группе 6% и во II – 8%. Запоздалые роды были гораздо реже: по 2% в каждой группе. Частота плацентарной недостаточности у женщин I группы составила 32%, во II – 46%. Суммируя число факторов риска данного осложнения у женщин обеих групп, установлено, что более 7 факторов имели 50% женщин; от 5 до 7 – 30% и менее 5 факторов риска – только в 20%. Из других осложнений беременности можно выделить значительный уровень гестационной анемии (в I группе – 58%, во II – 60%) и преэклампсии легкой и средней степени тяжести (в I группе – 18%, во II – 16%).

Частота абдоминального родоразрешения составила в I группе 36%, во II – 64%. Из ведущих показаний у женщин после консервативного лечения лейомиомы матки следует выделить дистресс плода (20%) и аномалии родовой деятельности (12%), а после оперативного лечения данной патологии – несостоятельность рубца (28%), дистресс плода (24%) и длительное бесплодие в анамнезе (14%).

Весьма показательным является тот факт, что внутриутробное инфицирование было диагностировано у 4% детей из I группы и у 6% – из II группы. При этом встречались как легкие, так и тяжелые формы инфекционных осложнений. В первом случае они проявлялись в виде гнойного или катарального омфалита, конъюнктивита и врожденного везикулопустулеза, во втором – генерализованной инфекцией и менингоэнцефалитом. Число детей с врожденной пневмонией было несколько выше во II группе (4%) по сравнению с I (2%) – в I. Синдром дыхательных расстройств выявлен с одинаковой частотой (по 6% в каждой группе). Детям с подозрением на внутриутробное инфицирование, особенно без явных клинических проявлений, но с отягощенным перинатальным анамнезом с первых дней жизни проводилась антибиотикопрофилактика по общепринятой методике.

Врожденную патологию имели 4% детей обеих групп в виде врожденного пневмоторакса, врожденного порока сердца, болезни Дауна, дисплазии тазобедренного сустава и гемангиомы.

Как свидетельствуют полученные данные, существенных различий по половому признаку и по паритету родов между новорожденными обеих групп нами не установлено. При анализе физиологического снижения массы тела в 1-е и 2-е сутки неонатального периода установлено, что средний показатель составил $6,7 \pm 0,2\%$ в I группе и $6,3 \pm 0,3\%$ – во II группе новорожденных. Наиболее выраженное снижение массы тела было отмечено на 4–5-е сутки после рождения, причем только 14% восстановили исходную массу тела к 10-м суткам неонатального периода.

Были изучены также основные показатели физического развития 48 детей первого года жизни. Так, в 1 год масса тела мальчиков от первых родов достигала $11\,500 \pm 510$ г при росте 76 ± 3 см; после повторных родов – $12\,000 \pm 320$ г при росте 75 ± 4 см. У девочек в возрасте 1 года от первых родов масса тела составляла $11\,200 \pm 161$ г

при росте 76 ± 3 см; при повторных родах масса тела была $11\,000 \pm 280$ г при росте 76 ± 2 см.

Психоневрологический статус обследованных детей не отличался от общепринятых нормативов. Слуховые и глазные реакции появлялись на 1–2-м месяце жизни; эмоциональные реакции – на 3-м месяце; координация движений – на 4-м месяце; неустойчивое стояние – на 7–8-м месяце и самостоятельная ходьба – на 12-м месяце жизни.

Было проведено катamnестическое наблюдение 32 детей, рожденных от матерей I группы. Под наблюдением невропатолога в первый год жизни находились 14,2%, причем во всех случаях у них имелась задержка внутриутробного развития плода и признаки внутриутробного инфицирования. Практически во всех наблюдениях гестационный период протекал с акушерскими осложнениями (анемия беременных, преэклампсия различной степени тяжести). Постгипоксическая энцефалопатия была одним из основных показаний для длительного наблюдения детей у невропатолога. Кроме того, 4,7% детей постоянно наблюдались у кардиолога в связи с врожденными пороками сердца различной степени выраженности.

Во II группе под наблюдением невропатолога находились 18,5% детей. Анализ преморбидного фона у матерей показал наличие отягощенного репродуктивного анамнеза (длительное бесплодие) и высокий уровень сопутствующей соматической заболеваемости. Основным гестационным осложнением у матерей этих детей была хроническая плацентарная недостаточность и интраамниальное инфицирование.

ВЫВОДЫ

Как показали результаты проведенных исследований, лейомиома матки и наличие рубца на матке после консервативной миомэктомии практически не оказывают специфического влияния на физическое развитие новорожденных и их постнатальную адаптацию в течение первого года жизни. Однако женщины с данной патологией составляют группу высокого риска по развитию хронической плацентарной недостаточности, дистресса плода и перинатальной заболеваемости. Полученные результаты являются обоснованием для усовершенствования комплекса диагностических и лечебно-профилактических мероприятий, направленных на улучшение непосредственных результатов родоразрешения, особенно женщин после консервативной миомэктомии.

Перинатальні наслідки розродження пацієнток після різних методів лікування лейомиоми матки М.Л. Куземенська

Результати проведених досліджень свідчать, що лейомиома матки і наявність рубця на матці після консервативної міомектомії практично не справляють специфічного впливу на фізичний розвиток новонароджених та їх постнатальну адаптацію протягом першого року життя. Проте жінки з даною патологією належать до групи високого ризику з розвитку хронічної плацентарної недостатності, дистресу плода й перинатальної захворюваності. Отримані результати є обґрунтуванням для вдосконалення комплексу діагностичних і лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на покращання безпосередніх результатів розродження, зокрема жінок після консервативної міомектомії.

Ключові слова: лейомиома матки, перинатальні наслідки розродження.

Perinatal outcomes delivery patients after various methods of treatment leiomyoma of uterus M.L. Kuzemensky

Results of the spent researches testify, that leiomyoma of uterus and hem presence on a uterus after conservative myomectomy, practically, do not render specific influence on physical development of newborns and them postnatal adaptation within the first year of a life. At the same time, women with the given pathology make group of high risk on development of chronic placental insufficiency, distress of born and perinatal diseases. The received results are a substantiation for improvement of a complex of the diagnostic and treatment-and-prophylactic actions directed on improvement of direct results delivery, especially women after conservative myomectomy.

Key words: leiomyoma of uterus, perinatal outcomes delivery.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамченко В.В., Ланцев Е.А. Кесарево сечение. – СПб.: Всесоюз. молодеж. кн. центр. Фил. «Васильевский остров», 2008. – 147 с.
2. Бейлин А.Л., Кретова Н.Е., Каллаева П.А. Кесарево сечение при миоме матки // Вопросы охраны материнства и детства. – 2004. – № 4. – С. 55–58.
3. Кулаков В.И., Шмаков Г.С. Миомэктомия и беременность. – М.: МЕДпресс-информ, 2005. – 344 с.
4. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Миома матки (проблемы патогенеза и патогенетической терапии). – СПб.: ЭЛБИ, 2000. – 235 с.
5. Babknia A., Rock J.A., Jones H.W. Pregnancy success following abdominal myomectomy for infertility // Fertil. and Steril. – 2008, 30, 6: 644.

Клініко-епідеміологічні результати впровадження сучасних медичних технологій розродження жінок в умовах індивідуальних пологових залів та пологових залів сімейного типу

В.В. Подольський, Н.Я. Скрипченко

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

Проведено аналіз анкетування 54 жінок, що народжували в загальних пологових залах, та 37 пологів, проведених в індивідуальних пологових залах. Доведена ефективність упровадження новітніх медичних технологій розродження та визначено її позитивний вплив на медико-соціальні показники народжуваності.

Ключові слова: пологи, індивідуальні пологові зали, новітні технології, народжуваність.

Загроза депопуляції в Україні турбує наше суспільство вже понад кілька десятиліть. Це державна проблема і залежить вона, у першу чергу, від покращання економічних та соціальних умов життя населення.

Проте вагомий вклад у вирішення проблем народжуваності можуть внести і медики-науковці. Їх громадянський обов'язок полягає в пошуку і розробці новітніх технологій із збереження фізичного та психічного стану людей, забезпечення надання кваліфікованої та адекватної допомоги.

Народження здорової дитини залежить від багатьох складових. Перш за все, молоді жінки, які планують вагітність, повинні бути здорові як фізично, так і психічно. Однак темп сучасного життя, соціальні та економічні негаразди є значною перешкодою в цьому. Низький рівень надання медичної допомоги, зокрема проведення диспансеризації дівчаток-підлітків, створює значні проблеми щодо покращання їх здоров'я; це виявляється, коли вони досягають фертильного віку [10]. Стратегія медицини повинна бути спрямована на поліпшення репродуктивного здоров'я жінки. Сучасний рівень розвитку медицини дозволяє це зробити шляхом індивідуальної роботи з вагітною.

Відомо, що психоемоційна реакція на дію стресорних факторів може призводити до порушень соматовегетативних функцій [13], що викликає зміни ендокринних параметрів, метаболічних реакцій [7, 8]. Достатньо вивчено взаємозв'язок психоемоційного стресу з репродуктивною функцією жінки, станом фетоплацентарного комплексу, плоду та новонародженого [4, 6].

Психоемоційне напруження, яке стимулює або пригнічує дію функціональних систем, зумовлене станом конкретної системи життєзабезпечення і характеризується складним клініко-психологічним феноменом, який є основною ланкою в загальному адаптаційному процесі [8].

Індивідуальні реакції адаптації організму вагітної можна розглядати як процес, що розвивається впродовж життя і сприяє отриманню організмом стійкості до конкретних негативних факторів довкілля, і, таким чином, формуються індивідуальні пристосувальні механізми з підтримки на певному рівні гомеостазу [2, 16].

Багатьма дослідниками доведена залежність перебігу вагітності і пологів від нормального функціонування ЦНС [3, 14]. Вважається, що психосоматичний стан, що включає нервово-психічні реакції, соматичний стан, соціальне положення та особливості відносин вагітної з оточуючими, знач-

ною мірою впливає на пологову діяльність [5]. За даними різних авторів, розлади в процесі перебігу пологів частіше бувають у жінок, які займаються розумовою працею та мають супутні екстрагенітальні захворювання [11, 12, 19].

Відомо, що на розвиток пологів і їх наслідки може певним чином впливати не тільки тип особливості нервової системи вагітної, але й соціальне оточення, яке сприяє реалізації тривалого психоемоційного напруження.

Невротичні реакції, неврози, психосоматичні порушення спостерігаються в 30–80% вагітних, в яких був обтяжений акушерський анамнез [17]. Скоротлива діяльність матки регулюється вегетативною нервовою системою, а координовані скорочення міометрія під час пологів можливі лише в разі узгодження дій симптоматичної та парасимпатичної ланок вегетативної нервової системи.

Фактори психогенної депресії, пов'язані зі страхом перед майбутніми пологами, майже в третини жінок викликають різного роду порушення пологової діяльності, що проявляється, здебільшого, появою патологічного преліментарного періоду, дискоординацією пологової діяльності або її слабкістю [21].

Тривалий час системою організації акушерської допомоги в нашій країні не брались до уваги суб'єктивні відчуття жінок під час пологів, які пов'язані з самотністю, екстремальною ізоляцією, зміною медичного персоналу, відсутністю психологічної підтримки. Доведено, що підтримка близьких осіб створює найбільш інтенсивний, методологічно правильний та психологічно позитивний вплив на акушерські та психосоціальні результати [22].

Багато дослідників та експертів ВООЗ вважають, що пологові палати повинні бути наближені до домашніх умов, з присутністю під час пологів батьків і членів її сім'ї (зі згоди вагітної). Це сприяє нормальному перебігу пологів, зменшує число травм промежині [15].

Фахівці єдині в думці, що ведення пологів повинно бути якнайменш травматичним [1]. Необхідно надати можливість вагітній відпочивати для відновлення її психоемоційної рівноваги та фізичної сили, що можливо лише в умовах, наближених до її звичних, серед людей, до яких вона звикла [9].

На велике значення партнерства в пологах указують і багато вчених [18]. Підтримку в пологах поділяють на професійну (медичну) та соціальну (чоловік, близькі родичі).

Емоційна підтримка, опіка медичних працівників, коли лікар та акушерка постійно знаходяться біля роділлі – усе це можливо лише в умовах індивідуальних пологових залів.

В останні роки у світі були суттєво переглянуті основні рекомендації щодо адекватних пологових технологій, повністю підтверджених результатами ретельно контрольованих і клінічно оцінених рандомізованих досліджень у групах вагітних. Це послужило основою для створення рекомендацій з дітонародження.

Сприятливий стан для жінки забезпечується шляхом вільного доступу вибраного нею члена сім'ї, що буде при-

сутній під час пологів та в післяпологовий період. Сучасні палати забезпечують майже всі види акушерської допомоги під час першого періоду пологів, розродження та в післяпологовий період.

Індивідуальні пологові зали оснащені таким чином, що дозволяють справитися зі всіма видами ускладнень, окрім кесарева розтину. До цього ж вони розраховані на надання необхідної і адекватної допомоги народженому немовляті. Перевагою сучасних пологових палат є і те, що в післяпологовий період жінка перебуває разом зі своєю дитиною, проводиться належне спостереження як за нею, так і за її дитиною. Це дозволяє підготувати жінку до правильного догляду за своїм малюком у домашніх умовах.

Метою даної роботи було проведення клініко-епідеміологічних та соціальних досліджень щодо ефективності впровадження сучасних медичних технологій для покращання ефективності рододопомоги та визначення їх медико-соціального впливу на показники народжуваності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено анкетування 54 жінок Дніпровського району м. Києва згідно з „Анкетою щодо вивчення впровадження сучасних медичних технологій з доведеною ефективністю у сфері акушерства та гінекології для покращання репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку та вивчення їх медико-соціального впливу”, яка розроблена в ДУ „Інститут педіатрії акушерства та гінекології АМН України” м. Київ, та проаналізовано 37 історій пологів, які були проведені в індивідуальних пологових залах та пологових залах сімейного типу.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведено аналіз анкетування 54 жінок, що народили в загальних пологових залах (I група), та 37 історій пологів, проведених в індивідуальних пологових залах (II група). Усі жінки були мешканками Дніпровського району м. Києва.

Розподіл за віком показав, що в I групі жінок віком до 25 років було 54,24%, тоді як у II групі лише 10,81%. Жінок віком 26–30 років у I групі було 22,2%, а в II групі – 59,46%. У віці 31–35 років у I групі було 16,67%, тоді як у II групі – 24,32%. Представлені дані свідчать про те, що індивідуальними пологовыми залами користувалось більше жінки у віці старше 26 років. Це можна пояснити тим, що жінки цієї вікової категорії більш виважено ставляться до стану свого здоров'я та стану здоров'я народженої дитини.

Із обстежених жінок I групи 15 (27,78%) займалися розумовою працею, 21 (38,89%) жінка – не працювала, 7 (12,96%) були зайняті фізичною працею, 11 (20,37%) були студентками. У II групі розумовою працею займалися 6 (16,21%) жінок, непрацюючих було 31 (83,78%).

З наведених даних видно, що індивідуальними пологовыми залами користувались жінки, які займалися розумовою працею або не працювали.

У 42 (77,78%) жінок I групи шлюб був зареєстрований, а у 12 (22,2%) – незареєстрований. У II групі жінок шлюб було зареєстровано у 31 (83,78%).

Анамnestичні дані про перенесені інфекції не виявили достовірної різниці між показниками обох груп.

Із екстрагенітальних захворювань у більшості жінок спостерігалися захворювання травного тракту та серцево-судинної системи, більша кількість яких представлена вегетосудинною астеною за змішаним типом.

Аналізуючи отримані дані, зроблено висновок, що в II групі жінок з екстрагенітальною патологією було значно більше. Так, хронічний панкреатит мали всього 3,7% жінок I групи, тоді як у II групі – 8,7%, така сама тенденція спостерігалась і відносно хронічного холециститу – 5,5% і 16,21%

відповідно. Вегетосудинна астенія спостерігалася в 16,67% жінок I групи, тоді як у II групі їх було 32,43%. Хронічний бронхіт мали 3,7% жінок I групи і 18,91% – II групи. Хронічний пієлонефрит виявлено в однаковій кількості в I і II групах.

З аналізу гінекологічних захворювань встановлено, що переважали ерозії шийки матки, хронічний сальпінгоофорит, полікістоз яєчників та лейоміома матки. Вони спостерігалися в однаковій кількості в жінок обох груп.

Значних порушень менструальної функції в жінок як I, так і II групи не спостерігалось. Середній вік менархе в обстежених жінок був 12–14 років. Менструації в більшості жінок були безболісні і помірні. Первинна безплідність (3–6 років) у I групі була в 6 (11,11%) жінок і в II групі – у 4 (10,81%).

У I групі штучні аборти були в 13 (24,07%) жінок, самовільні викидні – у 4 (7,4%), завмерлі вагітності – у 3 (5,5%). У II групі штучні аборти були у 8 (21,62%) жінок, самовільні викидні – у 6 (16,21%), завмерла вагітність – у 4 (10,81%).

Високий рівень тривоги за стан новонародженого, за його нормальний розвиток у жінок формує хронічну стресорну реакцію. За наявності складних відносин у сім'ї, конфліктах психоемоційне напруження може переходити в психоемоційний синдром, який порушує гомеостаз та викликає різноманітні патологічні процеси. Порушення стресостійкості виявлено в 9 (16,67%) жінок I групи та у 8 (21,62%) – II групи.

З проведеного анкетування виявлено, що фізіологічні пологи відбулись у 19 (35,18%) жінок I групи, а в II групі – у 8 (21,62%). Розродження шляхом операції кесарева розтину проведено в 6 (11,11%) жінок I групи, тоді як у II групі – лише в 1 (2,7%). Передчасні пологи були в 3 (5,5%) жінок I групи та в 3 (8,1%) – II групи.

Слід зазначити, що досить високий відсоток вагітних мали захворювання молочних залоз. У 8 (14,81%) жінок I групи було діагностовано фіброзно-кістозну хворобу молочних залоз, у II групі мастопатія виявлена у 4 (10,81%) жінок.

Під час даної вагітності було ускладнення її перебігу як у I, так і в II групі.

У I групі ранній гестоз спостерігався в 4 (7,4%) жінок, тоді як у II групі це ускладнення мали 6 (16,21%) вагітних.

Таблиця 1
Ускладнення під час пологів, абс. число (%)

Види ускладнень	I група (n=54)	II група (n=37)
Запізнілі пологи	-	-
Стрімки пологи	4 (7,4)	1 (2,7)
Передчасне відшарування плаценти	2 (3,7)	-
Передчасний розрив плодових оболонок	12 (22,2)	6 (16,22)
Дефект посліду	7 (12,96)	2 (5,4)
Обвиття пуповиною	5 (9,26)	3 (8,1)
Інтранатальна загибель плода	2 (3,7)	-
Постнатальна загибель плода	2 (3,7)	-
Мертвонароджуваність	2 (3,7)	-
Прогресивна внутрішньоутробна гіпоксія плода	5 (9,26)	1 (2,7)
Накладання щипців	-	-
Вакуум-екстракція	2 (3,7)	1 (2,7)
Оперативне втручання	3 (5,56)	1 (2,7)

Оцінка стану новонароджених за шкалою Апгар, абс. число (%)

Група жінок	Розподіл новонароджених за шкалою Апгар, бал					
	3-4	5-6	6-7	7-8	8-9	9-10
I група (n=54)	1 (1,05)	3 (5,56)	4 (7,7)	15 (27,78)	21 (30,89)	8 (14,8)
II група (n=37)	-	-	1 (2,7)	12 (32,43)	16 (43,24)	8 (27,62)

Загроза викидня в I половині вагітності була у 9 (16,67%) жінок I групи і в 11 (29,73%) – II групи. Загроза передчасних пологів було у 8 (14,81%) вагітних I групи та у 7 (10,92%) – II групи. Преєклампсію різного ступеня тяжкості було виявлено в 16 (29,63%) вагітних I групи та в 11 (29,73%) – II групи. У 8 (14,81%) жінок I групи вагітність супроводжувалась анемією, у II групі – у 9 (24,32%) жінок.

Носійство TORCH-інфекцій виявлено у 12 (22,22%) жінок I групи та 8 (21,62%) – II групи.

Багатою діагностовано у 4 (7,4%) вагітних I групи, тоді як у II групі воно не спостерігалось.

Дистрес плода був у 12 (22,22%) у II групі і у 4 (10,81%) – у II групі.

Отже, наведені дані свідчать про те, що основними ускладненнями були загроза переривання вагітності і дистрес плода.

Ускладнення під час пологів представлено в табл. 1.

Представлені в табл. 1 дані свідчать про значну перевагу пологів в індивідуальних пологових залах. Так, прогресивна утробна гіпоксія плода була в 5 (9,26%) жінок I групи, тоді як у II групі лише у 1 (2,7%). Це зумовило швидке розродження шляхом накладання вакуум-екстрактора. Невсвоєчасне розродження призвело до того, що в I групі відбулась інтранатальна загибель плода у 2 (3,7%) жінок і постнатальна загибель плода також у 2 (3,7%) жінок, тоді як у II групі таких ускладнень не було.

Це свідчить про перевагу надання допомоги під час пологів в індивідуальних пологових залах, тому що їм було приділено більше уваги і своєчасно проведено заходи з розродження.

У I групі розродження шляхом операції кесарева розтину було проведено внаслідок передчасного відшарування плаценти у 2 (3,7%) жінок та в 1 (85%) жінки внаслідок наявності рубця на матці. У II групі оперативне втручання було в 1 (2,7%) жінки внаслідок наявності рубця на матці.

Фізіологічна крововтрата була в 47 (87,03%) жінок I групи, тоді як у II групі – у 35 (97,6%).

У післяпологовий період гнійно-септичні захворювання виникли в 5 (9,26%) жінок I групи, у II групі таких ускладнень не спостерігалось.

Від 54 жінок I групи народилося 52 живі дитини. У 2 жінок була інтранатальна загибель плода. Середня маса новонароджених становила в I групі (3450±54,2) г, тоді як у II групі (3670±424) г. Середній зріст немовлят в обох групах становив (50±1,5) см. Оцінку стану новонароджених проводили за шкалою Апгар. Дані представлено в табл. 2.

Отже, представлені дані свідчать, що діти, народжені жінками II групи, отримали вищі бали за шкалою Апгар, що свідчить про менш виражене страждання плодів під час пологів.

ВИСНОВКИ

На підставі клініко-епідеміологічного й соціологічного аналізу виявлено значні відхилення фізичного та психоемоційного стану здоров'я в жінок. У них відзначались як захворювання статевих органів, так і екстрагенітальні хвороби. Даній вагітності передували штучні аборти та самовільні викидні. Це значною мірою зумовило ускладнення перебігу вагітності та пологів, що не могло не вплинути на стан здоров'я народжених малюків.

Однак слід зазначити, що діти, які були народжені в індивідуальних пологових залах, отримали більш високу оцінку за шкалою Апгар. Це, перш за все, зумовлено увагою та ретельним спостереженням за станом жінки під час пологів та забезпеченням психоемоційного спокою шляхом вільного доступу вибраного нею члена сім'ї під час пологів. Батько дитини, рідні або близькі родичі активно долучались до участі на всіх етапах пологів та під час надання жінці післяпологового догляду.

Наведені дані свідчать про необхідність більш широкого впровадження індивідуальних пологових залів та палат сімейного типу в структуру рододопоміжних закладів України.

Клинико-епідеміологіческие результаты внедрения современных медицинских технологий родоразрешения женщин в условиях индивидуальных родзалов и родзалов семейного типа

В.В. Подольский, Н.Я. Скрипченко

Проведен анализ анкетирования 54 женщин, рожавших в общих родзалах и 37 женщин, роды у которых происходили в индивидуальных родзалах. Доказана эффективность внедрения новейших медицинских технологий родоразрешения и определено ее положительное влияние на медико-социальные показатели рождаемости.

Ключевые слова: роды, индивидуальные родзалы, новейшие технологии, рождаемость.

Clinical and epidemiologic results of introduction of modern medical technologies of women's delivery under conditions of individual delivery rooms or family delivery rooms.

V.V. Podolskiy, N.Ya. Skripchenko

In the article are given results of survey analysis, which was conducted by questioning of 54 women who delivered at common delivery rooms and 37 women, who delivered at individual delivery rooms. Effectiveness of introduction of modern medical technologies is shown, and its positive influence on medico-social birth rate indices is defined.

Key words: labor, delivery, individual delivery rooms, modern technologies, birth rate.

ЛІТЕРАТУРА

1. Адаптация плода при аномалиях родовой деятельности / И.С. Сидорова, И.О. Макаров, А.Н. Быковщенко, А.А. Блудов / Акушерство и гинекол. – 2001. – № 2. – С. 17–23.
2. Вознесенская Т.Г. Эмоциональный стресс и профилактика его последствий // Здоров'я України. – 2006. – № 23 (1). – С. 50–51.
3. Жарких А.В., Беляева Т.Н. Влияние дифференцированной физиопсихопрофилактической подготовки беременных к родам на состояние внутриутробного плода // Репродуктивное здоровье женщины. – 2003. – № 4 (16). – С. 20–22.
4. Забокрицький А.В. Патологічний прелімінальний період – діагностика та сучасні методи лікування // ПАГ. – 1998. – № 4. – С. 67–69.
5. Курышева К.А., Раскуратов Ю.В. О причинах происхождения атипического подготавливающего периода к родам // Вопр. охраны материнства и детства. – 1975. – Т. 20, № 8. – С. 69–72.
6. Мамиев О.Б. Особенности адаптационных реакций у беременных и их

- влияние на исход родов // Акуш. и гинекол. – 1998. – № 6. – С. 34–37.
7. Науменко Е.В., Вигаш М., Поленов А.А. Онтогенетические и генетико-эволюционные регуляции сресса. – Новосибирск: Наука, 1990. – 231 с.
8. Немчин Т.А. Состояние нервно-психического напряжения. – Л.: Издательство Ленинградского ун-та, 1983. – 168 с.
9. Омелянюк Е.В. Профилактика и лечение аномалий родовой деятельности в современном акушерстве: Автореф. дис... д-ра. мед. наук. – Л., 1989. – 28 с.
10. Подольський В.В., Дронова В.Л., Тетерін В.В. та ін. Клініко-епідеміологічна характеристика стану здоров'я жінок фертильного віку – мешканок промислового регіону України // Здоровье женщины. – 2003. – № 4 (16). – С. 159–164.
11. Раскуратов Ю.В. Аномалии родовой деятельности (особенности патогенеза, клиники и терапии в зависимости от характера прелиминарного периода): Автореф. дис. ...д-ра мед. наук. – СПб., 1995. – 32 с.
12. Регушевский С.Є. Профілактика перинатальної патології у жінок із патологічним преліминарним періодом на фоні фетоплацентарної недостатності: Автореф. дис. ...канд. мед. наук. – К., 2004. – 19 с.
13. Серов В.Н., Стрижаков А.Н., Маркин С.А. Руководство по практическому акушерству. – М: Медицинское информационное агенство, 1997. – 424 с.
14. Сидорова И.С. Физиология и патология родовой деятельности. – М., 2000. – 320 с.
15. Чернуха Е.А. Родовой блок. – М., 2005. – 709 с.
16. Aprospective longitudinal study social, psychological and obstetric factors in pregnancy: Response rates and demographic characteristics of the 8586 resprodints / Keeping J.D., Naiman J.M., Morrison J. at al. // Brit. J. Obstetr. Gynecol. – 1989. – Vol. 96, № 3. – P. 289–297.
17. Giraldi G., Fapperdue L. Handiness test in obstetr. Behavior of the pregnant woman factiong the stress of labor and devilyery // Minerva Gynecol. – 1998. – Vol. 50, № 12. – P. 527–532.
18. Kodali B.S., Mang A.A. new role for labor support personnel // Int. J. Obstetr. Anesth. – 2003. – Vol. 12, № 4. – P. 305.
19. Marx G.F. Evaluation of during laborb and patrition //Am.J.Obstet.Gynecol. – 1995. – Vol. 172, № 6. – P. 1948.
20. Oxidative stress in very low birth weight infants as measured by urinary 8-OHdG / Matsubasa T., Uchino T., Karashima S. et. al. //Free Radic. Res. – 2002. – Vol. 36, № 2. – P. 189–193.
21. Silverman J. Hospital midwives seek the right to certify false labor. Practice Trends // Family Practice News. – 1991. – Vol. 35, № 10. – P. 78.
22. Van Zendt S.E., Edwards L. Lower epidural anesthesia use associated with labor support by student nurse doulas: implications for intrapartal nursing practice // Complement.The. Clin.Pract. – 2005. – Vol. 11, № 3. – P. 153–160.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

БЕЛОК ОСТАНОВИЛ ПРОЦЕССЫ СТАРЕНИЯ В ЛАБОРАТОРИИ

Ученые из Калифорнийского университета нашли белок сестрин (Sestrin), служащий естественным ингибитором старения и возрастных патологий.

Опыты проводились на плодовых мушках, но структура белка и его биохимическая функция напоминает человеческую. Он нужен для регулирования сигнальной тропы, управляющей старением и метаболизмом.

Эти крохотные белки производятся в клетках, испытывающих стресс. Выяснилось, что они выступают активаторами для AMP-зависимой киназы белка (AMPK) и подавляют TOR (Target of Rapamycin). Протеин киназы являются ключевыми компонентами сигнальной тропы, регулирующей метаболизм и старение млекопитающих.

AMPK включается при низких температурах, за-

медляющих старение, а TOR - при переедании, ускоряющим его. Активация AMPK подавляет TOR, и лекарства, влияющие на первую киназу, могут задержать процесс старения. Однако баланс между работой двух киназ не был найден. Присутствие трех разных генов, кодирующих сестрин, мешало найти их структуру.

Используя генетические методы, первый автор исследования Джун Хи Ли инактивировал ген сестрин у плодовой мушки. Хотя у них не наблюдалось отклонений, связанных с развитием, однако у них произошел перекоп между балансом киназ. Наиболее важно то, что биохимическая неустойчивость привела к возрастным патологиям.

У мушек отмечалось накопление триглицеридов, аритмии и атрофия мышц - признаки, напоминаю-

щие процесс старения у людей.

Оказалось, что избыточное выражение TOR ускоряет старение сердечной мускулатуры. Аутофагия связана с переработкой такого важного клеточного компонента, как митохондрии в лизосомах клетки. Старение митохондрий связана с выработкой ими свободных радикалов, ускоряющих старение клетки. Потому процесс аутофагии противостоит ему, позволяя провести замену митохондрии.

У плодовых мушек с отключенным белком сестрин накапливались поврежденные митохондрии и свободные радикалы. Однако подкормка их витамином E остановила деградацию мышц.

В будущей ученые собираются изучить роль белка сестрин в процессе человеческого старения.

Physorg

Перебіг вагітності, пологів та стан плода і новонароджених у жінок з кардіоміопатією

Г.С. Янюта

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

Проведений аналіз особливостей перебігу вагітності, пологів та стану плода і новонароджених у 214 вагітних із кардіоміопатіями показав значну частоту ускладнень під час вагітності і пологів, особливо в жінок з дилатаційною формою цього захворювання.

Ключові слова: вагітність, кардіоміопатія, плод, пологи, новонароджений.

В останні роки в Україні значно збільшилась кількість некоронарогенних захворювань серця у вагітних, особливе місце серед яких посідає кардіоміопатія (КМП).

КМП – це тяжке захворювання міокарда, яке зумовлює виникнення серцевої недостатності, порушення ритму серця, тромбоемболічних ускладнень та нерідко закінчується смертю вагітної і породіллі [3].

Аналіз материнської смертності від екстрагенітальних захворювань свідчить про те, що в Україні щорічно спостерігаються випадки материнської смертності від КМП. Проте частота цієї патології у вагітних чітко не визначена, що пов'язано із змінами характеру перебігу цього захворювання під час гестації [1].

У жінок, які страждають на КМП, відзначається висока частота ускладнень вагітності і пологів, реєструється високий рівень перинатальних утрат [2].

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Нами проведено аналіз перебігу вагітності, пологів та стану новонароджених у 214 вагітних із КМП за матеріалами архівних історій пологів жінок, що перебували на лікуванні та розродженні в пологовому відділенні для вагітних із захворюваннями серцево-судинної системи ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології АМН України» за останні 5 років (основна група). Із них було 139 вагітних з метаболічною кардіоміопатією (МКМП), 57 – хворих на гіпертрофічну кардіоміопатію – ГКМП (45 – з неструктурною формою ГКМП, а 12 – з обструктивною та 18 – хворих на дилатаційну кардіоміопатію (ДКМП). Крім того, проаналізовано перебіг вагітності і пологів у 50 здорових вагітних (контрольна група).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Установлено, що більшість вагітних (75,4%) знаходилась у віковому діапазоні від 19 до 30 років. Лише 11 (4,1%) жінок були віком до 18 років і 50 (20,5%) – старші за 30 років.

Проведений аналіз дозволив установити, що за класифікацією М. Д. Стражеска і В. Х. Василенка серцева недостатність (СН) I стадії була діагностована в 98 (45,8%) жінок, серцева недостатність II A стадії – у 43 (20,1%), ознаки серцевої недостатності були відсутні в 73 (34,1%) (табл. 1).

Як видно з даних табл. 1, компенсація серцевої діяльності виявлялася лише у вагітних, хворих на МКМП – у 73 (34,1%). Прояви СН I стадії спостерігались у 35 (16,35%) вагітних із ГКМП та в 63 (29,4%) – із МКМП. При цьому ознаки СН II A стадії наявні при всіх трьох формах КМП: у

18 (8,4%) – із ДКМП, у 22 (10,3%) – із ГКМП і у 3 (1,4%) жінок – із МКМП.

Результати проведеного дослідження показали, що I функціональний клас (ФК) за критеріями Нью-Йоркської асоціації серця [NYHA] був діагностований у 73 (34,1%) пацієнток, II ФК – у 98 (45,8%), III ФК – у 37 (17,3%) і лише в 6 (2,8%) був IV ФК (табл. 2).

Як видно з даних табл. 2, I ФК діагностовано лише в 73 (34,1%) жінок, хворих на МКМП; II ФК – у 35 (16,35%) вагітних із ГКМП та в 63 (29,4%) – із МКМП; III ФК наявний при всіх формах КМП: у 12 (5,6%) – із ДКМП, у 22 (10,3%) – із ГКМП і у 3 (1,4%) – із МКМП; IV ФК був лише в 6 (2,8%) хворих із ДКМП.

Одержані дані показали, що в жінок із КМП вагітність супроводжувалася великою кількістю ускладнень (табл. 3).

У цих жінок частота пізнього гестозу щодо контрольної групи була майже у 2 рази вище, загроза переривання вагітності – майже у 2,5 разу, передчасних пологів – майже в 3 рази. Значно частіше вагітність у жінок із КМП перебігала на фоні анемії (31,3% проти 14%).

Можна думати, що порушення функції фетоплацентарного комплексу, наявність анемії, імунodefіциту та хронічної гіпоксії організму матері, які є при цій патології, негативно впливають на розвиток плода. Про це свідчать затримка росту плода (2,3%), дистрес плода (23,8%), які частіше спостерігаються у вагітних із КМП.

Слід також зазначити, що вища частота ускладнень вагітності в основному спостерігалась у разі ДКМП. У хворих на МКМП, на відміну від контрольної групи, достовірно частіше спостерігалися лише загроза переривання вагітності, анемія та дистрес плода ($p < 0,05$).

Таблиця 1

Розподіл вагітних за стадією серцевої недостатності, n (%)

Стадія серцевої недостатності	Дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП)	Гіпертрофічна кардіоміопатія (ГКМП)	Метаболічна кардіоміопатія (МКМП)
0	-	-	73 (34,1)
I	-	35 (16,35)	63 (29,4)
IIA	18 (8,4)	22 (10,3)	3 (1,4)

Таблиця 2

Розподіл функціональних класів залежно від форм кардіоміопатії, n (%)

Функціональний клас	Дилатаційна кардіоміопатія (ДКМП)	Гіпертрофічна кардіоміопатія (ГКМП)	Метаболічна кардіоміопатія (МКМП)
I	-	-	73 (34,1)
II	-	35 (16,35)	63 (29,4)
III	12 (5,6)	22 (10,3)	3 (1,4)
IV	6 (2,8)	-	-

Таблиця 3

Частота ускладнень вагітності а жінок з кардіоміопатією, абс. ч. (%)

Група жінок	Гестоз		Загроза переривання вагітності	Передчасні пологи	Анемія	Плацентарна дисфункція	Затримка росту плода	Дистрес плода
	ранній	пізній						
Контрольна (n=50)	5 (10)	6 (12)	4 (8)	2 (4)	7 (14)	5 (10)	-	3 (6)
Основна (n=214)	37 (17,3)	50 (23,4)*	46 (21,5)*	25 (11,7)*	67 (31,3)*	46 (21,5)*	5 (2,3)*	51 (23,8)*
ДКМП	5 (27,8)	7 (38,9)*	6 (33,3)*	5 (27,8)*	8 (44,4)*	7 (38,9)*	3 (16,7)*	8 (44,4)*
ГКМП	13 (22,8)	19 (33,3)*	15 (26,3)*	12 (21,05)*	22 (38,6)*	16 (28,07)*	2 (3,5)*	21 (36,8)*
МКМП	19 (13,7)	24 (17,3)	25 (18)*	8 (5,75)	37 (26,6)*	23 (16,5)	-	22 (15,8)*

Примітка: * – різниця достовірна щодо групи контролю (p<0,05).

Таблиця 4

Частота ускладнень у пологах у вагітних з кардіоміопатією, абс. ч. (%)

Група жінок	Несвоєчасний вилив навколоплодових вод	Слабкість пологової діяльності	Стримкі пологи	Дистрес плода	Підвищена крововтрата в пологах
Контрольна (n=50)	3 (6)	3 (6)	2 (4)	2 (4)	2 (4)
Основна (n=147)	58 (39,45)*	16 (10,9)	14 (9,5)	38 (25,85)*	30 (20,4)*
ДКМП (n=10)	5 (50)*	2 (20)	-	5 (50)*	3 (30)
ГКМП (n=48)	19 (39,6)*	6 (12,5)	-	14 (29,2)*	16 (33,3)*
МКМП (n=90)	34 (37,8)*	8 (8,9)	14 (15,5)*	19 (21,1)*	21 (23,3)*

Примітка: * – різниця достовірна щодо групи контролю (p<0,05).

Таблиця 5

Частота оперативних утручань у пологах у жінок з кардіоміопатією, абс. ч. (%)

Група жінок	Полого-стимуляція	Перинеотомія, епізіотомія	Акушерські щипці або вакуум-екстракція плода	Кесарів розтин	Ручне обстеження або інструментальне вишкрібання стінок порожнини матки
Контрольна (n=50)	3 (6)	4 (8)	2 (4)	4 (8)	3 (6)
Основна (n=147)	27 (18,4)*	44 (29,9)*	11 (7,5)*	45 (30,6)*	22 (15)*
ДКМП (n=10)	2 (20)	2 (20)	2 (20)*	8 (80)*	1 (10)
ГКМП (n=48)	10 (20,8)*	21 (43,75)*	7 (14,6)*	20 (41,7)*	14 (29,2)*
МКМП (n=90)	15 (16,7)*	21 (23,3)*	2 (2,2)	17 (18,9)*	7 (7,8)

Примітка: * – різниця достовірна щодо групи контролю (p<0,05).

Аналіз перебігу пологів у жінок із КМП показав велику частоту ускладнень. Дані про перебіг пологів подано в табл. 4.

Несвоєчасний вилив навколоплодових вод виявлено майже в половини хворих, що достовірно перевищує це ускладнення у здорових (p<0,05).

Дистрес плода в пологах діагностовано у 25,85% жінок, що значно перевищує цей показник у здорових вагітних – 4%, (p<0,05).

Висока відносна кількість кровотеч (20,4%), можна думати, пов'язана з наявністю коагулопатії в цієї категорії хворих.

Велика частота ускладнень вагітності, пологів і порушеного стану плода за наявності хвороб міокарда зумовили значну кількість оперативних утручань у жінок цієї категорії (табл. 5).

Із 147 пологів, які відбулися в обстежених жінок, 45 (30,6%) закінчилися операцією кесарева розтину. У 5 випадках показанням була наявність рубця на матці після попередньої операції кесарева розтину, у 6 випадках – у поєднанні зі станом плода, решту операцій виконано за тера-

певтичними показаннями внаслідок тяжкості захворювання. Операція накладання акушерських щипців або вакуум-екстракція плода були виконані в 11 (7,5%) жінок з даною патологією, у більшості випадків – за терапевтичними показаннями.

Перинео- та епізіотомія зроблена в 44 (29,9%) жінок із хворобами міокарда, що значно частіше, ніж у здорових (8%).

Значна частота операцій ручної ревізії або інструментального вишкрібання стінок порожнини матки (15%) зумовлена кровотечами та патологією прикріплення плаценти.

Значна частота ускладнень вагітності й пологів призвела також до порушення стану новонароджених (табл. 6.).

Аналіз стану новонароджених від матерів із КМП показав, що у них значно частіше виявлялася помірна та тяжка гіпоксія.

Патологічний перебіг постнатальної адаптації спостерігався в 45 (30,6%) новонароджених від матерів із КМП, із яких порушення гемоліквородинамики середнього ступеня тяжкості були в 47 (32%), а тяжкого ступеня – у 29 (19,7%) дітей. У 25 (17,0%) новонароджених виявлено

Таблиця 6

Стан новонароджених за шкалою Апгар у жінок з кардіоміопатією, абс. ч. (%)

Група жінок	Оцінка за Апгар у балах		
	10-8	7-5	4-0
Контрольна (n=50)	46 (92,0)	3 (6,0)	2 (4,0)
Основна (n=147)	42 (28,6)*	87 (59,2)*	18 (12,2)*
ДКМП (n=10)	2 (20)*	5 (50)*	3 (30)
ГКМП (n=48)	10 (20,8)*	31 (64,6)*	7 (14,6)
МКМП (n=90)	30 (33,3)*	52 (57,8)*	8 (8,9)

Примітка: * – різниця достовірна щодо групи контролю (p<0,05).

місце геморагічний синдром, а в 44 (29,9%) – утробне інфікування (піодермія та пневмонія). Кон'югаційна жовтяниця спостерігалася в більшості дітей, причому частота її розвитку була втричі більша в новонароджених від матерів із КМП (35% проти 12% дітей від здорових матерів). У 4 випадках спостерігалася гемолітична хвороба новонародженого.

У перші дні життя порушення кардіореспіраторної адаптації та мозкового кровотоку за наявності захворювань міокарда в матері виявляли в 4 рази частіше, ніж у новонароджених від здорових матерів.

У дітей, народжених від матерів із КМП, у динаміці ранньої адаптації відзначалась негруба та непостійна неврологічна симптоматика: зниження рухової активності, м'язова дистонія, дрібно розмахувальний тремор кінцівок, в'ялість смоктального рефлексу.

ВИСНОВКИ

Проведені дослідження показали, що у вагітних із КМП часто спостерігались ускладнення вагітності та пологів, по-

рушення стану плода та новонародженого. Найбільш виражені зміни виявлено в жінок із ДКМП.

Усе це потребує подальшого вивчення особливостей перебігу КМП під час вагітності та патогенетичних механізмів і впливу цього захворювання на перебіг вагітності і пологів, розробки ефективних методів профілактики і лікування ускладнень у матері, плода та новонародженого.

Течение беременности, родов и состояние плода и новорожденного у женщин с кардиомиопатией Г.С. Янюта

Проведенный анализ особенностей течения беременности, родов и состояния плода и новорожденных у 214 беременных с кардиомиопатией показал значительную частоту осложнений во время беременности и родов, особенно у женщин с дилатационной формой этого заболевания.

Ключевые слова: беременность, кардиомиопатия, плод, роды, новорожденный.

Flow of pregnancy, delivery and the state of fetus, newborns at women with kardiomyopatey G.S. Yanyuta

Conducted analysis of features of pregnancy, delivery and the state of fetus and newborns in 214 pregnant with kardiomyopatey showed considerable frequency of complications during pregnancy and delivery special at women with the delyatatsyonna form of this disease.

Key words: pregnancy, kardiomyopatey, fetus, delivery, newborn.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гутман Л.Б. Актуальні питання екстрагенітальної патології // Педіатрія, акушерство і гінекологія., 1992. – № 1. – С. 38–41.
2. Гутман Л.Б., Дашкевич В.Є., Кульчицький С.К. Вагітність і пологи у жінок, хворих на кардіоміопатію: Метод. рекомендації. – К., 2004. – 31 с.
3. Кульчицький С.К. Перипартальна хвороба серця // Здоров'я жінчини. – 2003. – № 1 (13). – С. 18–20.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ФИЗИЧЕСКИЕ НАГРУЗКИ СГЛАЖИВАЮТ ПЕРЕПАДЫ НАСТРОЕНИЯ

Исследование, опубликованное в текущем номере журнала "Психиатрия и психосоматика", анализирует роль физических нагрузок в уменьшении скачков настроения.

Ученые получили хорошие результаты для пациентов с биполярным расстройством, которые проходят только медикаментозное лечение. Дополнительные нагрузки способны повлиять на сильные и дол-

госрочные результаты. Хотя ученые не пояснили того, как упражнения улучшают лечение биполярного расстройства.

Авторы этого исследования предлагают, что физические нагрузки улучшают настроение и функциональные способности, повышая нейрогенез (процесс роста нервных клеток) и уменьшая аллостатические нагрузки (результат избыточной реакции на стресс).

В этой статье опубликованы данные, предполагающие, что упражнения увеличивает уровни нейротрофического фактора роста, который, в свою очередь, увеличивает рост нейронов и сопротивление стрессу.

Физические нагрузки в качестве дополнительной терапии при биполярном расстройстве должны быть изучены в других клинических испытаниях.

Medicalnewstoday

Терапевтические возможности экстрактов из Авраамова дерева (*Vitex Agnus castus*) в гинекологической практике

В. Вуттке¹, Г. Ярри¹, Д. Зайдлова-Вуттке¹, Е.В. Уварова², Т.Ф. Девятченко³, Е.Г. Гуменюк⁴, О.К. Погодин⁴, С.А. Левенец⁵

¹Кафедра эндокринологии Университета Георга-Августа, Гёттинген, Германия

²Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова, Москва

³Кафедра онкологии Волгоградского государственного медицинского университета, Россия

⁴Кафедра акушерства-гинекологии Петрозаводского государственного университета, Россия

⁵Кафедра детской гинекологии Харьковского государственного медицинского университета, Украина

Проблемы репродукции, 4, 2009

Медикаментозное лечение бесплодия и нарушений менструального цикла зачастую требует от пациенток большого терпения. При наличии желания иметь своего ребенка болезненные манипуляции, проводимые в течение продолжительного времени, переносятся зачастую со стоическим терпением. По прошествии нескольких месяцев у пациенток часто возникает сопротивление против таких манипуляций, направленных на восстановление репродуктивной функции. Нарушения менструального цикла, а также предменструальный синдром (ПМС) рассматриваются в большинстве случаев не как катастрофа, но как помеха в повседневной жизни. В любом случае пациенты стараются прибегать к таким щадящим формам лечения, как акупунктура, гомеопатия или фитотерапия.

В области гинекологической эндокринологии широкое применение находят экстракты двух растений: цимицифуги и Авраамова дерева. Цимицифуга кистевидная (клопогон кистевидный; *Cimicifuga racemosa*, *Actaea racemosa*; *Black Cohosh*) используется в терапии климактерического синдрома. Экстракты из Авраамова дерева (Витекс священный; *Vitex Agnus castus*) рекомендованы германской экспертной «Комиссией Е», составляющей монографии по лекарственным растениям, для лечения нарушений ритма менструального цикла, а также предменструальной симптоматики (ПМС), включая предменструальную мастодинию.

Авраамова дерево растет в умеренных европейских широтах в виде кустарника, а его плоды напоминают черный перец, имеют такой же перечный аромат и вкус. В средние века перец был дорогим удовольствием, и поэтому монахи употребляли измельченные плоды кустарника в качестве замены перцу, поэтому растение получило еще одно название – монашеский перец (*нем.* Мпчшпfeffer). Из средневековых источников известно также, что это растение обладает сдерживающими либидо свойствами, поэтому растение и называют иногда «невинный агнец» (*нем.* Keuschlamm).

Наиболее изученными препаратами из Авраамова дерева являются Мастодион и Циклодинон¹. Мастодион является гомеопатическим препаратом, в котором экстракт из Авраамова дерева содержится в виде основного компонента в высокой концентрации D1, помимо него в препарат входят и другие растительные экстракты в более низких гомеопатических дозах. В то же время Циклодинон состоит исключительно из экстракта плодов Авраамова дерева и является не гомеопатическим, а фитотерапевтическим лекарственным препаратом.

¹Препараты Мастодион и Циклодинон (ранее был зарегистрирован как Агнукастон) производятся германской фармацевтической компанией «Бионорика АГ».

Большинство коммерческих препаратов из Авраамова дерева содержат примерно 4 мг сухого экстракта плодов растения в расчете на суточную дозу.

Из эмпирической медицины известно, что экстракты из *Agnus castus* успешно применяют для смягчения предменструальной мастодинии. Пролактин играет в патогенезе ежемесячно возникающей предменструальной мастодинии доминантную роль. У многих страдающих предменструальной мастодинией пациенток диагностируется так называемая латентная гиперпролактинемия. Пролактин является стрессовым гормоном: он секретируется при ежедневно и часто возникающих стрессовых ситуациях. При этом есть женщины, у которых секреция пролактина в стрессовых ситуациях является чрезмерной, и у них может наблюдаться повышенный уровень пролактина в крови, что может иногда привести к ошибочно устанавливаемому диагнозу микропролактиномы. Такая латентная гиперпролактинемия часто ассоциируется также с чрезмерной секрецией пролактина в фазе глубокого сна [17]. Почти у всех людей стресс во время венопункции приводит к увеличенной секреции пролактина. У женщин с латентной гиперпролактинемией пролактиновая секреция, возникающая в ходе венопункции или во сне, в предменструальный период особенно выражена, и поэтому уровень пролактина сыворотки в поздней прогестероновой фазе нередко стойко повышен. Это явление проиллюстрировано на рис. 1. Продолжительная, но умеренная гиперпролактинемия ведет совершенно очевидно к стимуляции пролиферативной активности молочной железы, что приводит – как и на ранней стадии беременности – к мастодинии. Признано, что латентная гиперпролактинемия является причиной часто наблюдаемой предменструальной мастодинии. Удивительным образом у пациенток, страдающих латентной гиперпролактинемией и, как следствие, предменструальной мастодинией, часто наблюдается недостаточность желтого тела (рис. 2). Таким образом, латентная гиперпролактинемия может также выступать причиной бесплодия, обусловленного недостаточностью второй фазы цикла. Так как секреция пролактина находится под контролем гипоталамических дофаминергических нейронов, то в условиях стресса и в фазе глубокого сна причиной наблюдаемой гиперпролактинемии является снижение гипоталамической дофаминовой секреции в портальную сосудистую систему. В этой связи можно добавить, что прием синтетических дофаминовых агонистов приводил к снижению уровня пролактина и тем самым к ослаблению предменструальной симптоматики [5, 14, 16].

Уже в течение десятилетий препараты на основе Авраамова дерева применяются для лечения предменструальной мастодинии. Данные препараты являются водно-спиртотвы-

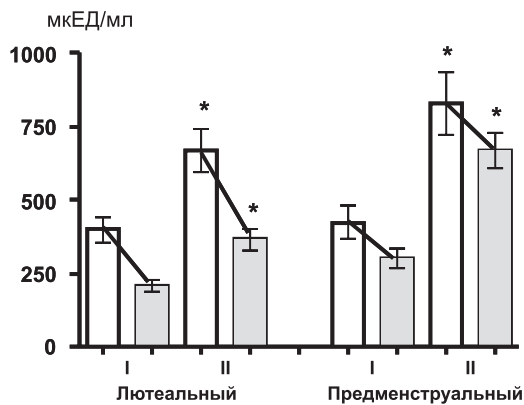


Рис. 1. Уровень пролактина в сыворотке крови во время (светлые столбики) и после установки (30 мин) венозного катетера (темные столбики) у женщин без предменструальной мастодинии (I) и с таковой (II)
Здесь и на рис. 2: * – $p > 0,05$ в сравнении с группой без мастодинии

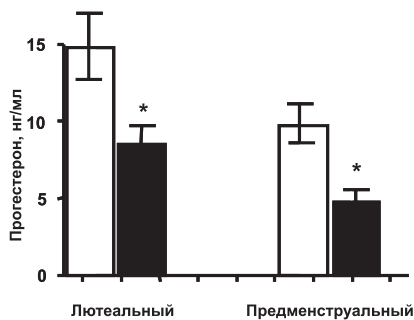


Рис. 2. Уровень прогестерона в сыворотке крови у женщин без предменструальной мастодинии (светлые столбики) и с таковой (темные столбики)

ми экстрактами зрелых плодов Авраамова дерева, и они были подробнейшим образом изучены в ходе многочисленных цитологических экспериментов на животных и в клинических исследованиях. Смягчение симптомов предменструальной мастодинии и латентной гиперпролактинемии объясняется, возможно, присутствием дофаминергических составляющих в экстрактах Авраамова дерева. Далее мы подробнее остановимся на экспериментальном изучении Авраамова дерева и последовавших клинических исследованиях.

В цитологических исследованиях давно было установлено, что экстракты на основе Авраамова дерева подавляют пролактиновую секрецию в культивируемых клетках гипофиза крыс [9]. Такое ингибирование подавляется галоперидолом, блокатором дофаминовых рецепторов, что также свидетельствует в пользу того, что экстракт Авраамова дерева содержит дофаминергические субстанции [8, 9]. В опытах на животных было подтверждено подобное пролактинингибирующее действие экстракта Авраамова дерева: вызываемая стрессом секреция пролактина у крыс была значительно снижена [21].

При этом была снижена также и лактация у кормящих крыс, что означало ослабление и биологического действия пролактина [20]. Следствием таких цитологических опытов и экспериментов, проводившихся на животных, стал интенсивный поиск дофаминергических компонентов Авраамова дерева. Нам и другой рабочей группе удалось охарактеризовать химическую структуру различных дитерпенов, которые могли быть выделены из неполярных экстрактов и проана-

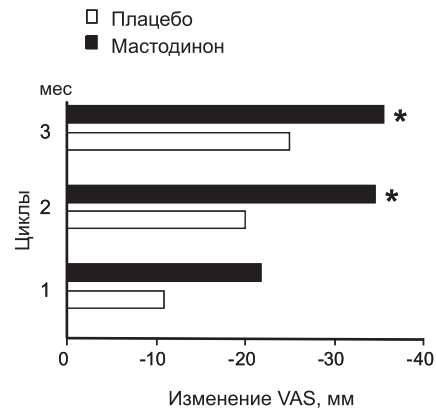


Рис. 3. Результаты лечения Мастодином у женщин с предменструальной мастодинией

Сумма баллов при мастодинии была значительно снижена* во 2-м и 3-м месяцах лечения с применением Мастодинова по сравнению с плацебо.

VAS – визуальная аналоговая шкала

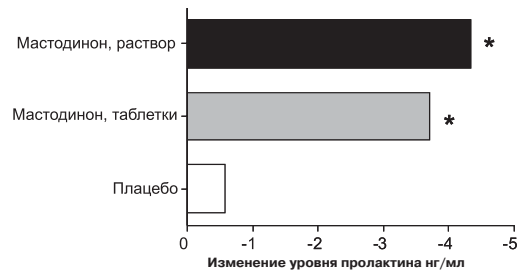


Рис. 4. Влияние терапии Мастодином на уровень пролактина у женщин с предменструальной мастодинией

Уровень пролактина в сыворотке крови значительно снижен* после лечения Мастодином в сравнении с плацебо

лизированы с химической точки зрения [8, 11, 21]. Самое сильное дофаминергическое действие оказывали дитерпены клероданового (*clerodan*) типа [8, 21]. К нашей удаче, мы обнаружили и в полярной фракции *Vitex Agnus castus* дофаминергические субстанции, которые были не термостойкими, и поэтому до сих пор их не удалось химически идентифицировать.

В проведенном ранее исследовании по трем направлениям (three-arm study) было изучено действие Мастодинова на предменструальную мастодинию в сравнении с плацебо и гестагеном (Lynestrenol) [10]. Лечение Мастодином получили 55 пациенток, из них у 41 (74,5%) отмечено отчетливое улучшение болевой симптоматики. Данный процент в группе, получавшей лечение гестагеном, составил 82,1. Лишь 36,8% получавших плацебо продемонстрировали уменьшение мастодинии.

В ходе проведения двух двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований [7, 21] статистически достоверно подтверждена терапевтическая эффективность Мастодинова при лечении предменструальной мастодинии (рис. 3). Как видно на рис. 3, снижение суммы баллов мастодинии при применении плацебо стало еще более выраженным в результате терапии Мастодином (статистически значимо). Также было показано, что уменьшение предменструальной мастодинии происходило одновременно со значительным снижением уровня пролактина в сыворотке крови – примерно на 20–30% от исходных значений (рис. 4). Нежелательные побочные реакции при лечении Мастодино-

ном наступали с той же частотой, с тем же распределением и той же выраженностью, как и в группах плацебо [7, 21].

Тяжелые формы предменструальной симптоматики, в частности такие, которые можно объединить с тяжелыми депрессивными состояниями, обозначают сегодня во всем мире как «предменструальное дисфорическое расстройство» (англ. Premenstrual Dysphoric Disorder – PMDD). В одном проспективном исследовании было проведено сравнение эффективности Циклодинона с таковой ингибитора обратного захвата серотонина – флуоксетина. Прием препаратов осуществлялся после двухмесячного периода «вымывания» в течение 2 мес, опрос по поводу суммы предменструальных симптомов проводился на 5–10-й день после менструации и на 23–28-й день цикла, т.е. в предменструальной фазе. Дополнительно применили шкалу оценки депрессии Гамильтона. Содержащий экстракт Авраамова дерева препарат снизил выраженность симптомов PMDD в такой же степени, как и флуоксетин [11].

В исследовании российских авторов наблюдались пациентки с нарушениями менструального цикла по типу олигоменореи и предменструальной симптоматикой с наличием гиперпролактинемии [22]. В результате трехмесячной терапии препаратом Авраамова дерева (Циклодинон, 40 мг/сут) заметно снизился уровень пролактина (особенно при исходном уровне до 774 мМЕ/л) и восстановилась циклическая выработка прогестерона во второй фазе цикла. Одновременно уменьшились предменструальная мастодиния и другие симптомы. У 2 пациенток (из 5), страдавших вторичным бесплодием, в цикле отмены терапии отмечена спонтанная беременность, закончившаяся нормальными родами.

В нескольких еще не опубликованных исследованиях IV фазы были получены убедительные доказательства пролактинингибирующего эффекта экстракта, используемого в препаратах Мастодион/ Циклодинон. Так, в наблюдении Е.Г. Гуменюк и О.К. Погодина пациентки с бесплодием неясного генеза и латентной гиперпролактинемией получали Циклодинон или бромокриптин. Оба терапевтических метода привели к значительному снижению уровня пролактина в сыворотке (табл. 1).

В проспективном исследовании С.А. Левенец были обследованы молодые женщины, страдавшие олигоменореей (n=74) или вторичной аменореей (n=63). После трехмесяч-

Таблица 1

Влияние терапии (1–4 мес) препаратами Циклодинон или бромокриптин на уровень пролактина в сыворотке крови у женщин с латентной формой гиперпролактинемии

Терапия	Пролактин, мкЕД/мл			
	n	до терапии	после терапии	
Циклодинон	51	775±94	382±96	<0,001
Бромокриптин	21	831±81	101±81	<0,001

ного терапевтического лечения Мастодином у 73% женщин с олигоменореей наступило улучшение, в то время как в группе, получавшей плацебо (мультивитаминные препараты), – только у 59,3% (табл. 2). Значительно больший эффект трехмесячной терапии Мастодином получен у 63 женщин, страдавших вторичной аменореей: у 68,2% из них вновь появился регулярный цикл, в то время как в группе плацебо (n=56) нормализация цикла наступила только у 19,6%. Критериями исключения из этого исследования были выраженная гиперпролактинемия, синдром поликистозных яичников.

Не только предменструальная мастодиния, но и различные формы мастопатии можно поставить в зависимость от действия пролактина на молочную железу [2, 3, 13, 18], хотя подобная связь иногда оспаривается [19]. В одном из открытых исследований группой авторов (Т.Ф. Девятченко и соавт.) были обследованы пациентки с диффузной мастопатией. Изучались различные параметры в отношении молочной железы и уровень пролактина в сыворотке (табл. 3). У 80% пациенток терапия привела к значительному снижению болевой симптоматики. Также уменьшились психосоматические жалобы – у 50% пациенток. В плане соматических жалоб терапия оказала влияние на существующую у 56 (38%) женщин галакторею. Уровень пролактина в сыворотке крови у 56% женщин снизился в среднем с 970 до 403 мкЕД/мл. У 52% пациенток было подтверждено уменьшение фиброкистозных структур и лишь у 20% пациенток не наблюдалось никаких изменений. У 8% женщин количественные показатели и размеры кист ухудшились. В ходе данного исследования подтвердился тот факт, что не только мастодиния, но и кистозные изменения при мастопатии могут быть подверже-

Таблица 2

Эффект трехмесячной терапии с использованием Мастодиона или мультивитаминного препарата у женщин с вторичной аменореей или олигоменореей

Заболевание	Мастодион		Мультивитаминный препарат	
	до терапии	после терапии	до терапии	после терапии
Олигоменорея	74 (100)	20 (27)	81 (100)	33 (41)
Аменорея	63 (100)	20 (32)	56 (100)	45 (81)

Примечание: представлено число пациенток – абс. (%) – с данной патологией.

Таблица 3

Результаты лечения препаратом Мастодион у женщин с симптомами диффузной мастопатии (средний возраст 41 год) (n=215)

Показатель	Результат, %
Снижение уровня пролактина в сыворотке крови (исходный уровень 970±125 мкЕД/мл, после проведенной терапии - 403±107 мкЕД/мл)	95
Уменьшение фиброзных и/или кистозных структур (маммография)	52
Устранение болевого синдрома (снижение суммы баллов VAS >40%)	80
Эффекта не отмечено	20
Увеличение количественных показателей или размеров кисты	8

Примечание: VAS – визуальная аналоговая шкала.

phytoneering

Розкриваючи силу рослин

Мастодинон®

Лікує мастопатію, мастодинію та ПМС

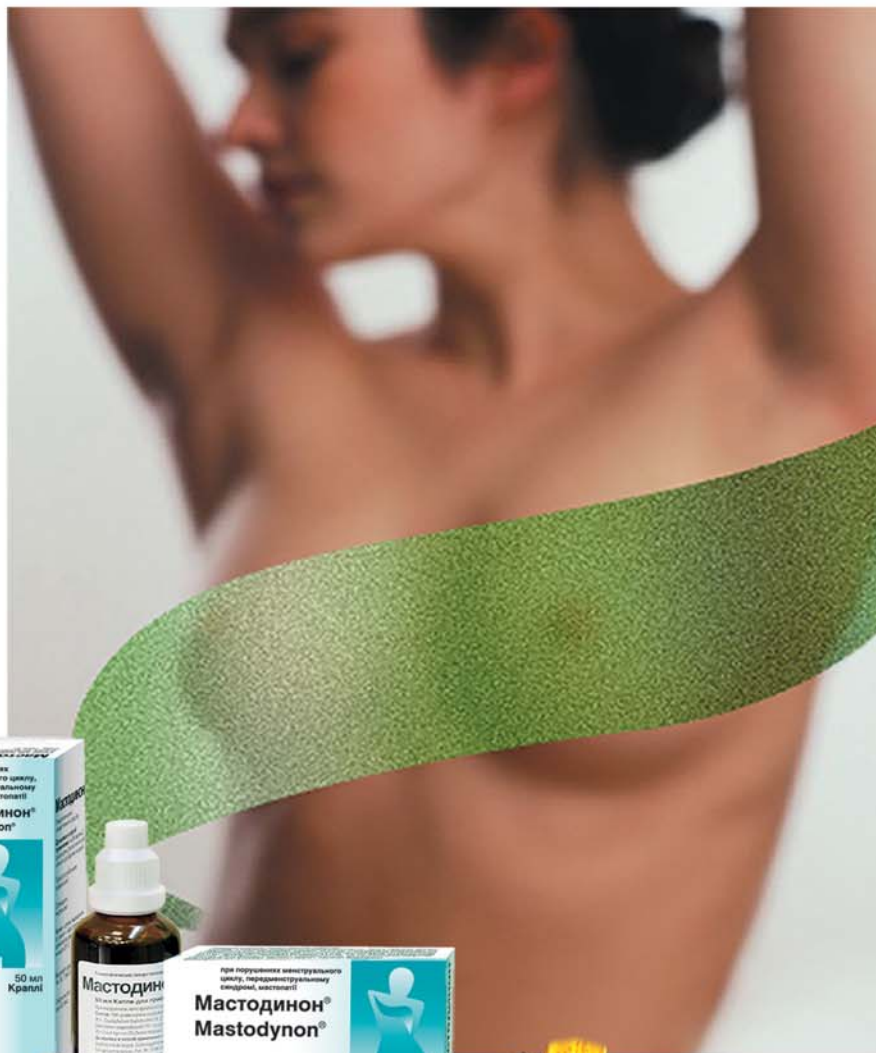
**Біль в молочній залозі,
дратівливість,
зміни настрою**

- ✦ Відновлює гормональний баланс
- ✦ Усуває біль та напруження у молочних залозах
- ✦ Не містить гормонів

Входить до стандартів лікування мастопатії

Наказ МОЗ України №676 від 31.12.2004

**Ніжна турбота
про Ваші груди**



Крaплі для перорального застосування: реєстраційне посвідчення МОЗ № UA/6239/01/01 від 16.04.2007 року.
таблетки : реєстраційне посвідчення МОЗ № UA/6239/02/01 від 15.08.08 року.
Перед застосуванням уважно ознайомтеся з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем. Зберігати в місцях, недоступних для дітей.
Виробник: Біонорика АГ (Німеччина). Реклама лікарського засобу.



BIONORICA®

The **phytoneering** company

ТОВ «БІОНОРИКА»:
м. Київ, вул. Мініна, 9. Офісний поверх.
тел.: (044) 296-22-03 (04,05); факс: (044) 451-83-09
e-mail: office@bionorica.com.ua

ны благотворному влиянию со стороны снижающих уровень пролактина дофаминергических компонентов, содержащихся в препарате Мастодинон.

В дальнейшем у этих пациенток был оценен также психоэмоциональный статус. В течение 5 лет наблюдения психоэмоциональные нарушения пришли в норму у 48% пациенток. У 56% этих женщин наблюдалось выделение секрета молочной железы, в ходе терапии с использованием Мастодиона положительные результаты отмечены у 37,4% пациенток. Лишь у 20% не получено эффекта в ответ на лечение.

Препарат экстракта Авраамова дерева был с успехом использован Е.В. Уваровой также в лечении так называемой «постпилюльной» аменореей (*post-pill amenorhea*) у девушек и молодых женщин 16–20 лет, принимавших комбинированные оральные контрацептивы (КОК) с целью контрацепции и имеющих в анамнезе гиперпролактинемию. Так, у 30 пациенток, отмечавших аменорею после 14–30 циклов приема КОК, применение препарата Мастодинон в течение 6 мес привело к появлению регулярных менструаций через 2 мес – у 33%, через 4 мес – у 83% и через 6 мес – у 100%.

По проблематике психической предменструальной симптоматики существует несколько опубликованных исследований с препаратами Авраамова дерева. В одном из исследований [15] сумма баллов предменструальной симптоматики значительно улучшилась в ходе трехмесячной терапии Мастодином. Данное исследование не было плацебо-контролируемым, но это объясняется авторами тем обстоятельством, что они впервые исследовали терапевтические возможности растительного препарата при предменструальном синдроме средней и сильной выраженности. Лечение пациенток начиналось только спустя три так называемых «подготовительных» цикла, в течение которых определялась степень тяжести предменструальной симптоматики. Средняя сумма баллов предменструальной симптоматики за 3 мес, соответствующая средней и сильной выраженности предменструального синдрома, являлась критерием включения в исследование. Далее проводилась терапия с использованием 3 мг экстракта на основе Авраамова дерева (Циклодинон). В общей сложности из 121 пациентки исследование завершили 106 женщин. Трижды: до начала исследования, до начала лечения и после окончания лечения – пациентки заполняли шкалу самооценки симптомов предменструального напряжения (СПМН-опросника), который представлял собой опробованную психологическую анкету (М. Steiner и соавт., 1980) для оценки жалоб и включал 36 симптомов. Среди психических симптомов оценивались колебания настроения, депрессия/печаль, напряжение, раздражительность, пугливость, агрессивность, среди соматических – чувство вздутия, мастодиния, различная болевая симптоматика и др. Кроме того, во время всего периода исследования пациентки ежедневно заполняли стандартизованные ПМС-дневники, в которых самостоятельно оценивали 18 симптомов предменструального синдрома. Результаты однозначно подтвердили как снижение основной предменструальной симптоматики, так и значительное снижение синдрома предменструального напряжения в ходе терапии с применением Циклодинона. Лишь в 4 случаях наблюдались нежелательные реакции, возможно связанные с лечением [15].

В ходе проведения плацебо-контролируемого исследования А. Milewicz и соавт. (1993) изучали эффективность коммерческого препарата на основе Авраамова дерева в отношении латентной формы гиперпролактинемии и недостаточности желтого тела. После трехмесячного лечения препаратом на основе Авраамова дерева ТРГ-стимулированная секреция пролактина значительно снизилась в сравнении с плацебо, а такие проблемы второй фазы цикла, как слишком короткая

лютеиновая фаза или недостаточность желтого тела, были устранены [12]. Терапевтические эффекты препаратов Авраамова дерева, как и продемонстрированная нами взаимосвязь латентной гиперпролактинемии, предменструальной мастодинии и недостаточности желтого тела, заставляют задуматься над тем, что латентная гиперпролактинемия может являться также причиной бесплодия. Вслед за постановкой этого вопроса последовало другое плацебо-контролируемое исследование [6], в котором у 66 пациенток (28 – с аменореей, 17 – с идиопатическим бесплодием, 21 – с недостаточностью желтого тела) было отмечено значительное повышение вероятности наступления беременности при аменорее и недостаточности желтого тела. Лишь у пациенток с идиопатическим бесплодием лечение при помощи препарата Мастодинон не было успешным.

В ходе некоторых клинических исследований была исследована эффективность синтетических дофаминергических субстанций при лечении предменструальных симптомов. Бромкриптин очень эффективен для снижения предменструальной симптоматики, но имеет значительные побочные эффекты в виде постуральной гипотензии и тошноты [5, 16]. Хотя и более слабая, дофаминергическая активность ингредиентов Авраамова дерева компенсируется отсутствием таких побочных эффектов, причем ее, совершенно очевидно, хватает для того, чтобы уменьшить или устранить симптомы латентной гиперпролактинемии и вытекающей отсюда мастодинии. Механизмы действия дофаминергических субстанций на психоэмоциональные предменструальные симптомы еще не полностью выяснены. Более убедительным представляется действие через мезолимбические дофаминергические структуры.

Не только эффективность, но и побочные действия экстрактов на основе *Vitex agnus castus* исследованы подробнейшим образом и недавно опубликованы [4]. Авторы пришли к выводу, что препараты на основе Авраамова дерева действуют согласно дофаминергическому принципу и должны использоваться для лечения предменструальной симптоматики, включая предменструальную мастодинию и фиброзно-кистозную мастопатию. При этом они не оказывают заметного побочного действия.

В заключение следует особенно подчеркнуть разностороннюю изученность того обстоятельства, что экстракты из Авраамова дерева благотворно влияют на психоэмоциональные нарушения, возникающие в предменструальный период, и на такой соматический феномен, как предменструальная мастодиния.

ЛИТЕРАТУРА

1. Atmaca M, Kumru S, Tezcan E. Fluoxetine versus *Vitex agnus castus* extract in the treatment of premenstrual dysphoric disorder. *Hum Psychopharmacol* 2003; 18: 3: 191–195.
2. Breckwoldt M. Endocrinology and therapy of breast diseases. *Zentralbl Gynakol* 1990; 112: 1097–1099.
3. Castillo E, Garibay M, Mirabent F. [Effect of alpha dihydroer-gocryptine in patients with fibrocystic breast disease. *Gynecol Obstet Mex* 2006; 74: 580–584.
4. Daniele C, Thompson Coon J, Pittler MH, Ernst E. *Vitex agnus castus*: a systematic review of adverse events. *Drug Saf* 2005; 28: 319–332.
5. Dogliotti L, Mansel RE. Bromocriptine treatment of cyclical mast-algia/fibrocystic breast disease: update on the European trial. *Br J Clin Pract (Suppl)* 1989; 68: 26–32; discussion 49–53.
6. Gerhard II, Patek A, Monga B, Blank A, Gorkow C. Mastodynon (R) bei weiblicher Sterilitat. *Forsch Komplementarmed* 1998; 5: 272–278.
7. Halaska M, Raus K, Beles P, Martan A, Paithner KG. Treatment of cyclical mastodynia using an extract of *Vitex agnus castus*: results of a double-blind comparison with a placebo. *Ceska Gynekol* 1998; 63: 388–392.
8. Jarry H. In vitro assays for bioactivity-guided isolation of endocrine active compounds in *vitex agnus-castus*. *Maturitas* 2006; 55S: 26–36.
9. Jarry H, Leonhardt S, Gorkow C, Wuttke W. In vitro prolactin but not LH and

FSH release is inhibited by compounds in extracts of *Agnus castus*: direct evidence for a dopaminergic principle by the dopamine receptor assay. *Exp Clin Endocrinol* 1994; 102: 448–454.

10. Kubista E, Muller G, Spona J. [Treatment of mastopathies with cyclic mastodynia. Clinical results and hormonal profiles]. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1987; 82: 221–227.

11. Meier B, Berger D, Hoberg E, Sticher O, Schaffner W. Pharmacological activities of *Vitex agnus-castus* extracts in vitro. *Phytomedicine* 2000; 7: 373–381.

12. Milewicz A, Gejdel E, Sworen H, Sienkiewicz K, Jedrzejak J, Teucher T, Schmitz H. *Vitex agnus castus* extract in the treatment of luteal phase defects due to latent hyperprolactinemia.

Results of a randomized placebo-controlled double-blind study. *Arzneimittelforschung* 1993; 43:752–756.

13. Murta EF, deFreitas MM, Velludo MA. Histologic changes in fibro-cystic breast disease before and after treatment with bromocriptine. *Rev Paul Med* 1992; 110: 251–256.

14. Nazli K, Syed S, Mahmood MR, Ansari F. Controlled trial of the prolactin inhibitor bromocriptine (Parlodel) in the treatment of severe cyclical mastalgia. *Br J Clin Pract* 1989; 43:322–327.

15. Prilepskaya VN. *Vitex agnus castus*: Successful treatment of moderate to severe premenstrual syndrome. *Maturitas* 2006; 55S: 55–63.

16. Schwibbe M, Becker D, Wuttke W. EEG and psycho-logical effects of

lisuride in women with premenstrual tension. *Lisuride and Other Dopamine Agonists. Basic Mechanism and Endocrine and Neurological Effects*. Calne D, Horowski R, McDonald R, Wuttke W. New York: Raven Press 1983; 345–355.

17. Suginami H, Ito T, Hamada K, Yano K, Matsuura S. Serum prolactin levels during sleep and in metoclopramide stimulation in nor-moprolactinemic anovulation and ovulation induction with bromocriptine. *Nippon Sanka Fujinka Gakkai Zasshi* 1986; 38: 728–734.

18. Vizoso F, Allende MT, Garcia-Muniz JL, Alexandre E, Fueyo A, Ruibal A. Serum prolactin levels in women with gross cystic breast disease. *Int J Biol Markers* 1992; 7: 225–229.

19. Wang DY, Fentiman IS. Epidemiology and endocrinology of benign breast disease. *Breast Cancer Res Treat* 1985; 6: 5–36.

20. Winterhoff HG, Behr B. Die Hemmung der Laktation bei Ratten als indirekter Beweis für die Senkung von Prolaktin durch *Agnus castus*. *Z Phytotherapie* 1991; 12: 175–179.

21. Wuttke W, Jarry H, Christoffel V, Spengler B, Seidlova-Wuttke D. *Chaste tree (Vitex agnus-castus) – pharmacology and clinical indications*. *Phytomedicine* 2003; 10: 348–357.

22. Сметник В.П., Бутарева Л.Б. Опыт применения фитопрепарата агнускастона у пациенток с недостаточностью функции желтого тела и гиперпролактинемией. *Пробл репрод.* 2005; 11: 5: 50–54.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ПОПУЛЯРНЫЕ ДИЕТЫ ОЧИЩАЮТ АРТЕРИИ

Обезжиренная диета, питание с низким содержанием углеводов и средиземноморская диета влияют на состояние артерий, считают израильские ученые.

"Как только люди начинают придерживаться диеты, даже притом, что вес снижается незначительно, длительное сидение на диете может привести к регрессу атеросклероза", - объясняет Айрис Шаи из Университета Бена-Гуриона.

Атеросклероз связан с уплотнением и закупоркой сосудов. Когда сужение при-

водит к остановке кровотока, происходят сердечные приступы и инфаркты.

Ученые обследовали 140 полных мужчин и женщин средних лет, сидящих на одной из диет, включающей потребление фруктов, овощей и оливкового масла. Одна треть участников принимали препараты для снижения артериального давления, а одна четверть - снижала лекарствами холестерин.

Исследователи следили за питанием пациентов, их весом и давлением. Затем с

помощью УЗИ они оценили состояние артерий, несущих кровь к мозгу.

Спустя два года у людей, сидящих на диете, объем стенки артерии уменьшился на 5%, а толщина сосуда на 1,1%. Отмечалось умеренное снижение давление и веса.

Ученые утверждают, что похудение всегда хорошо влияет на состояние сосудов. Однако снижение артериального давления является целью таких диет.

Daily Med News

Імуногістохімічні предиктори рецидивування лейоміоми матки в жінок після консервативної міомектомії

В.О. Потапов, М.В. Медведєв, П.І. Польщіков, О.П. Фінкова

Дніпропетровська державна медична академія

У роботі представлені результати вивчення імуногістохімічних маркерів проліферації, апоптозу, деструкції екстрацелюлярного матриксу, а також рецепторів стероїдних гормонів у тканині лейоміоми в жінок після консервативної міомектомії, що дозволило виділити імунофенотип з високою вірогідністю розвитку рецидивів пухлини. **Ключові слова:** лейоміома матки, рецидив, предиктор, імуногістохімія.

Лейоміома матки (ЛМ) є найпоширенішою доброякісною пухлиною жіночої репродуктивної системи, яку виявляють у 20–40% жінок репродуктивного віку. Незважаючи на доброякісний характер, захворювання завдає великої шкоди жіночому репродуктивному здоров'ю і призводить до серйозних соціальних та економічних наслідків: знижуються репродуктивний потенціал, працездатність та якість життя жінок [2].

В останні роки постійно збільшується кількість жінок з ЛМ, які не завершили свої репродуктивні плани. Це диктує необхідність більш широкого застосування органозберігаючих методів лікування ЛМ [1, 5].

Незважаючи на розробку ряду нових малоінвазивних методик терапії ЛМ, золотим стандартом лікування, спрямованого на відновлення репродуктивної функції, залишається хірургічне втручання – консервативна міомектомія [8]. На жаль, консервативна міомектомія не завжди дає задовільні результати. До 50% жінок мають рецидив міоми після міомектомії і 10% потребують повторного оперативного втручання в період від 1 до 10 років після першої операції.

Одним з факторів, що негативно впливають на результативність міомектомії, є відсутність чітких клінічних та патоморфологічних критеріїв прогнозування рецидивування пухлини в майбутньому. Отже, пошук нових прогностичних факторів, які дозволять вирішити поставлені питання, представляється вкрай актуальним.

Метою дослідження був пошук імуногістохімічних предикторів рецидивування ЛМ після консервативної міомектомії на основі імуногістохімічних досліджень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні взяло участь 36 жінок репродуктивного віку із симптомною ЛМ, яким була проведена консервативна міомектомія через міні-лапаротомний доступ у фолікулярну фазу менструального циклу. Усі оперативні втручання були проведені з 2005 по 2008 р. у міській лікарні № 9 та обласній лікарні ім. І.І. Мечникова, м. Дніпропетровська. Жінки не отримували неoad'ювантної терапії перед оперативним лікуванням та ад'ювантної терапії після операції, окрім оральних контрацептивів. Протягом 3 років 1 раз на 6 міс проводилося спостереження за виникненням рецидиву ЛМ за допомогою ультразвукового дослідження. Критерієм рецидиву вважали візуалізацію вузла діаметром 2 см та більше.

Середній вік жінок становив $34,4 \pm 6,3$ року. Середній індекс маси тіла – $25,4 \pm 2,9$ кг/м². 27 жінок (75,0%) бажали народити дитину в майбутньому. Середня кількість вагітнос-

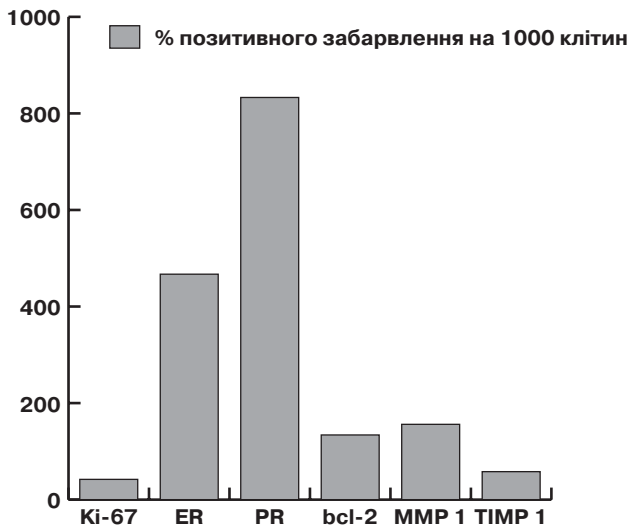
тей становила $1,8 \pm 0,6$, кількість пологів – $1,2 \pm 0,4$. В анамнезі не мали вагітностей 11 пацієток (30,6%). У більшості пацієток були клінічні прояви міоми матки: менометрорагія (86,1%), дисменорея (41,7%), диспареунія (25%). У 38,9% жінок була анемія і у 27,8% – безплідність. Тільки 2 (5,6%) жінки не мали скарг. ЛМ була виявлена під час вагінального дослідження та підтверджена даними УЗД і гістологічним дослідженням після операції. У всіх випадках було підтверджено діагноз «проста лейоміома матки» з нормальною мітотичною активністю. Було також виявлено: аденоміоз (у 7 пацієток), зовнішній ендометріоз (у 8 пацієток) та поліпи ендометрія (у 9 жінок).

У 19 жінок був одиничний вузол, у 12 – 2 вузла, у 5 – 3 та більше міоматозних вузлів. Середня маса видалених міоматозних вузлів становила $116 \pm 16,4$ г (діапазон 10–470 г). Середній діаметр доміантного вузла був 4,2 см (діапазон 1–12,5 см), при цьому він був більшим у жінок із множинною ЛМ – $4,7 \pm 1,1$ см порівняно з одиничними ЛМ – $2,9 \pm 0,6$ см ($p < 0,05$). Під час хірургічного втручання середній розмір матки відповідав $9,3 \pm 1,8$ тиж вагітності. У 10 (27,8%) пацієток були субсерозні вузли, у 23 (63,9%) – інтрамуральні або комбінація субсерозних та інтрамуральних, у 3 (8,3%) – комбінація інтрамуральних та субмукозних вузлів.

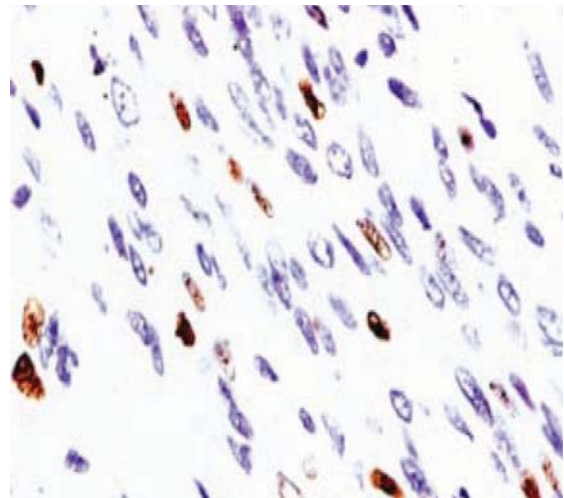
В основі прогресування ЛМ, як і будь-якої пухлини, лежить співвідношення процесів проліферації, апоптозу, синтезу та деструкції екстрацелюлярного матриксу. Крім того, необхідною умовою прогресування пухлини є сприятливий гормональний фон (рецептори гормонів репродуктивної системи) [3]. Тому для дослідження було обрано імуногістохімічні маркери, які охоплюють перелічені ланки прогресування пухлини.

Зрізи товщиною 4–5 мкм наносили на предметні скельця, оброблені адгезивною рідиною, та депарафінізували. Фіксували в нейтральному забуференому формаліні з наступним проведенням теплової індукції епітопного звороту (HIER). Використовували моноклональні антитіла до Ki-67 (DakoCytomation), ER, PR (Novocastra), bcl-2 (DakoCytomation), TIMP-1 (DakoCytomation), MMP 1, 9 (DakoCytomation). Подальшу обробку проводили з використанням системи візуалізації LSAB2 та EnVision (DakoCytomation) протягом 10 хв з кожним реагентом з проміжним промиванням у ТРІС-буферному розчині. Після цього проводили реакцію з хромогеном DAB (DakoCytomation), оцінюючи якість взаємодії. Для диференціювання структур тканин зрізи додатково фарбувались гематоксиліном Майєра протягом 3 хв. Результат оцінювали як позитивний у разі випадання солей хромогену у вигляді специфічної реакції (цитоплазматичної чи мембранної).

Статистичну обробку даних проводили із застосуванням персонального комп'ютера та статистичного пакету Statistica 7.0 (Statsoft, США). Для оцінки зв'язку між перемінними застосовували логарифмічний ранговий критерій. У дослідженні було прийнято рівень статистичної значущості менше 0,05 ($p < 0,05$).



Мал. 1. Середні значення експресії імуногістохімічних маркерів у тканині лейоміоми матки в проліферативну фазу менструального циклу в досліджуваних жінок



Мал. 2. Експресія Ki-67 у лейоміомі матки. (36.х40)

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

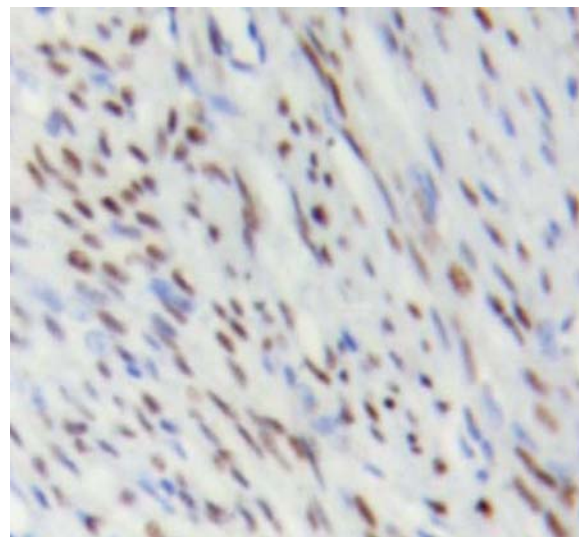
Антитіло Ki-67 дозволяє ідентифікувати ядерний антиген, що експресується у всіх клітинах, які вийшли з G0-фази мітозу, тобто дає можливість оцінити проліферативний потенціал зразка тканини. Проведені імуногістохімічні дослідження показали досить помірну проліферативну активність у тканині простої ЛМ (мал. 1, 2), що характеризує доброякісний процес.

Гормональна регуляція діяльності клітин міометрія здійснюється за допомогою рецепторів до естрогену (ER) та рецепторів до прогестерону (PR). Це протеїни, які містяться в ядрах цих клітин і мають високу здатність вибірково зв'язуватися з відповідними гормонами. Добре відомо, що естрадіол та прогестерон є регуляторами процесів проліферації та апоптозу в органах-мішенях та здатні підвищувати проліферативну активність клітин у культурі тканини ЛМ [6]. У даному дослідженні виявлялась досить інтенсивна експресія ER і особливо PR (мал. 1, 3).

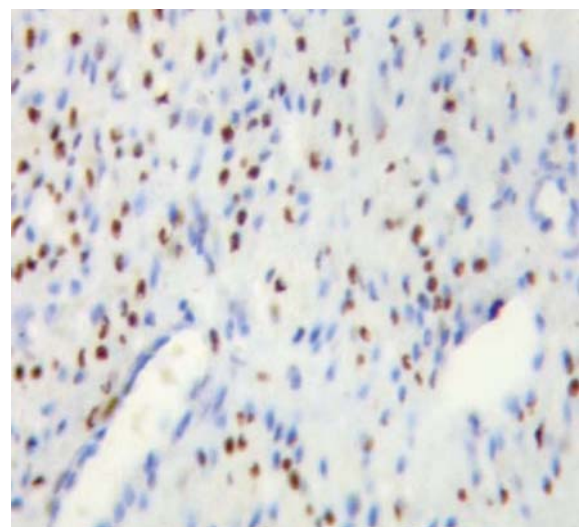
Bcl-2 (В-клітинна лімфома/лейкемія 2) та Вах (Bcl-2-асоційований X) – два головні регулятори апоптозу. Bcl-2 – це 26-kDa-інтрацелюлярний мембрано-асоційований протеїн, експресія якого в клітині свідчить про пролонгацію її життя шляхом пригнічення процесів клітинної смерті через обмеження активації каспаз – цистеїнових протеаз, що є головними медіаторами апоптозу. Гіперекспресія Вах, 21-kDa-протеїну свідчить про прискорення в клітині процесів апоптозу [10].

Лейоміоми тіла матки відомі як пухлини що, незважаючи на низьку мітотичну активність, здатні до значного росту, іноді протягом малого проміжку часу. Проведені дослідження показали, що експресія Bcl-2 у ЛМ значно вища порівняно з оточуючим міометрієм, а також те, що експресія Bcl-2 регулюється стероїдними гормонами: прогестерон переважно її підвищує, а дія 17-бета-естрадіолу – знижує [7]. Як продемонстровано на мал. 1 та 4, відзначалася помірна експресія цього інгібітору апоптозу в ЛМ.

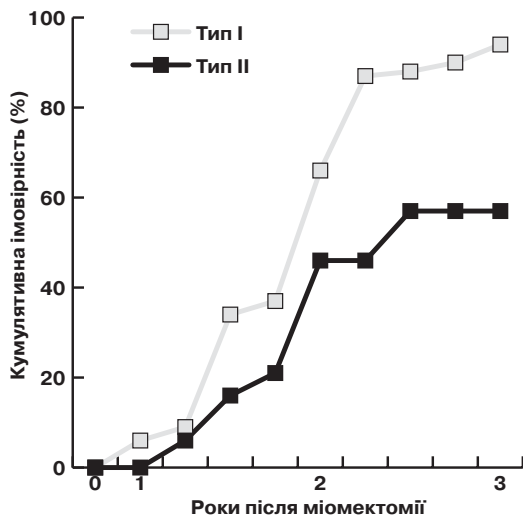
Перебудовання тканини, що залучає в себе зміни мітотичної активності, клітинну гіпертрофію та надмірну акумуляцію екстрацелюлярного матриксу, відіграє значну роль у процесі росту ЛМ. Перебудова екстрацелюлярного матриксу регулюється за допомогою комбінованої дії матриксних металопротеїназ (MMPs), які зумовлюють його деградацію,



Мал. 3. Інтрануклеарна експресія ER (а) та PGR (б) у лейоміомі тіла матки. (36.х40)



Мал. 4. Експресія bcl-2 у лейоміомі матки. (36.х40)



Мал. 5. Імовірність рецидиву лейомиоми матки залежно від імунофенотипу ($p < 0,05$)

та їхніх тканинних інгібіторів (TIMPs) [9]. У даному дослідженні виявлена помірна експресія як MMP першого типу, так і її інгібітору (див. мал. 1).

Через 3 роки спостереження кількість рецидивів ЛМ становила 10 випадків (27,8%). Під час аналізу імунофенотипів жінок, в яких відбувся рецидив ЛМ, було виявлено сильну асоціацію між експресією PR, bcl-2 та TIMP 1 (тип I) та рецидивом пухлини ($p < 0,05$). Імовірність рецидиву була вірогідно нижчою ($p < 0,05$) у пацієток з вираженою експресією MMP та ER (тип II). На мал. 5 представлено кумулятивну імовірність виникнення рецидиву ЛМ залежно від імунофенотипу лейомиоми.

Як видно з мал. 5, імовірність рецидиву ЛМ поступово підвищувалась після операції. Більш висока імовірність рецидиву, характерна для типу I, пояснюється важливою роллю прогестерону в патогенезі ЛМ. Відомо, що дія прогестерону на лейомиоцити може бути опосередкованою через зміну співвідношення матриксних металопротеїназ та їх інгібіторів, а також через підвищення експресії bcl-2, тобто гальмування процесів апоптозу. У той же час не було виявлено істотного підвищення проліферації в цьому імунофенотипі, що свідчить про вторинну роль проліферації у виникненні рецидивів простої ЛМ.

Отже, імуногістохімічне дослідження грає важливу роль у розумінні процесів прогресування ЛМ на клітинному рівні, інтракринній та паракринній регуляції. Вивчення маркерів проліферації, апоптозу, деструкції екстрацелюлярного матриксу та стероїдних гормонів дає можливість виділити групу жінок з імунофенотипом, для якого притаманна висока кумулятивна імовірність розвитку рецидивів.

Необхідні подальші дослідження, які поєднують уже відомі предиктори рецидивування ЛМ [4] з імуногістохімічними маркерами процесів, які відбуваються на клітинному та молекулярному рівні, що дозволить створити математичну модель прогресування ЛМ та запропонувати відповідні реабілітаційні заходи для запобігання її рецидиву.

Иммуногистохимические предикторы рецидивирования лейомиоми матки у женщин после консервативной миомэктомии
В.О. Потапов, М.В. Медведев, П.И. Польщиков, О.П. Финкова

В работе представлены результаты изучения иммуногистохимических маркеров пролиферации, апоптоза, деструкции экстрацеллюлярного матрикса, а также рецепторов стероидных гормонов в ткани лейомиоми у женщин после консервативной миомэктомии, что позволило выделить иммунофенотип с высокой вероятностью развития рецидива опухоли.

Ключевые слова: лейомиома матки, рецидив, предиктор, иммуногистохимия.

Immunohistochemical predictors of recurring uterine leiomyoma at women after conservative myomectomy
V.O. Potapov, M.V. Medvedev, P.I. Pol'shchikov, O.P. Finokva

The paper presents results of immunohistochemical study of markers of cell proliferation, apoptosis, degradation of extracellular matrix and steroid receptors in leiomyoma tissue from women after conservative myomectomy, thus allocate immunophenotype with a high probability of tumor recurrence.

Key words: uterine leiomyoma, recurrence, predictor, immunohistochemistry.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гладчук И.З., Лещук В.Д. Лапароскопическая миомэктомия //Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. – 2005. – № 9. – С. 29–32.
2. Далецкая Д.В., Ботвин М.А., Побединский Н.М., Кириллова Т.Ю. Оценка качества жизни у больных с миомой матки после различных видов хирургического лечения //Акушерство и гинекология. – 2006. – № 1. – С. 10–13.
3. Місце імуногістохімічних методів у диференційній діагностиці гладком'язових пухлин матки / Шпонька І. С., Потапов В.О., Медведев М.В., Гончарова Г.С. //Медицинські перспективи. – 2009. – Vol. 14, № 2. – С. 39–46.
4. Предиктори рецидивування лейомиоми матки після міомектомії /Медведев М.В., Потапов В.О., Польщиков П.І. та ін. // 36. наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2008. – С. 193–195.
5. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Голова Ю.А. Современные технологии в диагностике и лечении заболеваний матки //Российский медицинский журнал. – 2006. – № 5. – С. 22–25.
6. Carney S.A., Tahara H., Swartz C.D. Immortalization of human uterine leiomyoma and myometrial cell lines after induction of telomerase activity: molecular and phenotypic characteristics // Lab Invest. – 2002. – Vol. 82, № 6. – P. 719–728.
7. Kogan E.A., Ignatova V.E., Unania A.L. Correlation between proliferation and apoptosis in different histological types of uterine leiomyoma // Arkh Patol. – 2005. – Vol. 67, № 4. – P. 32–36.
8. Olive D.L., Lindheim S.R., Pritts E.A. Conservative surgical management of uterine myomas //Obstet Gynecol Clin North Am. – 2006. – Vol. 33, № 1. – P. 115–124.
9. Xu Q., Ohara N., Liu J. Progesterone receptor modulator CDB-2914 induces extracellular matrix metalloproteinase inducer in cultured human uterine leiomyoma cells // Mol Hum Reprod. – 2008. – Vol. 14, № 3. – P. 181–191.
10. Wu X., Blanck A., Olovsson M. Expression of Bcl-2, Bcl-x, Mcl-1, Bax and Bak in human uterine leiomyomas and myometrium during the menstrual cycle and after menopause // J Steroid Biochem Mol Biol. – 2002. – Vol. 80, № 1. – P. 77–83.



**СИСТЕМА
БЕЗОПАСНОГО
ВВЕДЕНИЯ**

Золадекс

гозерелин
3,6 мг / 10,8 мг

Вернись к полноценной жизни

- Золадекс – синтетический аналог природного ЛГРГ¹
- Золадекс – уникальная форма выпуска – биodeградирующая капсула, гарантирующая длительное равномерное высвобождение действующего вещества¹
- Золадекс выпускается в готовом к применению шприце с уникальной Системой безопасного введения
- Золадекс снижает и поддерживает среднюю концентрацию эстрадиола и лютеинизирующего гормона на постменопаузальном уровне²

Краткая информация о применении препарата ЗОЛАДЕКС (гозерелин)

Золадекс 3,6 мг. 1 капсула содержит гозерелина ацетат 3,6 мг.

Золадекс 10,8 мг. 1 капсула содержит гозерелина ацетат 10,8 мг.

Фармакотерапевтическая группа. Аналог гонадотропин – рилизинг гормона.

Показания к применению Золадекс 3,6 мг

- 1) **Эндометриоз:** Золадекс смягчает симптомы, включая боль, и уменьшает размер и количество эндометриальных повреждений.
- 2) **Для истончения эндометрия:** Золадекс применяется для предварительного истончения эндометрия перед его хирургической абляцией или резекцией.
- 3) **Фибромы матки:** Золадекс уменьшает опухолевые узлы, улучшает гематологический статус пациентов и уменьшает симптомы, включая боль. Его применяют как вспомогательное средство при хирургическом вмешательстве с целью облегчения операционной техники и снижения потерь крови при операции.
- 4) **При экстракорпоральном оплодотворении:** десенсибилизация гипофиза при подготовке к стимуляции суперовуляции.

Показания к применению Золадекс 10,8 мг

- 1) **Эндометриоз:** терапия эндометриоза, включая облегчение симптомов, таких как боль, и уменьшение размера и количества эндометриальных повреждений.
- 2) **Фиброма матки:** терапия фиброидов, включая уменьшение повреждений, улучшение гематологического состояния и облегчение таких симптомов, как боль. Его применяют как вспомогательное средство при хирургическом вмешательстве с целью облегчения операционной техники и снижения потерь крови при операции.

Побочные реакции

Отмечались реакции гиперчувствительности в виде анафилаксии, случаи артралгии и неспецифической парестезии, кожные высыпания, которые не требовали отмены терапии, возможны изменения артериального давления (гипотензия или гипертензия), единичные местные реакции в виде легких подкожных кровоизлияний в местах инъекций, возможны случаи апоплексии гипофиза. Возможны приливы, потливость и изменение полового влечения, иногда головная боль, изменение настроения, включая депрессию, сухость слизистой влагалища и изменение размера грудных желез. У женщин с фибромами матки возможна дегенерация фиброматозных узлов. В единичных случаях в начале терапии у пациенток с раком молочной железы и костными метастазами случалась гиперкальциемия.

Применение при репродукции. Отмечались случаи синдрома гиперстимуляции яичников (СГСЯ), ассоциируемые с применением Золадекса в комбинации с гонадотропином. Считается, что десенсибилизация гипофиза с помощью капсулы агониста в некоторых случаях требует увеличения дозы гонадотропина. Цикл стимуляции должен проводиться с осторожностью у пациенток с риском развития СГСЯ, поскольку тяжесть и частота последнего может зависеть от дозы гонадотропина. При необходимости следует прекратить введение хорионического гонадотропина человека (hCG). Были сообщения об образовании фолликулярных кист и кист желтого тела яичников во время лечения агонистом ЛГ-РГ.

Противопоказания

Золадекс не следует назначать пациентам с известной гиперчувствительностью к Золадексу или другим аналогам ЛГ-РГ. Период беременности и лактации. Дети.

Перед назначением ознакомьтесь с полной инструкцией для медицинского применения.

Условия отпуска. По рецепту.

Регистрационное свидетельство Золадекс 3,6 мг №UA4236/01/01.

Регистрационное свидетельство Золадекс 10,8 мг №UA4236/01/02.

Текст составлен согласно Инструкциям для медицинского применения, одобренным 15.08.2008 г. и 09.09.2006 г. соответственно.

Текст подготовлен: декабрь 2008 г.

Zoladex® – торговая марка, собственность компании АстраЗенека
©АстраЗенека 2008

За полной информацией обращайтесь в Представительство АстраЗенека (Великобритания) Лимитед в Украине по адресу: 04080 г. Киев, ул. В. Хвойки, 15/15, тел. 391 52 82

Иммунологические аспекты хронических воспалительных заболеваний женских половых органов (обзор литературы)

Е.А. Коробкова

Луганский государственный медицинский университет

Анализ данных литературы показал, что хронические воспалительные заболевания женских половых органов отрицательно влияют на состояние клеточного и гуморального иммунитета. Это обуславливает необходимость использовать полученные данные при разработке диагностических и лечебно-профилактических методов.

Ключевые слова: хронические заболевания женских половых органов, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет.

В настоящее время весьма актуальной становится проблема сохранения здоровья женщины пре- и постменопаузального возраста. Согласно данным экспертов ВОЗ, к 2015 г. около 46% женского населения будет находиться в возрасте свыше 45 лет.

Развитие и течение хронических воспалительных заболеваний женских половых органов (ХВЗЖПО) в период пери- и постменопаузы характеризуется возникновением на их фоне множественных изменений в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе и связаны с наличием у большинства больных «болезней цивилизации», таких как ожирение, гипертоническая болезнь, сахарный диабет, заболевания сердечно-сосудистой системы, печени, иммунодепрессия. В развитии воспалительного процесса, эффективности лечебных мероприятий и исходе заболевания имеет значение состояние иммунологической реактивности [1, 6, 18]. При воспалительных заболеваниях иммунная система неизбежно вовлекается в процесс ответа на патогенный агент, при этом сама превращается в объект поражения [22]. Частота иммунодефицитных состояний в последние годы значительно увеличивается и не имеет тенденции к снижению.

В настоящее время принято условное деление всей структуры противoinфекционной резистентности организма на системные и локальные факторы [17, 23].

Антимикробная устойчивость генитального тракта обеспечивается сложным комплексом защитных приспособлений, включающих анатомо-физиологические особенности слизистых оболочек половых путей, иммунную систему, фагоцитарные клетки, гуморальные противобактериальные факторы и нормальную микрофлору [7, 9, 13, 20].

Принимая во внимание возросшую этиологическую роль условно-патогенных аэробов и анаэробов в развитии ХВЗЖПО, можно предположить, что ведущее значение в возникновении воспалительных процессов гениталий следует отнести нарушениям местного и общего иммунитета [17, 21].

Данные литературы относительно изменений в клеточном звене системного иммунитета при воспалительных процессах гениталий носят противоречивый характер. Как правило, исследователями регистрируются изменения в субпопуляциях циркулирующих Т-лимфоцитов, играющих важную роль в регуляции иммунного ответа, изменении функциональной активности лимфоцитов, макрофагов и нейтрофилов [4, 25].

Т.И. Дергачева [8] выявила возрастание числа Т-хелперов, повышение индекса Тх/Тс. По данным А.Н. Стрижако-

ва и Т.П. Оспельниковой, при ХВЗЖПО происходит снижение количества Т-хелперов, Т-супрессоров, а также снижение индекса Тх/Тс [16, 24].

Изучению функциональной активности нейтрофилов у больных ХВЗЖПО посвящено большое число работ [17, 21, 24, 25]. В.В. Серов и соавторы отмечали, что на фагоцитарную активность нейтрофилов влияют токсины микроорганизмов, продукты распада тканей, протеазы и антипротеазы, иммунные комплексы [21]. Хроническое течение заболевания с частыми рецидивами сопровождается снижением фагоцитарной активности нейтрофилов и макрофагов при общем увеличении их численности [12, 19].

У больных с хроническим сальпингоофоритом обнаружено уменьшение пула В-клеток, что коррелирует с длительностью воспалительного процесса, кроме того, у 46,2% больных определяется снижение уровня всех трех классов иммуноглобулинов, тогда как у 53,8% пациенток отмечается снижение уровня IgA и IgG и повышение – IgM [24, 25].

Успехи современной иммунологии позволили глубже проникнуть в иммунопатогенез ХВЗЖПО. Установлено, что доминирование той или иной субпопуляции Т-лимфоцитов-хелперов определяет особенности течения ХВЗЖПО – переход в хроническую фазу либо выздоровление.

В настоящее время считается, что для развития сильного иммунного ответа против различных видов патогенов должен существовать баланс между субпопуляциями Т-клеток-хелперов – Th1- и Th2-типами лимфоцитов [21, 24]. Преимущественное формирование Th1-клеток приводит к клеточно-опосредованному иммунному ответу, тогда как образование Th2-клеток обеспечивает гуморальный иммунитет [20].

Исследование особенностей местного иммунитета у больных ХВЗЖПО получило широкое распространение только в последние годы [3]. Слизистая оболочка влагалища отличается от слизистых оболочек другой локализации, поскольку не имеет М-клеток и сформированной, ассоциированной со слизистой оболочкой, лимфатической ткани. В слизистой оболочке влагалища содержится большое количество клеток Лангерганса, макрофагов и Т-клеток, вследствие чего последняя является иммунокомпетентной тканью. Благодаря широкому представительству лимфоцитов и наличию антигенпрезентирующих клеток в слизистых оболочках половых органов, развитие самостоятельных иммунных реакций в репродуктивном тракте является возможным [5, 20].

Помимо клеточного иммунитета факторами местной резистентности половых путей к инфекционным агентам является гуморальный иммунитет, антимикробные пептиды – дефензины, лизоцим и интерфероны [11].

Локальная иммунизация в области слизистых оболочек приводит к преимущественной секреции IgA, которые играют ведущую роль в защите организма от проникновения патогенов через слизистые оболочки. Доминирующими иммуноглобулинами в секрете влагалища являются IgA и IgG [20].

Считается, что sIgA являются главными защитными антителами на поверхности слизистой оболочки женских

половых органов [3, 14]. При обострении ХВЗЖПО отмечается однотипная динамика увеличения синтеза иммуноглобулинов всех классов. Однако при первичном воспалении наблюдается усиленная выработка sIgA, а при обострении хронического процесса – его сниженное содержание в отделяемом влагалища. Установлено, что для больных ХВЗЖПО характерны сниженные уровни IgA и sIgA. На фоне применения иммуностимулирующей терапии отмечено двукратное повышение уровня IgA и sIgA [3, 14].

Особая роль среди гуморальных факторов местного иммунитета принадлежит дефензинам. Помимо прямого противомикробного действия, дефензины, которые являются антимикробными пептидами, способствуют усилению иммунного ответа посредством индукции дегрануляции тучных клеток, стимуляции продукции ИЛ-8, что, в свою очередь, усиливает хемотаксис нейтрофилов в месте поражения. Обнаружено повышение уровня дефензинов при бактериальных инфекциях [15, 17].

Еще одним фактором, влияющим как на местный иммунитет слизистой оболочки половых органов, так и системный иммунный ответ являются половые гормоны. Высокий уровень эстрогенов приводит к снижению секреции IgG и IgA в отделяемом влагалища [20]. В экспериментах *in vitro* также показано, что в присутствии эстрогенов происходит ингибция презентации антигена клетками Лангерганса, выделенными из слизистой оболочки влагалища, а добавление прогестерона снимает блокирующий эффект эстрадиола [17]. Кроме того, эстрогены подавляют функцию нейтрофилов. Прогестерон, так же как и эстрогены, проявляет иммуносупрессивную активность, возможно, вследствие блокирования функции макрофагов [15]. На животных моделях установлено, что наибольшее количество иммунокомпетентных клеток в слизистой оболочке влагалища и шейки матки наблюдается в период наименьшего влияния половых гормонов, т.е. когда слизистая оболочка имеет минимальную толщину [17, 20].

Значительная роль в регуляции иммунных реакций как на уровне слизистой оболочки, так и всего организма принадлежит цитокинам [15], к которым относятся интерфероны, колониестимулирующие факторы, интерлейкины, хемокины, трансформирующие ростовые факторы и группа фактора некроза опухоли. Защита на местном уровне развивается путем формирования типичной воспалительной реакции при участии провоспалительных цитокинов, к которым относятся интерлейкин-1 (ИЛ-1), фактор некроза опухоли (ФНО), ИЛ-6, хемокины, интерфероны – альфа, гамма и некоторые другие цитокины [15].

Установлено, что повышение концентрации ФНО коррелирует со степенью повреждения эпителиальных клеток маточной трубы и является важным патогенетическим механизмом в реакции организма на инфекцию [15]. Для женщин с ХВЗЖПО и женщин, страдающих эндометриозом, характерен высокий уровень ФНО в перитонеальной жидкости. Цитотоксический эффект ФНО играет значительную роль в патогенезе различных гинекологических заболеваний и их осложнений.

Установлено, что уровень ИЛ-1 во влагалищном отделяемом в 13 раз выше у женщин с бактериальным вагинозом по сравнению с группой здоровых женщин. Следовательно, индукция провоспалительных цитокинов, в частности ИЛ-1, необходима для предотвращения активации условно-патогенных анаэробов [10].

Обнаружено, что у больных при воспалении шейки матки в большей степени возрастает концентрация ИЛ-6 в цервикальном канале по сравнению с пациентками без воспаления. Подчеркнута многофункциональная роль ИЛ-6 в пато-

генезе воспалительных, аутоиммунных заболеваний, при сепсисе [2].

Таким образом, диагностика иммунных нарушений дает возможность корригировать иммунные нарушения, прогнозировать возможную хронизацию воспалительных заболеваний гениталий и осуществлять индивидуальный подбор патогенетической терапии.

Имунологічні аспекти хронічних запальних захворювань жіночих статевих органів О.А. Коробкова

Аналіз даних літератури показав, що хронічні запальні захворювання жіночих статевих органів негативно впливають на стан клітинного та гуморального імунітету. Це зумовлює необхідність використання отриманих даних під час розроблення діагностичних та лікувально-профілактичних методів.

Ключові слова: хронічні запальні захворювання жіночих статевих органів, клітинний імунітет, гуморальний імунітет.

The immunological aspects the chronic inflammatory diseases of female genitals H. Korobkova

The results of the references show, that chronic inflammatory diseases of female genitals renders negative influence on the condition of cell's immunity and humoral immunity. It dictates the necessity to take into account the received results by development of diagnostic and treatment-and-prophylactic actions.

Key words: chronic inflammatory diseases of female genitals, cell's immunity, humoral immunity.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерская и гинекологическая помощь / Под ред. В.И. Кулакова. – М., 1995. – 304 с.
2. Алев И.А. Некоторые генетические и иммунологические аспекты хронического эндометрита у женщин репродуктивного возраста: Автореф. дис. ... канд.мед.наук. – М., 2005. – 20 с.
3. Алешкин В.А. Состояние местного иммунитета при воспалительных заболеваниях женских половых органов и влияние на него иммуномодулятора кипферона / В.А. Алешкин, О.В. Макаров, К.А. Шайков // Иммунопатология и клиническая патология. – 2000. – № 5. – С. 41–44.
4. Антонова Л.В. Исследование иммунного статуса у больных острыми воспалительными заболеваниями придатков матки, ассоциированных с разными комбинациями микроорганизмов / Л.В. Антонова, К.Н. Прозоровская, И.Б. Семенова // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунологии. – 1996. – № 1. – С. 49–53.
5. Беляков И.М. Иммунная система слизистых // Иммунология. – 1997. – № 4. – С. 7–13.
6. Галактионов В.Г. Иммунология. – М.: Изд-во МГУ, 1998. – 480 с.
7. Говалло В.И. Иммунология репродукции. – М.: Медицина, 1987. – 304 с.
8. Дергачева Т.И. Реактивность больных с неспецифическими воспали-
9. тельными заболеваниями придатков матки: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Томск, 1996. – 47 с.
10. Долгушина В.Ф. Клиническое значение исследования местного иммунитета репродуктивной системы у женщин / В.Ф. Долгушина, Л.Ф. Телешева, В.В. Сахарова // Новые технологии в медицине: труды науч.конф. – Трехгорный, 1996. – С. 73–75.
11. Ершов Ф.И. Система интерферона в норме и патологии. – М.: Медицина, 1996. – 240 с.
12. Малышева З.В. Микробные и иммуноглобулиновые препараты в комплексной терапии воспалительных процессов женской половой сферы / З.В. Малышева, Т.Ю. Цветаева, В.В. Поспелова // Проблемы медицинской биотехнологии и иммунологии инфекционных болезней: Сб. науч. трудов. – М., 1996. – С. 138–141.
13. Маянский Д.Н. Хроническое воспаление. – М.: Медицина, 1991. – 272 с.
14. Медведев Б.И. Местный противомикробный иммунитет половой системы женщины / Б.И. Медведев, В.Ф. Долгушина // Акушерство и гинекология. – 1993. – № 4. – С. 7–9.
15. Митков В.Г. Иммуномикробиологические аспекты хронических воспалительных заболеваний женских половых органов: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2004. – 23 с.

15. Новиков Д.К. Иммуноterapia, иммунокоррекция и иммунореабилитация / Д.К. Новиков, В.И. Новикова, Ю.В. Сергеев // Иммунопатология, иммунология, аллергология. – 2003. – № 3. – С. 7–17.
16. Оспельникова Т.П. Системы интерферона и иммунитета при воспалительных гинекологических заболеваниях. Коррекция нарушений индукторами интерферона: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 1998. – 19 с.
17. Пауков В.С. Иммунопатология и морфология хронического воспаления / В.С. Пауков, В.К. Гостищев, Н.Г. Ермакова // Архив патологии. – 1996. – Т. 58, № 1. – С. 28–33.
18. Петров Р.В. Иммунодиагностика иммунодефицитов / Р.В. Петров, Р.М. Колтов, Б.М. Пинегин // Иммунология. – 1997. – № 4. – С. 4–7.
19. Прилепская В.Н. Хламидийная инфекция в гинекологии / В.Н. Прилепская, Н.И. Кондриков, Л.А. Устюжанина // Акушерство и гинекология. – 1998. – № 4. – С. 11–14.
20. Сапин М.Р. Иммунная система человека / М.Р. Сапин, Л.Е. Этингер // М.: Медицина, 1996. – 200 с.
21. Серов В.В. Воспаление / В.В. Серов, В.С. Пауков. – М.: Медицина, 1995. – 639 с.
22. Серов В.Н. Акушерская патология и синдром системного воспалительного ответа // Русский медицинский журнал. – 2004. – Т. 12, № 3. – С. 741–742.
23. Серов В.Н. Влияние бифидумбактерина-форте на антиэндотоксинный иммунитет при хронических воспалительных заболеваниях половых органов у женщин / В.Н. Серов, Л.Н. Ильенко, О.К. Попова // Вестник Росс. ассоц. акушеров-гинекологов. – 1996. – № 3. – С. 75–77.
24. Стрижаков А.Н. Гнойные воспалительные заболевания придатков матки / А.Н. Стрижаков, Н.М. Подзолкова. – М.: Медицина, 1996. – 255 с.
25. Стрижаков А.Н., Подзолкова Н.М., Ившина А.В. Роль иммунных нарушений в патогенезе гнойных воспалительных заболеваний придатков матки // Акушерство и гинекология. – 1994. – № 6. – С. 52–57.

Н О В О С Т И М Е Д И Ц И Н Ы

АКУПУНКТУРА ПОМОГАЕТ ПРИ ПРЕДРОДОВОЙ ДЕПРЕССИИ

Американские ученые пришли к выводу, что в качестве альтернативного метода лечения депрессии у беременных женщин целесообразно применять акупунктуру. Как известно, предродовой депрессией страдает около 14% беременных женщин, при этом многие из них отказываются от медикаментозного лечения, опасаясь навредить здоровью своего будущего ребенка.

Ученые из Школы медицины при Стенфордском университете, штат Калифорния, провели эксперимент и выяснили, что акупунктура может быть эффективным средством лечения депрессии у беременных женщин. Они утверждают, что сделанные ими выводы на сегодняшний день очень актуальны, так как предродовая депрессия может привести к тяжелым осложнениям. В то же время, многие женщины отказываются от медикаментозного лечения

из-за беспокойства о здоровье будущего ребенка.

В исследовании приняло участие 150 беременных женщин, страдающих депрессией. Их разделили на три группы: женщинам из первой группы прописали сеансы акупунктуры, испытуемые из второй группы проходили процедуры, имитирующие акупунктуру, а пациенткам из третьей группы делали обыкновенный массаж. По окончании терапии об улучшениях сообщили две трети испытуемых из первой группы, тогда как эффективность других методов лечения не достигала и 50%.

Руководитель исследования, психиатр Рейчел Манбер (Rachel Manber), сказала: "Многие беременные женщины, страдающие депрессией, отказываются принимать лекарства, поэтому перед нами стоит задача - найти альтернативу медикаментозному лечению. Стандартные приемы акупункту-

ры могут нам в этом помочь".

Как известно, предродовой депрессией страдает около 14% беременных женщин, причем выявить это заболевание сложнее, чем, к примеру, послеродовую депрессию. Причиной этого заболевания, по мнению исследователей, являются гормональные изменения.

Доцент кафедры акушерства и гинекологии, доктор Дейрдри Лайелл (Deirdre Lyell), который принимал участие в работе над исследованием, заметил: "Лечение депрессии во время беременности очень важно, потому что женщина в ожидании ребенка должна чувствовать себя благополучно, чтобы заботиться о себе и о своем будущем ребенке".

Результаты исследования были опубликованы в журнале *Obstetrics & Gynaecology*.

<http://www.health-ua.org/>

Імунокорекція в профілактиці інфекційно-запальних ускладнень після оперативних втручань на органах репродуктивної системи

В.І. Пирогова, С.І. Литвинюк

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

У статті наведені дані щодо ефективності профілактики інфекційно-запальних ускладнень після оперативних втручань на органах репродуктивної системи шляхом цитокінотерапії. На основі результатів комплексного клініко-лабораторного обстеження 65 пацієнток, інфікованих HSV II, показано, що застосування супозиторіїв Генферон®, які виявляють виражену протизапальну і імуномодулюючу дію, дозволяє ефективно профілакувати післяопераційні запальні ускладнення шляхом відновлення порушеного імунологічного гомеостазу та сприяє оптимізації перебігу післяопераційного періоду.

Ключові слова: вірус простого герпесу II, ургентна гінекологія, цитокіни, Генферон.

Широкий спектр гінекологічної патології часто зумовлює необхідність надання невідкладної оперативної допомоги, що далеко не завжди дозволяє провести повноцінну профілактику післяопераційних ускладнень. У той же час є досить поширеною висока частота поєднання інфекційної патології з іншими захворюваннями органів малого тазу. Збудниками інфекційно-запальних захворювань сечостатевої системи є велика група бактерій і вірусів. На особливу увагу заслуговують інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ) [2, 4]. Проблема ІПСШ, що посідають у даний час одне з перших місць у структурі жіночої захворюваності, є однією з головних у гінекології. Зростання частоти запальних захворювань репродуктивної системи відзначається останніми роками у всіх країнах світу [9, 10]. Ці захворювання виникають переважно в молодому віці, мають тривалий перебіг і призводять до розвитку стійкого больового синдрому, розладів менструального циклу, доброякісних проліферативних процесів статевих органів, порушень репродуктивної і сексуальної функцій. Для них характерними є вторинне залучення до патологічного процесу нервової, серцево-судинної, ендокринної і інших систем організму, змішана етіологія, малосимптомні субклінічні форми перебігу й активація у відповідь на неспецифічні чинники агресії, зокрема – на операційний стрес. Усе це зумовлює необхідність проведення не тільки профілактики, але й часто превентивного лікування запальних захворювань після екстрених гінекологічних операцій [2, 4, 7].

У разі прогнозування ймовірності виникнення післяопераційних запальних ускладнень, окрім загального стану хворої, наявності екстрагенітальної патології, госпітальних і інтраопераційних чинників, необхідно враховувати і так звані генітальні чинники, до якого належать: наявність внутрішньоматкового контрацептиву в порожнині матки; хронічні запальні захворювання геніталій (сальпінгофорит, ендометрит тощо); ІПСШ; патологія шийки матки; внутрішньоматкові втручання і гінекологічні операції в анамнезі [2, 7].

Клінічне застосування інтерферонів (ІФН) на сьогоднішній день є актуальним для широкого кола лікарів практичної охорони здоров'я. Зростаючий інтерес до цієї проблеми зумовлений високою ефективністю застосуван-

ня препаратів ІФН у комплексній терапії ІПСШ. ІФН, виділені в даний час в особливий клас цитокінів, раніше розглядалися виключно як противірусні чинники, проте надалі в них була виявлена протипухлинна та імуномодулююча активність, а останніми роками – антибактеріальна дія щодо грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів [6]. Опосередкована антибактеріальна активність ІФН зумовлена в першу чергу підвищенням фагоцитарної активності і синтезу імуноглобулінів, посиленням цитотоксичності природних кілерів. Антибактеріальна дія *in vitro* спостерігається через 10 хв після контакту ІФН з культурою мікробів і залежно від дози виникає бактеріостатичний або бактерицидний ефект. Вплив ІФН на бактерії не змінює їх морфологію, тинкторіальні властивості, але блокує швидкість формування мікробних популяцій в оптимальних умовах культивування. На сьогодні доведено, що препарати ІФН підвищують чутливість бактерій до ряду антибіотиків, активують механізми протекції золотистого стафілокока, хламідій, легіонел, токсоплазм, лістерій, кандид [1, 4].

Здатність виробляти ІФН у різному ступені притаманна всім клітинам організму. Проте найбільш сильними продуцентами ІФН є імунокомпетентні клітини. Система ІФН не має спеціалізованих клітин і органів, оскільки кожна клітина повинна мати власну систему розпізнавання та елімінації чужорідної генетичної інформації [1, 5].

Під час стимуляції клітини інфекційним агентом відбувається активація генів, що кодують білки ІФН, унаслідок чого уражені клітини починають продукувати ІФН, який, з одного боку, гальмує внутрішньоклітинне розмноження інфекційних агентів, з іншого – запускає каскад імунної відповіді за клітинним шляхом. Слід, однак, зазначити, що, по-перше, вироблення ендogenous ІФН відбувається достатньо поволі, і часто інфекційний агент розмножується випереджаючими темпами. По-друге, потенціал клітин до вироблення ІФН швидко вичерпується (це особливо стосується уражених клітин), що істотно обмежує захисні можливості організму. І нарешті, на тлі розтягнутої в часі реалізації цього механізму відбувається надмірний синтез прозапальних цитокінів, які спричинюють небезпечні для пацієнта системні реакції – гіпертерімію, тахікардію, слабкість, анорексію, артеріальну гіпотензію тощо [5, 6].

Введення екзогенного ІФН дозволяє уникнути небажаних явищ, оскільки масивне його надходження в організм істотно перевищує потенційну швидкість розмноження інфекційного агента. Це призводить до того, що елімінація цього агента починається задовго до того, як власні клітини почнуть синтезувати ендogenous ІФН у достатній кількості. Крім того, введення ІФН дозволяє розвантажити уражені клітини, компенсувати їх нездатність до продукції власного ІФН у необхідній кількості. Нарешті, прискорена елімінація інфекційного агента після введення екзогенного ІФН дозволяє скоротити терміни перебігу інфекційного процесу, що попереджує досягнен-

ня критичних концентрацій прозапальних цитокінів у кровотоці [6].

Отже, застосування ІФН як класу цитокінів, які, з одного боку, регулюють процеси пошкодження і запалення тканин, а з іншого – процеси репарації і регенерації, є патогенетично обґрунтованим у профілактиці післяопераційних ускладнень у жінок з ІПСШ.

Цитокіни володіють такими властивостями, як плейотропність, каскадність, синергізм, що в кожному конкретному випадку призводить до унікальності регуляції міжклітинних взаємодій у разі розвитку того або іншого процесу. Отже, сильною стороною застосування цитокінотерапії є фізіологічність і в той же час своєрідність дії цитокінів на патогенез різних захворювань.

Системне (внутрішньом'язове і внутрішньовенне) введення ІФН далеко не завжди забезпечує ефективну доставку їх у вогнище патологічного процесу. Воно пов'язане зі швидким виведенням з організму, що зумовлює необхідність частого ін'єкційного введення великих доз препаратів. Окрім того, системне введення ІФН нерідко супроводжується небажаними побічними реакціями. Оптимальним варіантом є введення ІФН безпосередньо у вогнище ураження, оскільки даний спосіб забезпечує вищу, і, отже, ефективнішу концентрацію ІФН в місці локалізації інфекційного процесу й дозволяє уникнути небажаних системних ефектів, які виникають у разі ін'єкційного введення. Тому на сьогодні найбільш привабливою є можливість місцевого застосування препаратів [3].

Саме препарати ІФН у формі супозиторіїв останнім часом усе ширше застосовують у клінічній практиці. Це пояснюється в першу чергу зростанням урогенітальної патології, спричиненої ІПСШ, коли застосування препаратів ІФН дозволяє значно знизити дози і тривалість курсів лікування антибактеріальними і протівірусними препаратами. Відсутність ризику передозування і розвитку небажаних ефектів забезпечує ряд незаперечних переваг супозиторіїв перед ін'єкційними формами препаратів ІФН [3, 6].

Представником даної групи є препарат Генферон, який виробляє російська біотехнологічна компанія «БІОКАД» відповідно до міжнародних стандартів (GMP) на основі розробок власного дослідницького підрозділу (Центру інженерної імунології).

До складу супозиторіїв Генферон входять активні речовини: інтерферон людський рекомбінантний α -2b у дозі 250 000 МО, 500 000 МО і 1 000 000 МО; таурин – 0,01 г, анестезин – 0,055 г. Усі речовини, що входять до складу препарату, дозволені для використання в медичній практиці як самостійні або допоміжні речовини. Препарат нетоксичний, непірогенний, не володіє місцево-подразливою дією.

Наявність у складі Генферону додаткових активних компонентів, зокрема таурину й анестезину, додають цьому препарату ряд унікальних властивостей. Таурин підвищує біологічний ефект ІФН за рахунок антиоксидантних і мембраностабілізуючих властивостей, а також значно прискорює регенерацію пошкоджених тканин за рахунок вираженого репаративного ефекту. Анестезин перешкоджає виникненню больових імпульсів у закінченнях чутливих нервів, блокує їх проведення по нервових волокнах, тим самим за рахунок швидкого усунення суб'єктивних місцевих скарг істотно підвищує якість життя пацієнток.

Метою нашого дослідження було обґрунтування застосування цитокінотерапії як патогенетично обґрунтованого методу профілактики запальних післяопераційних ускладнень та рецидивів (або первинних епізодів) генітального герпесу після лапаротомних гінекологічних втручань.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для розроблення профілактичних заходів, спрямованих на зниження частоти і тяжкості післяопераційних запальних ускладнень, нами було обстежено 65 пацієнток у віці від 20 до 35 років. До контрольної групи включено 10 жінок без гінекологічної патології в анамнезі та на момент обстеження.

Критеріями включення хворих у дослідження були: перенесена ургентна лапаротомія та підтверджений діагноз HSV II типу. За наявності гострих запальних захворювань іншої локалізації, алергійних, аутоімунних захворювань, цукрового діабету хворих у дослідження не включали.

Залежно від особливостей ведення післяопераційного періоду всі жінки були розділені на 2 групи. В основну групу було включено 45 пацієнток у віці від 18 до 36 років, які були оперовані з приводу порушеної позаматкової вагітності (n=20), ускладненої кістоми яєчника (n=15), апоплексії яєчника (n=10). З першої доби після оперативного втручання паралельно із проведенням інтраопераційної антибіотикопрофілактики пацієнтки одержували інтравагінально супозиторії Генферон® по 1 свічці (500 000 МО) двічі на добу щодня протягом 10 днів.

У групу порівняння ввійшли 20 хворих, оперованих за аналогічними показаннями, яким проводили тільки загальноприйнятну інтраопераційну антибіотикопрофілактику (3 г цефтріаксону внутрішньовенно крапельно після початку ендотрахеального наркозу) [8]. Обидві групи були співставимі за віком, наявністю соматичної і гінекологічної патології.

Усім пацієнткам до початку лікування проводили комплексне клінічне, лабораторне і інструментальне обстеження: клінічний і біохімічний аналізи крові, загальний аналіз сечі, мікроскопія мазків з піхви, уретри, каналу шийки матки, дослідження на наявність ІПСШ серологічним і молекулярно-біологічним методом, УЗД органів малого тазу, дослідження вмісту цитокінів у сироватці крові. Діагностику інфікування вірусом простого герпесу II типу проводили шляхом виявлення антигену збудника у зішкрябах зі слизової оболонки уретри і каналу шийки матки методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) і визначення титру антитіл Ig G і Ig M до вірусу в сироватці крові. Діагностику інших ІПСШ (хламідіоз, мікоплазмоз, трихоманоз, бактеріальний вагіноз, кандидоз) проводили за загальноприйнятими методиками.

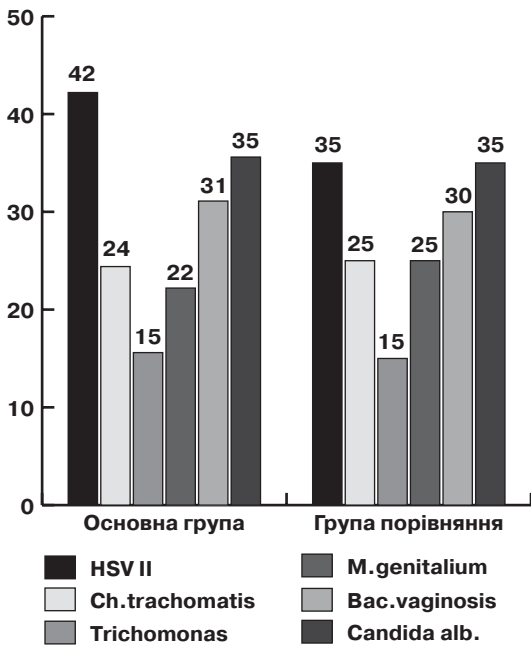
Кількісне визначення інтерлейкінів IL-4, IL-6, фактора некрозу пухлин (TNF α) проводили методом твердофазного імуноферментного аналізу із застосуванням пероксидази хрому як індикаторного ферменту та з використанням наборів реагентів ProCon IL-4, ProCon IL-6, ProCon TNF α ООО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург, Росія) згідно з інструкцією виробника. Клінічні, лабораторні, інструментальні і імунологічні дослідження проводили до оперативного втручання, на 5-ту і 10-ту добу післяопераційного періоду.

Статистичну обробку результатів клінічних досліджень проводили з використанням сучасних методів варіаційної статистики за допомогою стандартних програм статистичного аналізу Microsoft Excel 5.0 та «Statistica 6.0».

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік пацієнток в основній групі і групі порівняння становив відповідно $25,4 \pm 3,3$ року і $24,8 \pm 4,1$ року.

У всіх пацієнток в анамнезі від 1 до 3 лабораторно і клінічно підтверджених епізодів ІПСШ, з приводу чого хворі отримували відповідне лікування (мал. 1).



Мал. 1. Анамнестичні показники генітального інфікування ІПСШ в обстежених пацієнток (%)

На момент обстеження діагностично значимі титри Ig G проти HSV II виявлено в 38 (84,4%) пацієнток основної групи і в 16 (80%) – групи порівняння. Епізоди рецидивуючого генітального герпесу за 20–14 днів до госпіталізації відзначали 7 (15,6%) хворих з основної і 4 (20%) – з групи порівняння. Проте під час дослідження методом ПЛР HSV виділено з уретри або цервікального каналу в решти пацієнток, включених у дослідження.

Пошук найбільш ефективних методів реабілітації порушень репродуктивної функції внаслідок перенесених втручань на статевих органах у жінок із генітальним інфікуванням HSV II типу зумовлює пильну увагу до імунологічних механізмів захисту та реалізації дії пошкоджувальних чинників.

Дослідження рівнів про- та протизапальних цитокінів показало, що в жінок контрольної групи сироватковий

рівень ІЛ-6 коливався від 15 до 22 пг/мл та в середньому становив $19,4 \pm 1,7$ пг/мл.

У 29 (64,4%) хворих сироватковий рівень ІЛ-6 був значно підвищеним порівняно з показниками контрольної групи і становив у середньому $221,2 \pm 19,5$ пг/мл ($p < 0,01$), що відповідало виявленим під час проведення лапаротомії ознакам персистуючого запального процесу геніталій. У той же час сироватковий рівень ІЛ-6 у решти хворих основної групи достовірно не відрізнявся від показників у контрольній групі і коливався від 20 до 25 пг/мл. Отримані дані узгоджуються з даними літератури про виявлення підвищених рівнів прозапальних цитокінів у разі хронічних запалень, що визначає характер патологічного процесу і ступінь його вираженості.

Фактор некрозу пухлин альфа (ФНП- α) на сьогодні розглядається як чинник плейотропної дії, що спричиняє розвиток запальної реакції. Основними продуцентами ФНП- α в разі розвитку запалення є активовані макрофаги і лімфоцити, при цьому збільшення рівня ФНП- α в крові є характерним для запальних станів інфекційної та аутоімунної етіології. У той же час ФНП- α відіграє значну роль у функції яєчників, виявляючи диференційований вплив на різних стадіях розвитку фолікула – від сприяння диференціації клітин гранульози та теки, опосередкованої стимуляції синтезу стероїдних гормонів і активного розвитку фолікула до пригнічення продукції клітинами теки і гранульози стероїдних гормонів і активації фолікулярних колагеназ, руйнації оболонки зрілого домінуючого фолікула та наступної його атрезії.

Рівень ФНП- α у сироватці крові жінок контрольної групи коливався від 17 до 26 пг/мл і в середньому становив $21,3 \pm 4,3$ пг/мл, тоді як у хворих обох груп спостерігалися різно спрямовані зміни сироваткових концентрацій ФНП- α з переважанням у 39 випадках (60,0%) підвищених його рівнів ($46,8 \pm 5,2$ пг/мл).

Рівень протизапального цитокіну, яким є ІЛ-4, у жінок контрольної групи в середньому становив $31,8 \pm 3,7$ пг/мл, у той час як у більшості хворих (75,4%) обох груп був нижчим ($22,1 \pm 3,4$ пг/мл).

Відсутність позитивної кореляції сироваткових рівнів ФНП- α з клінічним перебігом, дисбаланс з рівнями ІЛ-4 і ІЛ-6 може пояснюватись як слабкою імуногенністю збудників, так і тривалим перебігом захворювання і курсами отриманої раніше протизапальної терапії.

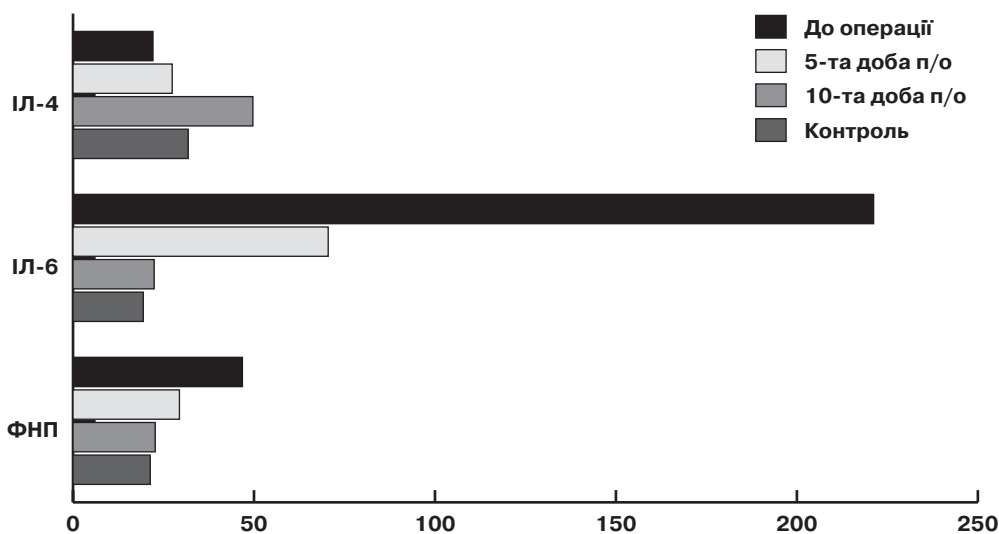


Рис.2. Зміни рівнів про- та протизапальних цитокінів у післяопераційному періоді у пацієнток основної групи (пг/мл)

Підвищення продукції прозапальних цитокінів (IL-6, ФНП- α) у жінок з різноманітною гострою гінекологічною патологією незапального генезу за наявності в анамнезі епізодів перенесених ІПСШ, відсутність зростання рівня IL-4 у сироватці крові можна розцінювати як прогностично несприятливий показник щодо розвитку запального процесу.

У всіх пацієнток основної групи на тлі застосування препарату Генферон відзначався більш сприятливий перебіг післяопераційного періоду, що виражалося відсутністю болювого синдрому (за суб'єктивними відчуттями хворих) з другої доби після оперативного втручання, відсутністю підвищеної температури тіла протягом періоду спостереження та підтверджувалося позитивною динамікою клінічних аналізів крові, нормалізацією мікроскопічної картини мазків з піхви, відсутністю рецидивів генітального герпесу. Із клінічним перебігом післяопераційного періоду у хворих основної групи виявлено кореляцію динаміки змін рівнів прота протизапальних цитокінів у сироватці крові (мал. 2).

Звертає на себе увагу, що протягом періоду застосування Генферону спостерігалась виражена тенденція до зменшення рівня прозапальних цитокінів і достовірне зростання ($p < 0,001$) рівня протизапального цитокіну IL-4 (див. мал. 2).

У той же час у 5 (25%) пацієнток групи порівняння була виражена температурна реакція (до 38,7 °C), що супроводжувалося запальними змінами у клінічних аналізах крові і вимагало призначення антибіотикотерапії. У 4 (20%) хворих групи порівняння на 3-тю добу після операції був рецидив генітального герпесу з типовим болювим продромальним синдромом і появою герпетичних везикул у ділянці статевих органів. У 3 (15%) жінок групи порівняння післяопераційний період ускладнився виникненням інфільтратів у малому тазі, в 1 пацієнтки було часткове розходження післяопераційної рани, що на загал збільшило тривалість її перебування на стаціонарному лікуванні до 10,5 \pm 1,5 л/д; в основній групі 6,5 \pm 0,5 л/д ($p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

Операційний стрес поглиблює порушення нормального співвідношення про- і протизапальних цитокінів у пацієнток зі змішаним генітальним інфікуванням, що призводить до запуску запального процесу, наслідком чого є неефективна елімінація патогенних мікроорганізмів, яка підвищує вірогідність запальних післяопераційних ускладнень.

Введення екзогенного ІФН дозволяє уникнути подібних небажаних явищ, нормалізує рівні як прозапальних, так і протизапальних цитокінів у сироватці крові.

Суполіторії Генферон[®] доцільно використовувати у профілактиці рецидивів генітального герпесу і запальних післяопераційних ускладнень в ургентній гінекології, особливо в жінок з обтяженим гінекологічним анамнезом.

Застосування суполіторіїв Генферон[®] забезпечує виражену протизапальну і імуномодулюючу дію, дозволяє проводити ефективну профілактику післяопераційних запальних ускладнень шляхом відновлення порушеного імунологічного гомеостазу та сприяє оптимізації перебігу післяопераційного періоду.

Иммунокоррекция в профилактике инфекционно-воспалительных осложнений после оперативных вмешательств на органах репродуктивной системы

В.И. Пирогова, С.И. Литвинюк

В статье приведены данные относительно эффективности профилактики инфекционно-воспалительных осложнений после оперативных вмешательств на органах репродуктивной системы путем цитокинотерапии. На основе результатов комплексного клинико-лабораторного обследования 65 пациенток, инфицированных HSV II, показано, что применение суппозиторий Генферон[®], которые оказывают выраженное противовоспалительное и иммуномодулирующее действие, позволяет эффективно профилактировать послеоперационные воспалительные осложнения путем нормализации иммунологического гомеостаза и способствует оптимизации течения послеоперационного периода.

Ключевые слова: вирус простого герпеса II, ургентная гинекология, цитокины, Генферон.

Immunocorrection for prevention of infectious complications after reproductive system surgery

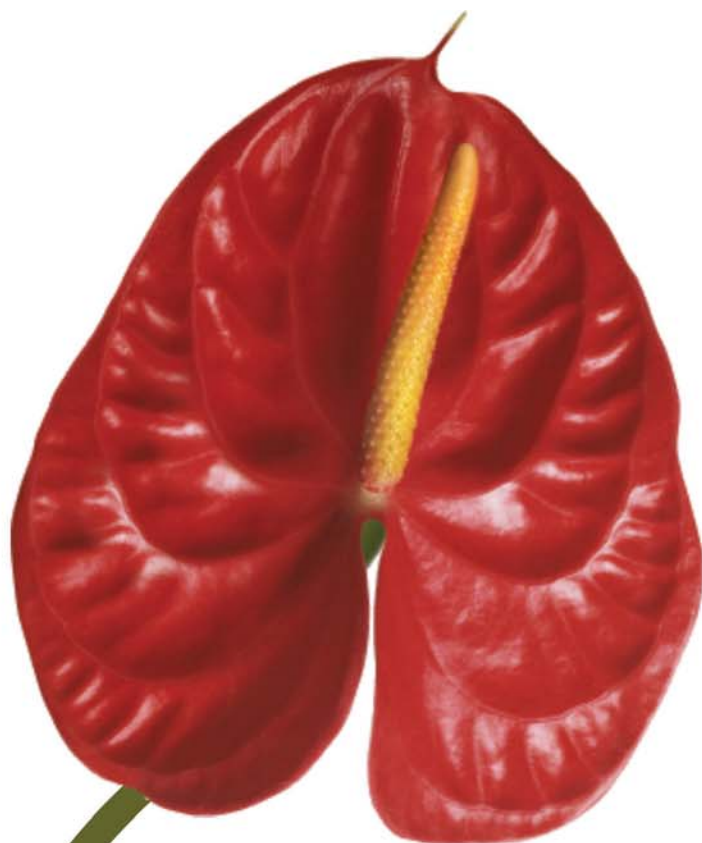
V.I. Pirogova, S.I. Litviniuk

In the articles resulted information is in relation to efficiency of prophylaxis of infectiously inflammatory complication after operative interferences on the organs of the genital system by the way of cytokinotherapy. On the basis of results of complex cliniko-laboratory inspection 65 patients are with infecting of HSV II it is routine that application of Genferon[®], which find out expressed anti-inflammatory and immunomodulate actions, allows effectively prophylaxis inflammatory complications by proceeding in the broken immunological homeostasis and instrumental in optimization of motion of after operative period.

Key words: herpes simplex virus, operative gynecology, cytokines, Genferon[®].

ЛІТЕРАТУРА

1. Змушко Е.И., Белозерова Е.С., Митин Ю.А. Клиническая иммунология: Руководство для врачей. – СПб.: Питер, 2001. – 576 с.
2. Краснополский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А. Гнойная гинекология. – М.: МЕДпресс, 2001. – 288 с.
3. Стрижаков А.Н., Каграманова Ж.А., Якубович Д.В. Клинико-иммунологическое обоснование терапии больных острым воспалением придатков матки // Вопросы гинекологии акушерства и перинатологии. – 2004. – Т. 1, № 3. – С. 26–29.
4. Тихомиров А.Л., Сарсанян С.И. Современные принципы профилактики и лечения воспалительных заболеваний женских половых органов в оперативной и неоперативной гинекологии: Метод. рекомендации. – М., 2005.
5. Хайтов В.А., Гусев Е.Ю. Иммунология локального и системного воспаления // Аллергология и иммунология. – 2001. – Т. 2, № 5. – С. 7.
6. Цитокины в патогенезе инфекций и иммунокоррекция / Кузнецов В.П., Маркелова Е.В., Колесникова Н.В. и др. // Аллергология и иммунология. – 2001. – Т. 2, № 3. – С. 6.
7. Шевченко О.И. Прогнозування гнійно-септичних ускладнень оперативної лапароскопії в гінекології // Вісник морської медицини. – 2004. – № 4 (27). – С. 38–42.
8. Яковлева С.В., Яковлев В.П. Антибактериальная терапия в таблицах // Consilium medicum. – 1999. – Т. 1, № 1. – С. 25–33.
9. Corey L. The medical importance of genital herpes simplex infection. Recommendations from the IHMF Management Strategies Workshop. – France, 2007.
10. Herpesvirus Infections: New Paradigms for a New Millenium. In: Focus. Adis International. – Australia, 2000.



генферон®

№ 1 в комплексной терапии
урогенитальных инфекций

Уникальный состав: ■ **Интерферон альфа-2**
иммуномодулирующее,
противовирусное,
антибактериальное действие

■ **Таурин**
антиоксидантное,
репаративное действие

■ **Анестезин**
устранение боли,
зуда, чувства жжения



Роль аналогов гонадотропин-релизинг-гормона в современной репродуктивной медицине и гинекологии

О.А. Берестовой

Институт генетики репродукции, г. Киев

Клиника «Исида», г. Киев

Клиника «Медиком», г. Киев

Национальная медицинская академия последилового образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Рассматривается роль Диферелина («Ипсен Фарма», Франция) – аналога гипофизарного гонадотропин-релизинг-гормона – в усовершенствовании вспомогательных репродуктивных технологий. Приводятся протоколы контролируемой гиперстимуляции яичников с акцентом на выключении с помощью Диферелина эндогенной секреции гонадотропинов гипофизом. Подчеркивается эффективность его применения в фармако- и оперативной терапии гормонально-зависимых заболеваний – миомы матки и эндометриоза. **Ключевые слова:** гонадотропин-релизинг гормон, аналоги гонадотропин-релизинг-гормона, трипторелин, Диферелин, бесплодие, вспомогательные репродуктивные технологии, миома матки, эндометриоз, лечение.

Удостоенное Нобелевской премии открытие в 1971 г. A. Schally, R. Guillemin и соавторов гонадотропин-релизинг-гормона (ГнРГ) – декапептида гипоталамического происхождения, контролирующего секрецию лютеинизирующего гормона (ЛГ) и фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) передней доли гипофиза, а также знание его структуры предоставило возможность синтеза химических аналогов агонистов ГнРГ (аГнРГ), обладающих гораздо большей активностью, чем сам ГнРГ.

Вскоре после этого открытия A. Schally и D. Coy синтезировали молекулу полипептида *трипторелина* – аГнРГ. В результате замены в молекуле естественного гормона L-аминокислоты глицина в VI положении на D-триптофан удалось добиться более выраженного сродства к рецепторам ГнРГ гипофиза. Эта замена сделала аГнРГ трипторелин в 100 раз активнее эндогенного ГнРГ.

Позже был синтезирован препарат пролонгированного действия – Диферелин («Ипсен Фарма», Франция), который создает в организме депо, благодаря чему его можно вводить инъекционно 1 раз в 24–28 дней. Активный компонент препарата – трипторелин инкапсулирован в различные по размерам микросферы. Постепенный распад микросфер в мышечной ткани (на протяжении 1 мес) обеспечивает пролонгированное высвобождение действующего вещества (трипторелина) в кровь и постепенное угнетение работы гипофиза, вызывая обратимый контрацептивный и кастрационный эффекты.

Диферелин (трипторелин)* появился на международном фармацевтическом рынке в 1986 г.; в настоящее время он поставляется в более чем 80 стран мира.

В Украине он был зарегистрирован в 1996 г. (под данным названием – в 2000 г.) и с тех пор эффективно используется во многих клиниках – в Институте репродуктивной медицины, отделе эндокринной гинекологии Института педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины, Институте генетики репродукции, клиниках «Исида», «Медиком» и др.

* Диферелин – торговое название препарата, трипторелин – международное название.

Если эндогенный ГнРГ выделяется гипоталамусом в импульсном режиме (один выброс каждые 80–90 мин), то аГнРГ трипторелин (особенно его депо-форма – Диферелин) не теряет при экзогенном введении своих свойств гораздо более длительное время. Это обусловлено тем, что он является более стабильной молекулой и связывается с рецепторами клеток гипофиза крепче, т. к. медленнее разрушается (будучи уже присоединенным к молекуле), что приводит к более длительному стимулирующему эффекту на клетки гипофиза.

Начальный эффект после введения аГнРГ – выраженная стимуляция секреции гипофизом ФСГ и ЛГ, получившая название «вспышки», после которой развивается десенситизация рецепторов передней доли гипофиза, где вырабатываются гонадотропные гормоны. Эти рецепторы теряют способность адекватно реагировать на стимулирующие воздействия и экзогенного аГнРГ, и собственного эндогенного ГнРГ.

За короткий период (8–17 дней) концентрация половых стероидов в крови падает практически до «нулевой» отметки – до уровня, который наблюдается в менопаузе или после кастрации.

Такой обратимый «нулевой» фон явился перспективным для лечения гормонально-зависимых заболеваний – эндометриоза, миомы матки, некоторых форм женского бесплодия, открыл широкие возможности применения аГнРГ во вспомогательных репродуктивных технологиях (ВРТ), включающих набор процедур со сперматозоидами и яйцеклетками для экстракорпорального оплодотворения (ЭКО).

Поскольку блокирование выработки половых гормонов является обратимым и после отмены препарата продукция половых гормонов восстанавливается, аГнРГ можно использовать при лечении женщин детородного возраста.

Диферелин (трипторелин) в репродуктивной медицине. Большинство процедур ВРТ уже стандартизованы и упрощены до уровня, когда они могут применяться в амбулаторных условиях, причем обязательным компонентом лечения бесплодия методами ВРТ является поддержка/контроль лютеиновой фазы.

Протоколы контролируемой гиперстимуляции яичников (КГЯ) весьма разнообразны. Применяют протоколы КГЯ без подавления эндогенной секреции гонадотропинов, т.е. без выключения гонадотропной функции гипофиза, когда стимуляция фолликулогенеза осуществляется введением гонадотропинов.

Однако в настоящее время все чаще применяют протоколы КГЯ с выключением *эндогенной секреции гонадотропинов*. Преимущество протоколов со снижением/блокированием эндогенной функции гипофиза позволяет проводить более гибкую КГЯ (путем введения препаратов ФСГ), поскольку риск нежелательного преждевременного пика ЛГ и преждевременной лютеинизации сводится практически к нулю. Ингибирование функции гипофиза осуществляется назначением аГнРГ.

Используют длинный и короткий протоколы. Цель длинного протокола – достижение гипофизарной десенситизации путем назначения Диферелина (ДФ) до начала КГЯ. Различают среднелютеиновый и ранний фолликулярный длинный протоколы. Отличия между ними состоят лишь во времени назначения ДФ. При среднелютеиновом протоколе ДФ назначают на 19–22-й день 28–30-дневного менструального цикла (МЦ). При раннем фолликулярном длинном протоколе ДФ назначают в раннюю фолликулярную фазу МЦ, как правило, в 1-й или на 2-й день МЦ.

При сравнительных исследованиях было показано, что наиболее успешным является назначение ДФ в раннюю лютеиновую фазу МЦ по сравнению со среднелютеиновым использованием ДФ, который можно назначать как в виде ежедневных инъекций, так и в виде депо-форм. При обоих этих протоколах фаза гипофизарной десенситизации наступает спустя 14–17 дней.

Следует заметить, что продолжительное (более 14 дней) назначение ДФ не оказывает неблагоприятного влияния на результаты КГЯ. Более того, отмечен ряд положительных эффектов, что также сопряжено с лучшими результатами программ ЭКО, особенно у женщин с гормонально-зависимыми заболеваниями (эндометриоз, миома матки). После достижения десенситизации для КГЯ назначаются менопаузальные или рекомбинантные гонадотропины.

Цель короткого протокола (название происходит из-за меньшего промежутка времени от начала лечения до переноса эмбрионов) в том, что начальные этапы стимуляции фолликулогенеза осуществляются эндогенными гонадотропинами, которые выделяются гипофизом в большом количестве под действием ДФ. Соотношение ФСГ:ЛГ примерно 1:10. Начинают введение ДФ, как правило, со 2–3-го дня МЦ. Гонадотропины назначают с 3-го дня цикла. За время от начала введения аГнРГ до наступления так называемой гонадотропин-независимой стадии фолликулогенеза параллельно достигается десенситизация, что позволяет избежать нежелательного преждевременного триггерного выделения ЛГ. Разновидностью короткого протокола является ультракороткий протокол, при котором ДФ назначают всего на несколько дней. Кроме того, ультракороткий протокол более выгоден, поскольку требуется меньшее количество гонадотропинов.

Диферелин (трипторелин) и фибромиоматозные состояния. С 1983 г. аГнРГ активно используют при терапии миом матки, благодаря чему через 3 мес достигается существенное (в среднем на 50%) и стойкое уменьшение объема матки. Длительное применение ДФ может стать альтернативой для пациенток, которым противопоказано хирургическое вмешательство.

Уменьшение размеров опухоли позволяет уменьшить объем хирургического вмешательства, когда оно неотвратимо, и делает возможным его проведение у подавляющего числа больных через влагалищный доступ (вместо доступа через переднюю брюшную стенку).

Применение ДФ в дооперационный период способствует уменьшению интраоперационной кровопотери, что особенно важно и актуально при эндоскопических оперативных вмешательствах и манипуляциях (коагуляция, ушивание) из-за плохой визуализации кровотока сосуда.

Назначение депо-формы аГнРГ (ДФ), несомненно, является немаловажным оптимизирующим фактором при подготовке к операции. Как уже отмечалось, применение депо-агонистов обеспечивает редукцию овариальной гормональной секреции, состояние низкой концентрации эстрогенов (аменорея), что, в свою очередь, приводит к уменьшению объема матки, снижению ее кровенаполнения, уменьшению объема миоматозных узлов и т.д. В результате уменьшаются параметры кровоснабжения не только миоматозных узлов, но и матки в целом.

Общепризнано, что применение депо-форм аГнРГ за несколько месяцев до операции обеспечивает достоверно меньшую кровопотерю и достоверно меньшую длительность операции [5]. Поэтому данным выводом следует пользоваться как алгоритмом подготовки пациенток к оперативным, в том числе эндоскопическим, вмешательствам с целью удаления миоматозных узлов.

В дооперационный период назначают не более 3-х инъекций ДФ. Оперативное вмешательство обычно проводится в середине действия последней (второй или третьей) дозы депо-агониста. Нельзя не признать, что хирурги «позаимствовали» этот режим у практикующих гинекологов, которым надо отдать должное: они отнеслись к депо-агонистам со всей серьезностью и за короткий период получили массу научно-практического материала [8]. Кратко можно представить полученный ими богатый материал в виде следующих выводов:

- депо-формы аГнРГ эффективны при лечении гормонально-зависимых фибромиоматозных состояний матки;
- эффект от поступления депо-форм аГнРГ наблюдается в виде уменьшения размеров узлов и уменьшения параметров кровоснабжения фибромиоматозных узлов;
- уменьшение размеров узлов и их кровоснабжения наблюдается в первые месяцы (обычно до 3–4 мес);
- достигнутый эффект не увеличивается после трех инъекций депо-формы аГнРГ;
- достигнутый эффект сохраняется только при постоянном введении депо аГнРГ;
- после отмены препарата происходит возврат симптоматики;
- рекомендованная длительность введения депо аГнРГ – не более 6 мес – во-первых, потому, что максимальный эффект наблюдается на 3–4-й месяц лечения, а во-вторых, повышается риск деминерализации костей из-за длительного гипоестрогенного состояния.

Проведя подготовку депо-агонистами, можно с большей уверенностью выполнять операцию эндоскопическим доступом. Вывод из практики автора: 2 инъекции ДФ (по 3,75 мг), УЗИ-контроль в конце действия второй инъекции ДФ и планирование операции во время действия третьей дозы ДФ.

Диферелин (трипторелин) и эндометриоз. Эндометриоз – это эстрогензависимое заболевание, при котором ткань эндометрия (железы и строма) располагается за пределами полости матки, а разнообразные клинические проявления зависят от локализации эктопической ткани эндометрия (брюшина, кишечник, т.п.). Эктопический эндометрий в большинстве случаев находится в полости малого таза, редко – в более отдаленных частях тела. Основными симптомами эндометриоза остаются боль, бесплодие и иногда нарушение функции тазовых органов [7].

Эндометриоз регистрируется у 7–10% женского населения, в том числе у 25–40% женщин с бесплодием, а также у 70% женщин с жалобами на хроническую боль в области таза [2, 4]. Не последнюю роль играет отягощенная наследственность: наличие даже легкой формы эндометриоза у родственников в 7 раз повышает вероятность болезни у пациентки. Важную роль в патогенезе эндометриоза играет фенотип эндометрия в полости матки, так называемый аутопический эндометрий [6], который характеризуется доброкачественными свойствами. Но чувствительность и восприимчивость эндометрия к циклическим физиологическим колебаниям стероидных яичниковых гормонов и ряда других активных веществ определяют патогенез существования и дальнейшего «разворачивания» состояния, что может за короткое время перевести эндометриоз в зловещую клиническую форму болезни.

Для лечения эндометриоза эффективным является состояние псевдоменопаузы, поддержка гипоэстрогенного состояния аГнРГ. При гормоночувствительности эндометриодных гетеротопий аГнРГ в виде депо-форм стали «золотым стандартом» консервативного лечения. Применение ДФ приводит к уменьшению или исчезновению симптомов эндометриоза (в том числе болевого синдрома), замедлению роста эндометриодных включений, способствует предотвращению или отдалению рецидивов [2, 6].

В то же время результаты мета-анализа, включающего результаты 25 клинических исследований эффективности хирургической абляции эндометриодных гетеротопий самостоятельно и в комбинации с супрессивным лечением, показали отсутствие существенной разницы в эффективности [6]. Подобные выводы были получены и в других исследованиях [3].

Если при лечении *миоматозных узлов* для оптимизации хода операции проводится *дооперационное* лечение аГнРГ, то при эндометриозе тактика другая. Поскольку, как уже отмечалось, фармакотерапия аГнРГ ограничена во времени, то, согласно литературным и нашим [1] данным, назначение аГнРГ при хирургическом лечении *эндометриоза* более показано *после* операции (в моей практике ДФ по 3,75 мг – 2–3 дозы после лапароскопического хирургического лечения). Это целесообразно для, так сказать, закрепления полученного в ходе операции результата, с целью подавления развития оставшихся мелких очагов эктопической ткани, предотвращения ее диссеминации, улучшения процессов регенерации.

Выводы

Открытие нейрогормона гипофиза – ГнРГ и синтез его мощных химических аналогов сделали возможными обратимое гипоталамо-гипофизарное блокирование овариальной функции и гибкую КГЯ, что стало поистине революционным прорывом в современной репродуктологии и гинекологии – во ВРТ, консервативном и оперативном лечении гормонально-зависимой патологии.

Роль аналогов гонадотропин-релизинг-гормону в сучасній репродуктивній медицині та гінекології О.О. Берестовий

Розглядається роль Дифереліну («Іпсен Фарма», Франція) – аналога гіпофізарного гонадотропін-релізинг-гормону – в удосконаленні допоміжних репродуктивних технологій. Наводяться протоколи контрольованої гіперстимуляції яєчників з акцентом

на вимиканні за допомогою Дифереліну ендогенної секреції гонадотропінів гіпофізом. Підкреслюється ефективність його застосування у фармако- та оперативній терапії гормонально-залежних захворювань – міоми матки та ендометріозу.

Ключові слова: гонадотропін-релізинг-гормон, аналоги гонадотропін-релізинг-гормону, трипторелін, Диферелін, безплідність, допоміжні репродуктивні технології, міома матки, ендометріоз, лікування.

Role of analogues of gonadotrophin-releasing-hormone in the modern reproductive medicine and gynecology O.A. Berestovoi

The role of Diphereline ("Ipsen Pharma", France) - the analogue of hypophysial gonadotrophin-releasing-hormone- in improvement of auxiliary reproductive technologies is considered. Reports of controllable ovarian hyper stimulation with the accent on exclusion by means of Diphereline endogenous secretions of gonadotrophins by hypophysis are resulted. Efficiency of its application in pharmacologic and operative therapy of hormonal-dependent diseases - uterine leiomyoma and endometriosis is underlined.

Key words: gonadotrophin-releasing-hormone, analogues of gonadotrophin-releasing-hormone, triptorelin, Diphereline, infertility, auxiliary reproductive technologies, uterine leiomyoma, endometriosis, treatment.

ЛИТЕРАТУРА

1. Берестовой О.А. Диферелин-депо: оптимальная тактика в эндоскопической хирургии – залог успешного хирургического лечения // Здоровье женщины. – 2009. – №1. – С. 52–57.
2. Диферелин – шаг в новое тысячелетие. Международный симпозиум гинекологов в Киеве // Аптека. – 2001. – № 295 (24).
3. Adamson G.D., Pasta D.J. Surgical treatment of endometriosis-associated infertility: meta-analysis compared with survival analysis // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1994. – Vol. 171. – P. 1488–1505.
4. Bruce A.L. Medical management of endometriosis and infertility // Fertility and sterility. – 2000. – Vol. 73, Is. 6. – P. 1089–1096.
5. Donnez J., Jadou P. What are the implications of myomas on fertility? A need for a debate? // Hum. Reprod. – 2002. – Vol. 17. – P. 101–107.
6. Hughes E.G., Fedorkow D.M., Collins J.A. A quantitative overview of controlled trials in endometriosis-associated infertility // Fertil. Steril. – 1993. – Vol. 59. – P. 963–970.
7. Local peritoneal factors: their role in infertility associated with endometriosis / Awadalla S.G., Friedman C.H., Haq A.U. et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1987. – Vol. 157. – P. 1207–1214.
8. Wallach E.E., Vlahos N.F. Uterine myomas: an overview of development, clinical features, and management // Obstet. Gynecol. – 2004. – Vol. 104. – P. 393–406.

Стан гуморального та гормонального гомеостазу в жінок з ендометріозом після пологів та кесарева розтину в разі використання внутрішньоматкової левоноргестрел-релізинг-системи

С.І. Жук, Н.В. Ревчук

Українська військово-медична академія

Тернопільський обласний перинатальний центр «Мати і дитина»

У статті представлено результати використання маткової левоноргестрел-релізинг-системи в жінок з ендометріозом після пологів та кесарева розтину. Показано ефективність застосування цієї системи за результатами клінічного обстеження впродовж 1 року та контролю гуморально-гормонального гомеостазу.

Ключові слова: ендометріоз, післяпологовий період, трансформуючий фактор росту β , ендотеліальний фактор росту, розчинний рецептор до інтерлейкіну-2, інтерлейкін-2, інтерлейкін-6.

Проблема лікування жінок з ендометріозом продовжує залишатися актуальною в сучасній акушерсько-гінекологічній практиці внаслідок високої частоти цієї патології, а також її негативного впливу на репродуктивну систему й загальний стан здоров'я пацієнток [1–3, 14]. Патогенетично обґрунтованою концепцією лікування даного захворювання є, як правило, комплексний підхід – хірургічний та медикаментозний. Тому, не зважаючи на появу нових оперативних технологій (використання ендоскопічної техніки, лазерів, електро- та криохірургії), гормональна терапія не втратила своєї значущості в ролі самостійного методу лікування, а також у поєднанні із хірургічним [4–8, 14]. Особливо актуальним питанням медикаментозного лікування ендометріозу є для жінок, зацікавлених у збереженні дітородної функції, оскільки гормональна терапія дозволяє в ряді випадків уникнути оперативного лікування чи суттєво зменшити його об'єм [9, 10].

Незважаючи на численні дослідження, патогенез захворювання до кінця не вивчений і є досить багатофакторним. Кожна теорія (імплантаційна, метапластична, імунологічна та ін.) намагається пояснити походження тієї чи іншої форми ендометріозу і тому є логічною та має право на існування [12]. Останні дослідження в цьому напрямку присвячені ролі відомих факторів росту, особливо ангіогенних, і інших цитокінів у патогенезі даного захворювання [10, 11, 13].

Відповідно до проведених досліджень різними науковцями, одними з основних показників прогресування ендометріозу є такі: інтерлейкін-6 (IL-6), sIL2r – маркер активації на Т-лімфоцитах, розчинний рецептор до інтерлейкіну-2 (IL-2), трансформуючий фактор росту β (ТФР- β), ендотеліальний фактор росту (ЕФР).

ТФР- β належить до групи цитокінів, які відповідають за ріст, проліферацію та диференціацію клітин, зокрема за посилення експресії FasL- (Fas-ліганда), який відіграє певну роль у патофізіології ендометріозу. Також ТФР- β належить до цитокінів хронічного запального процесу (як і IL-2 і IL-6) і одночасно бере участь у процесах гострого запалення [10, 11, 13].

IL-6 належить до прозапальних цитокінів, одночасно це є фактор активації В-лімфоцитів і має протизапальну дію. Продукцентами IL-6 є макрофаги, фібробласти, ендотеліальні

клітини. Відповідно до даних L. Giudice, IL-6 стимулює клітинну проліферацію. IL-6 секретується дещо пізніше активованими клітинами, ніж IL-1 і фактор некрозу пухлин- α , і проявляє властивість інгібувати синтез останніх. Можливо, біологічний ефект цього полягає в обмеженні надлишкової продукції прозапальних цитокінів [10, 11, 14].

Відомо, що ЕФР є одним із основних регуляторів клітинного росту в ендометрії, оскільки володіє великою мітогенною активністю щодо стромальних клітин ендометрія. Крім того, ЕФР індукує ріст пухлинних клітин. Також є літературні дані про те, що запалення сприяє неконтрольованому клітинному росту [1, 10].

IL-2 належить до сімейства цитокінів-гемапоетинів. Основне його імунологічне значення полягає в регуляції специфічної (антигензалежної) відповіді за рахунок стимуляції проліферації і диференціювання клітин, які беруть участь в її реалізації.

Високоафінний рецептор для IL-2 складається із 3 ланцюгів: легкий а (sIL2r), важкий b (CD122) і g-ланцюг (p64,CD132). Одним із основних детекторів ендометріозу є sIL2r, тобто легкий ланцюг [4, 13].

Мета дослідження – вивчення лікувально-профілактичного ефекту місцевого використання гестагену левоноргестрелу (ЛНГ) у виді внутрішньоматкової левоноргестрел-релізинг-системи щодо клінічних даних, гормонального та гуморального гомеостазу впродовж 1 року після пологів та кесарева розтину.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У Тернопільському обласному перинатальному центрі було обстежено 60 породілей (середній вік становив $31,5 \pm 3,26$ року). Обстежені жінки були розподілені на групи на основі отримуваної терапії. До I групи ввійшло 30 породілей із попередньо діагностованим генітальним ендометріозом, яким після стандартного клініко-лабораторного обстеження, що виключало наявність патологічних змін у порожнині матки та запальних змін генітальної чи екстрагенітальної локалізації, через 6 тиж після пологів у порожнину матки ввели левоноргестрел-релізинг-систему («Мірена»). У II групу ввійшло також 30 породілей із генітальним ендометріозом, які не отримували специфічного лікування. Група контролю – 30 здорових жінок без соматичної чи гінекологічної патології.

Для контролю ефективності використання левоноргестрел-релізинг-системи визначили рівень прозапальних цитокінів (розчинного рецептора IL-2 (sIL2r) та IL-6 та ангіогенних факторів росту в сироватці крові методом ІФА (ТФР- β та ЕФР) через 5 тиж після пологів та через 3, 6 та 12 міс після введення внутрішньоматкової системи. У цей же час визначали ці показники в пацієнток II групи та групи контролю.

Для обробки даних використовували пакет програмного забезпечення «STATISTICA».

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Основними скаргами жінок I і II груп до початку лікування були: порушення менструальної функції за типом менорагії (16,7% та 10% відповідно) та метрорагії (10% та 3,3% відповідно) (у кого відновилися місячні до 3 міс після пологів), альгоменорея (23,3% та 26,7% відповідно), диспареунія (56,7% та 50% відповідно), тяжкість, ниючий біль унизу живота, не пов'язаний із менструацією (46,7% та 40% відповідно), біль у ділянці крижів з іррадіацією в пряму кишку (30% та 33,3% відповідно), поліменорея (20% та 26,7% відповідно). Жодних скарг не пред'являли 26,7% пацієнок I групи і 33,3% – II групи.

Основними скаргами пацієнок I групи через 3 міс на фоні використання левоноргестрел-релізинг-системи були: порушення менструальної функції за типом менорагії (16,7%) та метрорагії (10%), альгоменорея (23,3%), диспареунія (56,7%), тяжкість, ниючий біль унизу живота, не пов'язаний із менструацією (46,7%), біль у ділянці крижів з іррадіацією в пряму кишку (26,7%), поліменорея (16,7%). Скарги були відсутні у 26,7% пацієнок. Через 6 і 12 міс спостерігали значне зменшення кількості скарг у жінок I групи та зростання кількості пацієнок, які не мають скарг, – 46,7% та 83,3% відповідно.

У II групі пацієнок виявлено наростання клінічних симптомів ендометріозу. Основними скаргами пацієнок цієї групи через 3 міс були: порушення менструальної функції за типом менорагії (16,7%) та метрорагії (10%), альгоменорея (30%), диспареунія (50%), тяжкість, ниючий біль унизу живота, не пов'язаний із менструацією (43,3%), біль в ділянці крижів з іррадіацією в пряму кишку (35,7%), поліменорея (33,3%). Зовсім скарг не пред'являло через 3 міс 33,3% пацієнок, через 6 і 12 міс – 20% і 6,7% відповідно.

Під час оцінки менструальної функції пацієнок обох груп нами виявлено зменшення тривалості та інтенсивності кровотечі в жінок із левоноргестрел-релізинг-системою. При цьому

Таблиця 1

Тривалість кров'янистих виділень (днів/місяць) в обстежених жінок упродовж року після початку відповідного лікування (M±m)

Групи	Час обстеження		
	Через 3 міс	Через 6 міс	Через 12 міс
I група (n=30)	6,3±0,3	5,2±0,4	3,7±0,2*
II група (n=30)	6,4±0,3	6,7±0,3	7,1±0,4
Контрольна група (n=30)	3,6±0,2	3,7±0,3	3,6±0,2

Примітка: * – p<0,001.

впродовж перших 3–6 міс були дещо нерегулярні кров'янисті виділення, що поступово зникли. Тому для порівняння брали загальну кількість днів упродовж 1 міс, коли в жінок були кров'янисті виділення зі статевих шляхів (табл. 1).

Отже, основною скаргою пацієнок I групи була наявність нерегулярних кров'янистих виділень зі статевих шляхів, що нерідко є причиною відмови від лікування. У процесі спостереження було встановлено, що їх частота наприкінці 1-го місяця становила 80%, наприкінці 6-го – 26,7%, через 12 міс – відсутні. Середня кількість днів за цей період без використання будь-якої гемостатичної терапії зменшилась у 2 рази (від 6,3±2,5 до 3,7±1,2) (див. табл. 1). У 5 (16,7%) жінок I групи через 12 міс виявлено аменорею як результат використання левоноргестрел-релізинг-системи.

У жінок, які отримували призначене лікування (I група), констатовано значне зниження факторів росту та цитокінів, порівняно з пацієнками II групи (табл. 2). Так, у I групі, рівень ТФР-β зменшився в 1,5 разу через 6 міс та у 2 рази – через 12 міс. Однак спостерігалось підвищення його рівня через 3 міс – в 1,2 разу. Показники ЕФР через 3, 6 і 12 міс зменшилися відповідно в 1,1; 1,6 та 2,3 разу. Такі ж тенденції спостерігалися і в показників sIL2r та IL-6 (зменшувалися відповідно у 1,2; 1,5; 2,7 та 1,2; 1,4; 2,1 разу). Через 12 міс використання внутрішньоматкової левоноргестрел-релізинг-

Таблиця 2

Рівень цитокінів та факторів росту (пкг/мл) в сироватці крові жінок I групи та у здорових невагітних (M±m)

Показники	I група				Контрольна група
	До лікування (через 5 тиж після пологів)	Через 3 міс після початку лікування	Через 6 міс після початку лікування	Через 12 міс після початку лікування	
ТФР-β	366,36±2,72*	425,34±4,61*	237,44±3,82*	186,73±3,5	159,79±1,69
ЕФР	102,67±0,76*	91,32±1,69*	62,83±1,03*	44,91±1,42	37,44±0,4
sIL2r	3,97±0,03*	3,43±0,09*	2,61±0,2*	1,47±0,2	1,08±0,01
IL-6	4,32±0,03*	3,72±0,03*	3,18±0,05*	2,03±0,04	1,59±0,02

Примітка: * – p<0,01.

Таблиця 3

Рівень цитокінів та факторів росту (пкг/мл) у сироватці крові жінок II групи та у здорових невагітних (M±m)

Показники	II група				Контрольна група
	Через 5 тиж після пологів	Через 3 міс	Через 6 міс	Через 12 міс	
ТФР-β	366,36±2,72*	347,41±3,15*	339,51±3,94*	326,45±2,6*	159,79±1,69
ЕФР	102,67±0,76*	100,29±1,29*	97,13±2,14*	86,39±1,89*	37,44±0,4
sIL2r	3,97±0,03*	3,66±0,04*	3,29±0,03*	2,94±0,03*	1,08±0,01
IL-6	4,32±0,03*	4,05±0,042*	3,57±0,03*	3,38±0,02*	1,59±0,02

Примітка: * – p<0,01.

Таблиця 4

Співвідношення цитокінів та факторів росту в жінок I групи до початку та впродовж лікування і в здорових невагітних (M±m)

Показники	I група				Контрольна група
	До лікування (через 5 тиж після пологів)	Через 3 міс після початку лікування	Через 6 міс після початку лікування	Через 12 міс після початку лікування	
ТФР-β/ЕФР	3,57±0,31*	4,66±0,47	3,78±0,52	4,16±0,42	4,27±0,62
IL-6/sIL2r	1,08±0,02*	1,08±0,12	1,2±0,08	1,4±0,03	1,47±0,3

Примітка: * – p<0,05.

Таблиця 5

Співвідношення цитокінів та факторів росту в жінок II групи впродовж року після пологів та у здорових невагітних (M±m)

Показники	I група				Контрольна група
	До лікування (через 5 тиж після пологів)	Через 3 міс після початку лікування	Через 6 міс після початку лікування	Через 12 міс після початку лікування	
ТФР-β/ЕФР	3,57±0,71*	3,46±0,56*	3,49±0,49*	3,78±0,81	4,27±0,62
IL-6/sIL2r	1,08±0,05*	1,11±0,08*	1,08±0,03*	1,15±0,02	1,47±0,3

Примітка: * – p<0,05.

Таблиця 6

Концентрація естрадіолу (нмоль/л) на 21-й день менструального циклу в сироватці крові обстежених жінок (M±m)

Час обстеження	Групи обстежених		
	I група (n=30)	II група (n=30)	Контроль (n=30)
Через 5 тиж після пологів (до лікування)	1,56±0,03*	1,56±0,03*	0,67±0,02
Через 3 міс після початку лікування	1,27±0,02*	1,64±0,04*	0,59±0,07
Через 6 міс після початку лікування	1,05±0,02*	1,68±0,04*	0,62±0,05
Через 12 міс після початку лікування	0,72±0,01	1,62±0,05*	0,69±0,03

Примітка: * – p<0,05.

системи в пацієнок I групи рівні факторів росту та цитокінів майже наблизилися до показників жінок контрольної групи (див. табл. 2).

У II групі жінок (табл. 3) відбувалося лише незначне зниження рівнів досліджуваних показників: так, рівень ТФР-β через 3, 6 і 12 міс знизився у 1,05; 1,08 та 1,12 разу; рівень ЕФР – у 1,02; 1,06 та 1,19 разу; рівень sIL2r – в 1,08; 1,21 і 1,35 разу; рівень IL-6 – в 1,07, 1,21 та 1,28 разу. Рівні факторів росту та цитокінів у II групі через 12 міс у 2–2,7 разу перевищували показники в жінок контрольної групи.

За оцінкою співвідношення факторів росту й цитокінів на фоні використання внутрішньоматкової левоноргестрел-релізинг-системи виявлено, що через 12 міс ці значення наблизилися до відповідних показників у групі контролю (табл. 4). Щодо співвідношення цих самих показників у пацієнок II групи, то схожої тенденції не спостерігалось і виявлявся значно більший дисбаланс (табл. 5).

Крім того, було досліджено рівні стероїдних гормонів (естрадіолу та прогестерону) та їх співвідношення в сироватці крові на 21-й день менструального циклу через 3, 6 та 12 міс після початку лікування.

У табл. 6 зазначено, що концентрація естрадіолу в I групі пацієнок поступово знижувалася: від 1,56 нмоль/л через 5 тиж після пологів до 1,27; 1,05 і 0,72 нмоль/л через 3, 6 і 12 міс відповідно і наблизилася майже до показників у жінок контрольної групи (p≥0,05). Проте через 12 міс у II групі рівень естрадіолу достовірно перевищував цей показник у контрольній групі у 2,35 разу і у 2,25 разу – в I групі.

Щодо рівня прогестерону в сироватці крові на 21-й день менструального циклу, то виявлено достовірне його зниження в II групі через 6 та 12 міс, порівняно з I групою (18,63 і 29,41 нмоль/л та 11,67 і 32,71 нмоль/л відповідно).

У контрольній групі рівень прогестерону через 12 міс становив 35,27±3,01 нмоль/л, що достовірно відрізнялося від показника в II групі (p≤0,001), – перевищував його в 3 рази.

Рівень прогестерону в I групі через 3 міс лише незначно знизився порівняно з показником до початку лікування. А через 6 і 12 міс виявлено достовірне зростання його рівня в I групі, порівняно з показником у II групі (p<0,001) – табл. 7.

Враховуючи тісний взаємозв'язок стероїдних гормонів, нами також було вивчено їх співвідношення через 3, 6 і 12 міс після початку лікування.

Відповідно до отриманих даних, змінювалося співвідношення стероїдних гормонів ПГ/Е₂ (прогестерону/естрадіолу). Так, у контрольній групі і в жінок I групи через 12 міс воно становило відповідно 51,12 та 45,43, а в жінок з ендометріозом, які не отримували лікування, знизлося до 7,2 (табл. 8).

Наведені дані свідчать про наявну диспропорцію досліджуваних показників у пацієнок II групи.

Нормалізація рівнів гормонів на фоні використання внутрішньоматкової левоноргестрел-релізинг-системи у віддалений післяпологовий період корелювала з результатами оцінки рівнів цитокінів та факторів росту. У всіх пацієнок на фоні використання левоноргестрел-релізинг-системи спостерігалась нормалізація співвідношень рівнів досліджуваних гормонів та цитокінів.

Таблиця 7

Концентрація прогестерону (нмоль/л) на 21-й день менструального циклу в сироватці крові обстежених жінок (M±m)

Час обстеження	Групи обстежених		
	I група (n=30)	II група (n=30)	Контроль (n=30)
Через 5 тиж після пологів (до лікування)	24,68±1,47	24,68±1,47	37,45±2,16
Через 3 міс після початку лікування	22,37±1,73	21,14±1,43	39,93±2,74
Через 6 міс після початку лікування	29,41±1,89	18,63±1,03*	36,64±2,84
Через 12 міс після початку лікування	32,71±2,15	11,67±0,89*	35,27±3,01

Примітка: * – p<0,001.

Таблиця 8

Співвідношення стероїдних гормонів ПГ/Е₂ (прогестерону/естрадіолу) на 21-й день менструального циклу в обстежених жінок (M±m)

Час обстеження	Групи обстежених		
	I група (n=30)	II група (n=30)	Контроль (n=30)
Через 5 тиж після пологів (до лікування)	15,82±0,83*	15,82±1,12*	55,90±3,84
Через 3 міс після початку лікування	17,61±1,03*	12,89±1,05*	67,68±3,95
Через 6 міс після початку лікування	28,01±2,45	11,09±0,98*	59,10±2,89
Через 12 міс після початку лікування	45,43±2,16	7,20±0,67*	51,12±4,12

Примітка: * – p<0,001.

ВИСНОВКИ

1. У разі використання після пологів та кесарева розтину у пацієнок з ендометріозом внутрішньоматкової левоноргестрел-релізинг-системи спостерігається значне покращення самопочуття жінок, зменшення проявів більшого синдрому, величини крововтрати впродовж менструацій, а також зменшення її тривалості.
 2. У разі використання даної внутрішньоматкової системи пацієнок упродовж кількох перших місяців можуть турбувати незначні нерегулярні мазучі виділення зі статевих шляхів, які поступово зникають упродовж перших 3–6 міс.
 3. У пацієнок з ендометріозом у разі використання маткової левоноргестрел-релізинг-системи після пологів та кесарева розтину відбувається нормалізація рівнів прозапальних цитокінів та ангіогенних факторів, що призводить до сповільнення проліферативних процесів в ендометрії, а отже, попередує прогресуванню ендометріозу.

Состояние гуморального и гормонального гомеостаза у женщин с эндометриозом после родов и кесарева сечения при использовании внутриматочной левоноргестрел-релизинг-системы С.И. Жук, Н.В. Ревчук

В статье представлены результаты использования маточной левоноргестрел-релизинг-системы у женщин с эндометриозом после родов и кесарева сечения. Продемонстрирована эффективность этой системы на основании результатов клинического обследования на протяжении 1 года после родов и контроля гуморально-гормонального гомеостаза.

Ключевые слова: эндометриоз, послеродовой период, трансформирующий фактор роста β, эндотелиальный фактор роста, растворимый рецептор к интерлейкину-2, интерлейкин-2, интерлейкин-6.

Humoral and hormonal homeostasis' condition in female patients with endometriosis after delivery and Cesarean section in case of levonorgestrel - releasing intrauterine device using S.I. Zhuk, N.V. Revchuk

Results of using of levonorgestrel-releasing uterine system in patient with endometriosis after labour and cesarean section are submitted in

this article. Clinical, humoral and hormonal effectiveness of this system in patients with endometriosis is shown within next year after labour.

Key words: endometriosis, postpartum period, transforming growth factor β, epidermal growth factor, the plasma soluble interleukin-2 receptor, interleukin-2, interleukin-6.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамьян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы: Руководство для врачей. – М.: Медицина. – 2006. – С. 411.
2. Адамьян Л.В., Осипова А.К., Сонова М.М. Эволюция гормональной терапии эндометриоза (обзор литературы) // Пробл. репродук. – 2006. – № 5. – С. 11–16.
3. Давыдов Ф.И., Пашков В.М. Генитальный эндометриоз: нерешенные вопросы // Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. – 2003. – № 2 (4). – С. 53–60.
4. Fedele L., Bianchi S., Zanonato G. et al. Use of a levonorgestrel-releasing intrauterine device in the treatment of rectovaginal endometriosis // Fertil Steril. – 2001. – V. 75. P. 485–488.
5. Hidalgo M., Bahamondes L., Perotti M. et al. Bleeding patterns and clinical performance of the levonorgestrel-releasing intrauterine system (Mirena) up to two years // Contraception. – 2002. – V. 65. – P. 129–132.
6. Horcajadas J.A., Sharkey A.M., Catalano R.D. et al. Effect of an intrauterine device on the gene expression profile of the endometrium // J Clin Endocrinol Metab. – 2006. – V. 91. – P. 3199–3207.
7. Hurskainen R., Teperi J., Rissanen P. et al. Clinical outcomes and costs with the levonorgestrel-releasing intrauterine system or hysterectomy for treatment of menorrhagia // JAMA. – 2004. – V. 291. – P. 1456–1463.
8. Kingman C.E.C., Kadir R.A., Lee C.A., Economides D.L. The use of levonorgestrel-releasing intrauterine system for treatment of menorrhagia in women with inherited bleeding disorders // BJOG. – 2004. – V. 111. – P. 1425–1428.
9. Lockhat F.B., Emembolu J.O., Konje J.C. The efficacy, side-effects and continuation rates in women with symptomatic endometriosis undergoing treatment with an intra-uterine administered progestogen (levonorgestrel): a 3 year follow-up // Hum Reprod. – 2005. – V. 20. – P. 789–793.
10. Maruo T., Laoag-Fernandez J.B., Pakarinen P. et al. Use of a levonorgestrel intrauterine system on proliferation and apoptosis in the endometrium // Hum Reprod. – 2001. – V. 16. – P. 2103–2108.
11. McLaren J., Prentice A., Charnock-Jones D.A. et al. Vascular endothelial growth factor is produced by peritoneal fluid macrophages in endometriosis and is regulated by ovarian steroids // J Clin Invest. – 1996. – V. 98. – P. 482–489.
12. Overton C. and Davis M. In McMillan and Shaw J (eds), An Atlas of Endometriosis. 2nd edn, Parthenon Publishing, UK. – 2002. – P. 15–17.
13. Roopa B.A., Loganath Annamalai, Singh Kuldip. The effect of a levonorgestrel-releasing intrauterine system on angiogenic growth factors in the endometrium // Human Reproduction. – 2003. – V. 18. – P. 1809–1819.
14. Schroder A.K., Diedrich K. and Ludwig M. Medical management of endometriosis: a systematic review // Drugs. – 2004. – V. 7. – P. 451–463.

Характеристика психологических типов личности при доброкачественных гиперпролиферативных заболеваниях репродуктивной системы женщины

Н.Ф. Захаренко, В.П. Ковбасий, Н.В. Коваленко

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

Представления о неотделимости здоровья тела и души сопровождали развитие всего человечества на протяжении тысячелетий. С начала XX в. концепция «психосоматической медицины», основанная на представлении о взаимодействии физической, психической и социальной сфер жизнедеятельности человека, получила широкое распространение. Происхождение и течение почти каждой болезни определяется действием множества психогенных и физиогенных факторов. В связи с этим лечить каждого пациента необходимо с учетом особенностей его соматопсихосоциальных взаимодействий [5].

На современном этапе в условиях повышения социальной роли женщины, эмоционально-психических сверхнагрузок, лавинообразного развития информационных технологий, урбанизации, загрязнения окружающей среды, неполноценного и нерационального питания, гиподинамии, недостатка сна, психосоциальных меж- и внутриличностных конфликтов, необходимости подавления эмоций, неумения управлять стрессом, а также в связи с тем, что человек, как биологический вид, эволюционирует намного медленнее, чем создаваемые им внешние условия, возникает фон, благоприятствующий истощению адаптивных механизмов организма женщины [2, 8].

Состояние гомеостаза поддерживается за счет совокупности защитных физиологических стресс-реакций, возникающих в организме человека в ответ на воздействие различных факторов. Термин «стресс», введенный в биологию физиологом Г. Селье в 1936 г. и позже охарактеризованный им как «общий адаптационный синдром», т.е. «общая неспецифическая нейрогормональная реакция организма на любое предъявленное ему требование», в последнее время все чаще ассоциируют с повреждающим воздействием на организм [7]. Механизмы адаптации сложно между собой взаимосвязаны и носят двойной характер ввиду способности переходить из защитных в повреждающие и становиться основой или составляющей частью патологического процесса. Этому переходу способствует как количество стресс-факторов различной интенсивности и длительности (аллостатическая нагрузка), так и особенности организма, характеризующие его реактивность или предрасположенность к различным патологическим процессам. Таким образом, из общего звена адаптации стресс-реакция превращается в неспецифическое звено патогенеза различных заболеваний [9].

В современных условиях изменилась структура стресс-факторов: на смену сильным физическим стрессорам пришло обилие психических и эмоциональных низкой и средней интенсивности стрессоров, действующих практически непрерывно и потенцирующих друг друга, т.е. современный человек находится в состоянии хронической активации системы ответа на стресс [2, 8].

К факторам, определяющим физиологическую восприимчивость к стрессу, можно отнести генетическую предрас-

положенность, возраст, опыт, образование, культурный уровень, социально-экономические факторы, психологические особенности личности [6].

Происхождение психического стресса в настоящее время все чаще рассматривается с позиций личностно-средового взаимодействия [5].

В качестве неспецифических факторов риска психосоматической патологии, в том числе предрасполагающих и к хроническому эмоциональному стрессу, чаще всего обсуждаются следующие личностные особенности:

- повышенная тревожность, эмоциональная гиперчувствительность к средовым воздействиям;
- ограниченность чувственных переживаний с повышенным восприятием телесных ощущений;
- низкая самооценка;
- ригидность мышления, низкая способность к анализу получаемой информации и переключению на различные пути решения проблемы;
- склонность к подавлению внешних проявлений отрицательных эмоций;
- интрапунитивный (самонаказывающий) тип реагирования, склонность к самообвинению;
- низкая поисковая активность, поведенческая пассивность [5].

В целом можно отметить, что большинство концепций, затрагивающих роль личностных особенностей человека в происхождении и хронизации его болезней, так или иначе обозначают два механизма психосоматических влияний (конституционно-ориентированные теории Э. Кречмера, У. Шелдона, М.В. Черноуцко; психоаналитически-ориентированные концепции З. Фрейда, Ф. Александера, М. Шура; система представлений телесно-ориентированной терапии В. Райха; кортико-висцеральная теория, основанная на учении В.П. Павлова; гуманистически-ориентированная теория К. Роджерса и др.).

Во-первых, указывается на то, что привычные типы психологических реакций на внешние раздражители влияют на стрессоустойчивость и преобладающее эмоциональное состояние человека. Неадаптивные типы личностных реакций приводят к хроническому эмоциональному напряжению, в то время как сопутствующие ему физиологические изменения способствуют возникновению соматических расстройств. Во-вторых, признается то, что личностные особенности во многом определяют тип психологического реагирования на болезнь, то есть эмоциональное восприятие заболевания, связанные с ним убеждения и поведение пациента, в свою очередь, существенно влияют на проявления и течение болезни [1].

Анатомически лимбическая система, ответственная за формирование эмоций, объединяет в замкнутую нервную сеть миндалевидное тело, гиппокамп, неокортекс, средний мозг, гипоталамус. Функция гипоталамуса неразрывно свя-

зана с активностью нейронов, входящих в лимбический круг, что свидетельствует об анатомофизиологической общности структур, ответственных как за эмоциональную сферу и стресс-реакцию, так и за репродуктивную функцию женщины [4, 12]. Таким образом, интеграция нервных и эндокринных реакций в ответ на действие стрессорирующего фактора осуществляется, в первую очередь, на уровне гипоталамуса, считающегося основным центральным звеном стресс-системы [5].

Согласно статистическим данным, у женщин стрессовые расстройства встречаются в 3 раза чаще, чем у мужчин [9, 12].

Известно, что стресс-реакция у женщин имеет характерные особенности, за счет того, что:

- эстрогены оказывают стимулирующее влияние на гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему (ГНЧС);
- реактивность ГНЧС у женщин гораздо выше, чем у мужчин [4, 8, 9].

Взаимодействие системы, обеспечивающей реакцию женского организма на стресс, осуществляется через:

- ГНЧС (путем подавления секреции гонадотропин-рилизинг-гормона кортикотропин-рилизинг-гормоном, β -эндорфином и кортизолом);
- норадренергическую систему голубого пятна (норадреналин стимулирует секрецию ГРГ);
- репродуктивную систему (эстрадиол стимулирует синтез кортикотропин-рилизинг-гормона, секрецию кортизолсвязывающего глобулина, усиливает действие норадреналина) [8, 11–14].

ГНЧС, обеспечивающая развитие стресс-реакции, может существенно угнетать функцию женской репродуктивной системы на самых разных уровнях. Кроме того, в большинстве случаев для стресса характерна функциональная гиперпролактинемия, являющаяся одним из компонентов подавления репродуктивной функции. Клиническими проявлениями влияния стресса на репродуктивное здоровье женщины являются:

- нарушение овариально-менструального цикла;
- бесплодие, невынашивание беременности;
- тяжелое течение предменструального синдрома;
- ДЗМЖ;
- гиперпролиферативная патология эндометрия;
- ранний климакс и тяжелое течение климактерического синдрома;
- эндометриоз и лейомиома матки [8, 15].

Изучению расстройств психоэмоциональной сферы у пациенток с эндометриозом и лейомиомой матки уделено неоправданно мало внимания в научной литературе, учитывая их высокую частоту в структуре заболеваемости у данных групп больных. Так, по данным Л.В. Айламазян и Е.М. Вихляевой, психоэмоциональные расстройства выявлены у 77,2% больных эндометриозом и у 2/3 больных с лейомиомой матки [1].

Таким образом, психологические типы личности и особенности их реагирования на внешнесредовые воздействия являются факторами, влияющими на стрессоустойчивость. Неадаптивные типы личностных реакций приводят к развитию состояния хронического эмоционального напряжения, реализующегося повреждающим действием на соматическом уровне, в том числе, на репродуктивную систему женщины, что и представляет собой малоизученную актуальную медико-социальную проблему.

Целью нашего исследования было определение особенностей типов личности на основе изучения индивидуально-психологического профиля у женщин с эндометриозом и лейомиомой матки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы 158 женщин репродуктивного возраста с эндометриозом, лейомиомой матки и практически здоровых, которые распределены на четыре группы:

- I – 48 женщин с экстрагенитальным и генитальным эндометриозом, в том числе наружным, наружно-внутренним и внутренним (средний возраст $37,7 \pm 4,7$ года);
- II – 36 женщин с внутренним эндометриозом в сочетании с лейомиомой матки (средний возраст $38 \pm 4,5$ года);
- III – 44 женщины с лейомиомой матки (средний возраст $37,5 \pm 5,1$ года);
- IV – 30 практически здоровых женщин из среды медицинских работников и психологов (средний возраст $36,9 \pm 6,5$ года).

Индивидуально-психологический профиль личности определяли на основании данных опросника Айзенка, позволяющих исследовать два основных ортогональных типа в структуре личности, названные автором «интроверсия–экстраверсия» и «нейротизм–стабильность». Айзенком установлена нейрофизиологическая основа для каждого из типов личности. Так, он связал экстра-интроверсию со степенью процессов возбуждения и торможения в ЦНС. При этом определенная роль придается активизирующему влиянию состояния ретикулярной формации и тормозящему влиянию коры головного мозга на соотношение основных нервных процессов. Одним из наиболее примечательных различий между интровертами и экстравертами является их чувствительность к стимуляции. Так, интроверты чрезвычайно возбудимы, и, наоборот, экстраверты недостаточно возбудимы и поэтому нечувствительны к поступающей стимуляции. Экстра-интроверсия как типы личности оказывают мощное влияние на поведение. Айзенк полагает, что индивидуальные различия по стабильности–нейротизму отражают силу реакции автономной нервной системы на стимулы, в особенности он связывает этот аспект с лимбической системой, которая оказывает влияние на мотивацию и эмоциональное поведение [10].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате анализа структуры типов личности по оси «экстра-интроверсия» наибольший удельный вес женщин с интровертированным типом реагирования выявлен в III группе (с лейомиомой матки) – 59%, средний – во II группе (сочетание лейомиомы матки и эндометриоза) – 50% и наименьший – в I группе (у женщин с эндометриозом) – 41,6%.

В целом для групп исследования характерен более высокий удельный вес женщин с интровертированным типом реагирования в сравнении с группой практически здоровых, лишь 36,7% которых являются интровертами (табл. 1).

К тому же, средний уровень интроверсии у женщин с патологией статистически значимо ниже ($M_{ср}$ в I группе – 7,4, $M_{ср}$ во II группе – 7,3, $M_{ср}$ в III группе – 8,2), чем в группе контроля ($M_{ср}$ – 9,55), что свидетельствует о более высокой степени возбудимости и чувствительности к внешней стимуляции у женщин с доброкачественными гиперпролиферативными заболеваниями репродуктивной системы.

На основании оценки среднего значения экстра-интроверсии ($M_{ср.1}$) определен наиболее характерный тип личности для каждой из групп исследования.

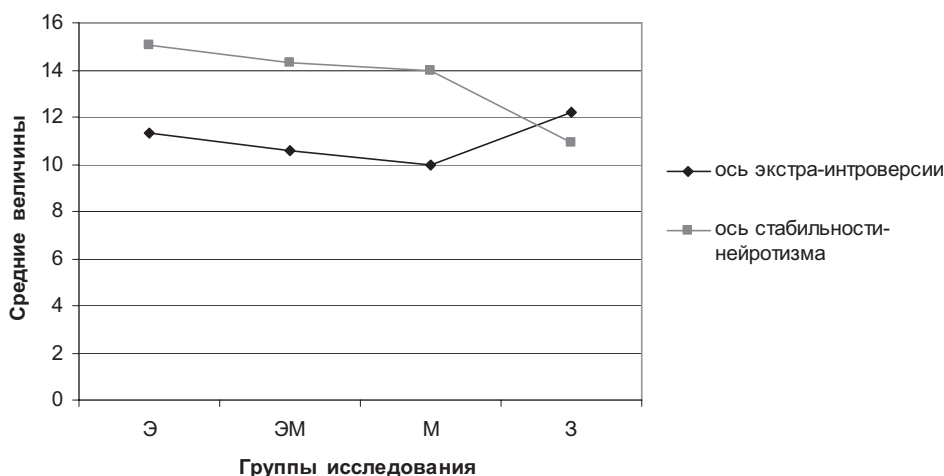
Для женщин с лейомиомой матки (III группа) статистически достоверно характерен интровертный тип личности, в то время как для группы контроля – амбивертный. Уровни средних значений экстра-интроверсии в I и II группах имеют статистически незначимую разницу в сравнении с группой контроля. Таким образом, можно считать амбивертный тип личности характерным для женщин с эндометриозом (I группы). Поскольку абсолютное значение среднего уровня

Таблица 1

Структура типов личности по оси «интроверсия–экстраверсия»

Группы	Абс. количество	Мср. 1	Характеристики типов личности					
			Интроверсия		Амбиверсия		Экстраверсия	
			Абс. число (%)	Мср±m	Абс. число (%)	Мср±m	Абс. число (%)	Мср±m
I Э	48	11,3	20 (41,6)	7,4±2,4**	14 (29,2)	12,57±2,2	14 (29,2)	15,6±2,2
II ЭМ	36	10,1	18 (50)	7,3±1,2**	12 (33,3)	13±1,4	6 (16,7)	15,5±0,7
III М	44	10*	26 (59)	8,2±1,8**	16 (36,5)	12,25±1	2 (4,5)	15±0
IV З	30	12,2	11 (36,7)	9,55±0,7	13 (43,3)	12,15±0,9	6 (20)%	17±1,7

Примечания: * – p<0,05 в сравнении с группой контроля; ** – p<0,05 в сравнении с группой контроля.



Медианы типов личности по осям «экстра-интроверсия» и «стабильность-нейротизм»

экстра-интроверсии во II группе исследования приближено к показателю интроверсии, женщины с лейомиомой матки в сочетании с эндометриозом отнесены к интровертному типу личности (рисунок).

Удельный вес женщин с нестабильным типом личности значительно выше в I, II, III группах – 54,2%, 50% и 54,6% соответственно; в группе практически здоровых – лишь 13,34% (табл. 2).

Различия среднего уровня нейротизма в I–III группах статистически незначимы, но при этом статистически достоверно выше, чем у практически здоровых женщин.

На основании средних величин (Мср.2) по оси «стабильность-нейротизм» женщины I группы статистически достоверно были отнесены к нестабильному типу личности; для группы контроля характерен нормостенический тип личности. Для женщин III группы статистически достоверно характерен нормостенический тип личности. В то же время по абсолютному значению среднего уровня стабильности-нейротизма женщины II группы занимают промежуточное поло-

жение между нормостеническим и нестабильным типом личности (см. табл. 2).

Данные наших исследований позволили отнести женщин с эндометриозом и частично женщин с лейомиомой в сочетании с эндометриозом к эмоционально и психологически нестабильным.

В итоге практически здоровые женщины по среднему уровню показателей экстра-интроверсии (Мср.1) и стабильности-нейротизма (Мср.2) отнесены к категории «стабильный амбиверт», что соответствует сангвиническому типу темперамента, характеризующемуся покладистостью, отзывчивостью, общительностью и дружелюбием.

Женщины с эндометриозом отнесены к категории «невротичный амбиверт», соответствующему холерическому типу темперамента. Комбинация нейротизма и амбиверсии предполагает у индивидуума тенденцию проявлять агрессию, возбудимость, импульсивность, несдержанность и активность. Некоторые из перечисленных личностных особенностей на-

Таблица 2

Структура типов личности по оси «стабильность-нейротизм»

Группы	Абс. количество	Мср.2	Характеристики типов личности					
			Нейротизм		Нормостения		Эмоциональная стабильность	
			Абс. число (%)	Мср±m	Абс. число (%)	Мср±m	Абс. число (%)	Мср±m
I Э	48	15,1*	26 (54,2)	18±2,7**	14 (29,2)	12,7±1,25	8 (16,6)	9,75±0,5
II ЭМ	36	14,5*	18 (50)	18±3,7**	9 (25)	13±0	9 (25)	8,33±2,9
III М	44	14*	24 (54,6)	17±1,6**	10 (22,7)	12,4±0,89	10 (22,7)	7,4±2,7
IV З	30	10,9	4 (13,4)	15,5±0,6	13 (43,3)	12,9±0,95	13 (43,3)	7,5±2,3

Примечания: * – p<0,05 в сравнении с группой контроля IV; ** – p<0,05 в сравнении с группой контроля IV.

ряду с высоким уровнем нейротизма обеспечивают более быстро развивающиеся и более длительные реакции на болезненные, непривычные, вызывающие беспокойство стимулы, чем у психоэмоционально стабильных, что предрасполагает к развитию хронического эмоционального стресса [10].

В свою очередь, женщины с лейомиомой матки отнесены к категории «нормостеничный интроверт», соответствующей флегматическому типу темперамента. Лица, которые являются одновременно интровертированными и стабильными склонны к проявлению уравновешенности, пассивности, сравнительно низкому уровню активности поведения и трудностью переключений, склонны придерживаться норм и правил. В.И. Ильин пришел к выводу о дисгармоничности личности женщин, больных лейомиомой матки, что выражается, с одной стороны, повышенной склонностью к реакции гнева, с другой – повышенной потребностью строго соблюдать социальные нормы и ориентироваться на одобрение окружающих. Последнее затрудняет реализацию реакции гнева как социально неодобряемой. Возникающий в этой связи интрапсихический конфликт может служить одним из основных источников хронического эмоционального стресса, в результате которого могут развиваться пограничные психологические состояния (аффективные и ипохондрические расстройства и сверхценные представления, фобии) [3].

Большинство женщин с лейомиомой матки в сочетании с эндометриозом являются интровертами и согласно среднему уровню нейротизма занимают промежуточное положение между стабильным и нестабильным типом психоэмоционального реагирования. Поэтому половина женщин с лейомиомой матки в сочетании с эндометриозом отнесены нами к категории «нормостеничный интроверт», а вторая половина – к категории «невротичный интроверт», что соответствует флегматическому и меланхолическому типу темперамента. Комбинация интроверсии и нейротизма предполагает у индивидуума тенденцию проявлять больше беспокойства, гиперчувствительности, пессимизма, ригидности, лабильности и замкнутости в поведении, данные личностные особенности выделены как неспецифические факторы риска хронического эмоционального стресса, что приводит к развитию психоэмоциональных расстройств (фобии, обсессивно-компульсивные расстройства) [5, 10].

Выводы

1. Для женщин с лейомиомой матки и лейомиомой в сочетании с эндометриозом более характерен интровертивный тип личности.

2. Для женщин с эндометриозом и лейомиомой матки в сочетании с эндометриозом наиболее характерен нейротизм как тип личности.

3. Высокий уровень нейротизма в характеристике типа личности может служить неспецифическим фактором риска развития эндометриоза, в то время как интроверсия – фактором риска лейомиомы матки.

4. Патогенетически обоснованным следует считать включение психотерапевтического метода в комплекс профилактических и лечебных мероприятий доброкачественных гиперпролиферативных заболеваний репродуктивной системы женщины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Кулаков В.И. Эндометриозы: Руководство для врачей. – М.: «Медицина», 1999. – 316 с.
2. Акмаев И.Г., Волкова О.В., Гриневич А.В. Эволюционные аспекты стрессорной реакции// Вестн. Рос. Академии Наук 2002. – № 6. – С. 104–115.
3. Вихляева Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 400 с.
4. Воронін К.В., Акімова К.Б., Рогачевський О.П. Психосоциальна характеристика жінок у окремі критичні періоди життя // Вісник асоціації акушерів-гінекологів України. – 2000. – № 1 (6) – С. 47–55.
5. Григорьева В.Н. Психосоматические аспекты нейрореабилитации. Хронические боли. – Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2004. – 422 с.
6. Передерій В.Г., Безюк М.М. Стрес і його наслідки// Український медичний часопис. – 2003. – № 6 (38). – С. 65–69.
7. Пшеничкова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии// Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2000. – № 2. – С. 24–31.
8. Татарчук Т.Ф., Ефименко О.А., Тутченко Т.Н. Стресс и инволюция репродуктивной системы женщины // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 5 (34). – С. 153–156.
9. Татарчук Т.Ф. Стресс и репродуктивная функция женщины// Международ-

- родный эндокринологический журнал. – 2006. – № 3 (5). – С. 2–9.
10. Хелл Л., Зиглер Д. Теории личности. Основные положения, исследование и применение. – СПб.: Питер Пресс, 1997. – 608 с.
11. Bruce S. McEwen: Protective and Damaging Effects of Stress Mediators // The new England Journal of Medicine Volume. – 1988. – V. 338. – P. 171–179.
12. Gallucci W.T., Baum A., Laue L., Rabin D.S., Chrousos G.P., Gold P.W. et al. Sex differences in sensitivity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis// Health psychol. – 1993. – V. 12. – P. 420–428.
13. George P., Chrousos M.D., David J., Torpy, M.B., and Philip W. Gold. Interactions between the hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis and the Female Reproductive System// Annals of Internal Medicine – 1998. – V. 129: 3. – P. 229–240.
14. Karel Pacbk, Miklys Palkovits. Stressor Specificity of Central Neuroendocrine Responses: Implications for Stress-Related Disorders // Endocrine Reviews. – 2001. – V. 22 (4). – P. 502–548.
15. Rdikkwnene K., Matthews K.A., Kufler L.H. Depressive Symptoms and stressful life events predict metabolic syndrome among middle-aged women: a comparison of World Health Organization, Adult Treatment panel III, and International Diabetes Foundation Definitions. Diabetes Care. – 2007. Apr. 30 (4). – P. 872–877.

Особенности менструальной функции после консервативной миомэктомии

М.Л. Куземенская

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

Консервативная миомэктомия является одним из наиболее приемлемых вариантов оперативного лечения лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста, особенно до 40 лет. Полученные результаты позволяют отметить позитивное влияние перенесенной операции на восстановление нарушенной менструальной функции, особенно при адекватно подобранной реабилитационной терапии.

Ключевые слова: консервативная миомэктомия, менструальная функция.

Лейомиома матки относится к наиболее часто встречающейся доброкачественной опухоли половых органов и занимает значительное место среди патологии репродуктивной системы женщины [1–5]. Существующие методы консервативной терапии больных с лейомиомой матки часто являются недостаточно или абсолютно неэффективными, в связи с чем необходимо проводить оперативное лечение. При этом до 80% всех оперативных вмешательств приходится на радикальные операции – ампутацию или экстирпацию матки. Вместе с тем отмечено, что лейомиома матки довольно часто встречается у молодых женщин.

В возрасте до 40 лет оперативному вмешательству подвергаются до 30% больных лейомиомой [1–5]. Радикальные операции лишают женщину в дальнейшем возможности иметь детей и приводят к значительным изменениям в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, усугубляя тем самым уже имеющиеся в организме патологические процессы, и обуславливают выраженные напряжение психоэмоционального состояния. Учитывая это, большое внимание уделяется проведению органосохраняющих операций, среди которых наиболее функционально-щадящей является миомэктомия.

Однако удельный вес миомэктомии до настоящего времени остается небольшим и составляет до 20% [2, 4]. Обусловлено это целым рядом причин: технической сложностью операции, требующей хорошей хирургической подготовки оперирующего врача, возможностью возникновения рецидивов миомы, более высокой частотой послеоперационных воспалительных осложнений, развитием массивного спаечного процесса в малом тазу, нередко приводящего к появлению перитонеальной формы бесплодия и симптомов спаечной болезни.

В настоящее время в отечественной и зарубежной литературе имеется большое количество исследований, посвященных проблеме реконструктивно-пластических операций на матке у женщин с лейомиомой вне беременности. Анализ этих работ показывает, что основной целью проводимых операций является стремление оставить матку, сохранить или восстановить репродуктивную, менструальную функции и поддержать гомеостаз организма в целом. Однако до настоящего времени многие вопросы этой проблемы остаются нерешенными, а по ряду принципиальных вопросов в литературе имеются противоречивые мнения.

Таким образом, проблема хирургического органосохраняющего лечения женщин с лейомиомой матки является актуальной как в медицинском, так и в социальном аспектах, решение которой, несомненно, повысит безопасность

проведения реконструктивно-пластических операций и эффективность восстановления менструальной функции у пациенток.

Целью исследования является изучение особенностей менструальной функции у женщин после консервативной миомэктомии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 100 женщин репродуктивного возраста с лейомиомой матки. Средний возраст пациенток составил $35,7 \pm 3,7$ года.

При анализе структуры гинекологических заболеваний было выявлено, что только у 10% пациенток лейомиома матки встречалась изолированно. В остальных случаях она сочеталась с отягощенным гинекологическим анамнезом. Почти у каждой второй больной (48%) отмечались воспалительные процессы придатков и патология шейки матки; у 16% – кисты яичников, несколько реже – гиперпластические процессы эндометрия (14%) и эндометриоз различной локализации (14%).

В патогенезе развития лейомиомы матки, как известно, определенная роль отводится оперативным вмешательствам на органах малого таза. Открытое оперативное вмешательство на органах малого таза было произведено у 10% пациенток с лейомиомой. Показаниями являлись патология яичников, эктопическая беременность, кесарево сечение и консервативная миомэктомия. У 36% женщин к моменту операции выполнялось лечение шейки матки, у 24% – лечебно-диагностические выскабливания полости матки и цервикального канала. Помимо гинекологических вмешательств большое влияние на процесс спайкообразования в малом тазу оказывают и различные хирургические операции. Наибольшее значение имеет аппендэктомия, которая производилась у 16% женщин, причем у 2% воспаление червеобразного отростка осложнилось разлитым перитонитом.

Особое внимание уделялось изучению менструальной функции. Средний возраст наступления менархе был $13,3 \pm 1,4$ года с колебаниями от 10 до 18 лет. В возрасте до 10 лет менструация наступила у 2%, столько же пациенток имели в анамнезе позднее менархе. Практически у всех девушек месячные установились в период до 6 мес – у 92%, у 6% – в течение первых 1–2 лет, а у 2% цикл оставался нерегулярным до момента операции. Средняя продолжительность менструации составила $5,1 \pm 0,7$ дня, варьируя от 2 до 10 дней. У 16% менструации длились более 7 дней. В среднем менструальный цикл длился $28,2 \pm 2,4$ дня (от 21 до 40 дней). У 88% пациенток к моменту операции он был регулярным. Большинство (60%) женщин оценивали кровопотерю во время менструации как умеренную, у 40% отмечалась гиперменорея. Болезненный менструальный цикл был у трети пациенток (32%). И так, на момент операции 50% пациенток имели те или иные нарушения менструальной функции.

Почти треть больных (32%) беспокоили обильные, длительные менструации, появившиеся после возникновения миомы матки, из них у 24% по результатам общего анализа крови была выявлена анемия. При этом чаще она имела

легкую форму (14%); анемия средней степени тяжести развивалась у 6%. Уровень гемоглобина ниже 70 г/л выявлен у 2% женщин.

Основными показаниями для хирургического лечения у обследуемых пациенток были нарушения менструальной функции (50%), болевой синдром (32%), нарушения генеративной функции (28%), анемия (22%), дизурические нарушения (3%). При этом у большинства больных было несколько показаний для выполнения операции.

Из многих факторов, определяющих эффективность оперативного лечения, ведущее место занимает техника проведения самой операции.

Вхождение в брюшную полость осуществляли преимущественно (92%) через поперечный надлобковый разрез по Пфанненштилю; у 8% пациенток – через нижнесрединный разрез. Нижнесрединное чревосечение производили лишь при больших размерах лейомиомы (больше 20-недельной беременности) или по старому продольному кожному рубцу после предшествующих оперативных вмешательств.

В большинстве случаев удаляли единичные образования. Так, миомэктомия 1 узла была произведена у 50% пациенток, 2 узлов – у 17%, т.е. у 67%. У 18% пациенток было удалено более 5 узлов, причем у 10% женщин их было более 10.

В нашей работе у 18% женщин удаление миоматозных узлов происходило со вскрытием полости матки. При этом только у 6% было субмукозное расположение узла. Достоверно чаще ($p < 0,05$) лейомиома располагалась в толще миомерия, и вскрытие полости матки происходило в связи с энуклеацией интерстициальных узлов с центрипетальным ростом, что наблюдалось у 12% пациенток. При этом размер опухоли был от 3 до 12 см, в 8% случаях он превышал 5 см.

Во время операции проводили ревизию органов малого таза для выяснения необходимости проведения дополнительных оперативных вмешательств, в результате консервативная миомэктомия в чистом виде была произведена только у 22% пациенток. В остальных случаях удаление лейомиоматозных узлов сочеталось с выполнением других гинекологических операций. Наиболее частой сопутствующей патологией были кисты яичников (42%).

Поскольку больше половины оперированных женщин уже выполнили свою детородную функцию и не планировали беременности в будущем, то 28% пациенток дали согласие на проведение хирургической стерилизации.

У 22% пациенток во время операции выявлен выраженный спаечный процесс в малом тазу, что связано с предыдущими оперативными вмешательствами и большой распространенностью воспалительных заболеваний гениталий. Во всех случаях произведено разделение спаек, причем у 6% пациенток наряду с сальпингоооарилизисом произведена сальпингостоматопластика.

Общая кровопотеря во время операции колебалась от 50 мл при удалении единичного субсерозного узла на ножке до 1000 мл при множественной лейомиоме матки больших размеров. Благодаря высокому профессионализму и подготовке оперирующих врачей в 94% случаях кровопотеря не превысила 400 мл. Для профилактики и лечения гемодинамических нарушений у 6% больных проводилась гемотрансфузия свежзамороженной плазмы крови (интраоперационно) и эритроцитарной массы (в послеоперационный период). Только в 2% случаев с целью уменьшения количества теряемой во время операции крови была произведена перевязка магистральных сосудов матки.

Продолжительность оперативного вмешательства колебалась от 30 до 120 мин и составила в среднем $56,9 \pm 8,1$ мин.

С целью изучения отдаленных результатов консервативной миомэктомии проведено комплексное обследова-

ние и анкетирование женщин после оперативного лечения. Из 100 пациенток в наше исследование были включены 60, так как 40 женщин проживали в отдаленных районах, сменили место жительства или отказались участвовать в исследовании по личным причинам. Полученная выборка статистически не отличалась от генеральной совокупности ни по одному из анализируемых параметров (по возрасту, сопутствующей соматической и гинекологической патологии, акушерскому анамнезу, размерам матки, количеству удаленных во время операции узлов и т.д.).

Полученные результаты оценивали при помощи критерия Макнимана для связанных выборок. Данный критерий позволяет наиболее точно определить влияние того или иного факта (в нашем случае – выполнение консервативной миомэктомии) на динамику номинального признака в одной и той же выборке «до» и «после» его проведения.

Становление регулярного менструального цикла у 93,3% оперированных женщин произошло в течение первых 3 мес. Однако нам было трудно оценить влияние миомэктомии на этот процесс, поскольку с целью реабилитационной терапии 93,3% пациенток принимали различные гормональные препараты. Комбинированные оральные контрацептивы использовали 43,3% женщин, 46,7% были назначены гестагены: 16,7% по 10 мг с 5-го по 25-й день менструального цикла, а остальным 30% – только во 2-ю фазу (с 16-го по 25-й день). Длительность приема колебалась от 3 мес до 1 года. Несмотря на то что до проведения миомэктомии 46,7% пациенток также эпизодически употребляли гормональные препараты, характер менструального цикла в послеоперационный период мы оценивали спустя не менее 3 мес после последнего приема данных лекарственных средств. Анализ характера менструального цикла показал, что после миомэктомии достоверно снизилось количество теряемой во время менструации крови, а также длительность кровотечений. Сохранившиеся после операции обильные менструации у 90% пациенток отмечались с периода менархе. И только 10% пациенток через 6–8 мес после миомэктомии отметили некоторое увеличение кровопотери во время менструации. При дальнейшем обследовании у них был выявлен рецидив лейомиомы матки с подслизистым расположением узла. Гораздо меньшее количество пациенток принимали в это время анальгетики. Несмотря на то что средняя продолжительность менструального цикла и длительность менструаций остались практически прежними, несколько уменьшилась их вариация.

При опросе 83,3% женщин субъективно отметили нормализацию менструального цикла, почти у всех пациенток он стал таким, каким был до появления миомы матки. Все это положительно сказалось на самочувствии, работоспособности и качестве жизни пациенток.

Полученные результаты свидетельствуют, что после проведения консервативной миомэктомии снизилось количество предъявляемых жалоб. Достоверно меньше стали беспокоить боль в нижних отделах живота, обильные менструации. Наиболее часто болевой синдром в послеоперационный период был связан с наличием спаечного процесса в брюшной полости и эндометриоза различной локализации, который был диагностирован еще во время миомэктомии.

Ни у одной пациентки за наблюдаемый период не выявлено расстройств мочеиспускания, связанных с наличием миомы.

В течение первого года после операции на фоне приема гормональной терапии у некоторых пациенток отмечались межменструальные кровянистые выделения из половых путей. Спустя год метроррагии отмечали только 6,7% жен-

щин. При обследовании у них был выявлен гиперпластический процесс эндометрия, что послужило причиной проведения гистероскопии.

ВЫВОДЫ

Как показали результаты проведенных исследований, консервативная миомэктомия является одним из наиболее приемлемых вариантов оперативного лечения лейомиомы матки у женщин репродуктивного возраста, особенно до 40 лет. Полученные результаты позволяют отметить позитивное влияние перенесенной операции на восстановление нарушенной менструальной функции, особенно при адекватно подобранной реабилитационной терапии.

Особливості менструальної функції після консервативної міомектомії М.Л. Куземенська

Консервативна міомектомія є одним з найбільш прийнятних варіантів оперативного лікування лейомиоми матки в жінок репродуктивного віку, особливо до 40 років. Отримані результати дозволяють відзначити позитивний вплив перенесеної операції на відновлення порушеної менструальної функції, особливо в разі адекватно підбраної реабілітаційної терапії.

Ключові слова: консервативна міомектомія, менструальна функція.

Features menstrual functions after conservative myomectomy M. L. Kuzemensky

Results of the spent researches testify, that conservative myomectomy is one of the most comprehensible variants of operative treatment leiomyoma of uterus at women of reproductive age, especially till 40 years. The received results allow to note positive influence of the transferred operation on restoration broken menstrual functions, especially at adequately picked up rehabilitation therapy.

Key words: conservative myomectomy, menstrual function.

ЛИТЕРАТУРА

1. Густоварова Т.А., Иванян А.Н., Доросевич А.Е. Клинико-морфологические параллели состояния рубца на матке после консервативной миомэктомии. // Вестник Смоленской медицинской академии. – Смоленск, 2007. – № 4. – С. 26–28
2. Коржув С.И., Иванян А.Н., Густоварова Т.А. Миомэктомия как метод сохранения и восстановления репродуктивной функции женщин // Вестник Смоленской медицинской академии. – Смоленск, 2006. – № 4. – С. 136–138.
3. Кулаков В.И., Адамян Л.В., Мынбаев О.А. Оперативная гинекология – хирургические энергии: Руководство. – М.: Медицина, 2000. – 860 с.
4. Руководство по эндокринологической гинекологии / Под ред. Е.М. Вихляевой. – М.: МИА, 2007. – С. 487–570.
5. Хирш Х.А., Кезер О., Икле Ф.А. Оперативная гинекология / Пер. с англ. – М.: ГЭОТАР, 2006: 649 с.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

В РАЗВИВАЮЩИХСЯ СТРАНАХ УРОВЕНЬ СМЕРТНОСТИ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН НЕ ИЗМЕНИЛСЯ ЗА СТО ЛЕТ

В развивающихся странах риск смерти у беременных женщин остался таким же, как и сто лет назад, сообщает ВВС.

Ученые в Международный женский день призвали правительства развивающихся стран создать лучшие условия для женщин во время беременности и родов, чтобы сократить случаи смерти среди них. На данное время смертность среди беременных женщин в развивающихся странах составляет 450 на 100 тыс.

Сто лет назад в Шотландии и Ирландии смертность была 572 и 531 женщин соответственно. Сейчас этот показатель достиг 14 во всем Соединенном Королевстве (в отличие от развивающихся стран). Сравнительные данные были приурочены к сотому Международному женскому дню, сообщили ученые.

Наиболее высокие показатели смертности женщин во время беременности и родов наблюдаются в стра-

нах Африки. В Гане на сегодняшний день уровень смертности беременных женщин составляет 560, в то время как в Чаде - 1500. Эти показатели очень тревожные, необходимо улучшение условий для вынашивания и родов у женщин. Социальная незащищенность - наиболее важный фактор, влияющий на эти показатели, подчеркивают специалисты.

<http://www.medicinform.net/>

Опыт применения препарата Полимик у пациенток с воспалительными заболеваниями половых органов неспецифической этиологии

Н.В. Процько

Киевская узловая больница № 1 станции Дарница

Представлены результаты применения препарата Полимик компании «Кусум Хелтхкер ПВТ. ЛТД», обладающего комплексным противовоспалительным действием. Этот комбинированный препарат содержит 200 мг офлоксацина и 500 мг орнидазола в каждой таблетке. Терапевтическая эффективность препарата подтверждена исчезновением клинических проявлений воспаления в исследуемой группе женщин.

Ключевые слова: Полимик, воспалительные заболевания половых органов.

Воспалительные заболевания половой системы являются одной из самых распространенных причин обращения женщин к гинекологу. Пациентки с воспалительными заболеваниями составляют 60–65% всех гинекологических больных. Воспалительные заболевания являются самой частой причиной негормонального бесплодия, эктопических беременностей, невынашивания, болезней и пороков развития плода и как следствие – большого числа оперативных вмешательств [1].

Очевидно, что раннее адекватное лечение воспалительных заболеваний способно предотвратить развитие множества тяжелых последствий для организма женщины. Современная тенденция терапии различных заболеваний провозглашает принцип «необходимости и достаточности» в отношении выбора лекарственных препаратов. Известно, что не всегда возможно использовать в схеме лечения один препарат, иногда их количество доходит до десяти. С повышением количества одновременно принимаемых препаратов прогнозировать их эффект становится все труднее, а подчас и вовсе невозможно. В этой связи особый интерес представляют комбинированные антибактериальные препараты, которые наиболее полно перекрывают весь спектр возбудителей воспалительных заболеваний женских половых органов, реализуя при этом принцип необходимости и достаточности, и дают возможность избежать полипрагмазии при обеспечении максимальной эффективности. Одним из таких препаратов является Полимик компании «Кусум Хелтхкер ПВТ. ЛТД». Каждая таблетка Полимика содержит 200 мг офлоксацина и 500 мг орнидазола. Такая комбинация является эффективной и рациональной, с широчайшим спектром действия (грамнегативные и грампозитивные аэробные и анаэробные бактерии, внутриклеточные бактерии и простейшие).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Комплексное клинико-лабораторное и инструментальное обследование проведено 20 женщинам в возрасте от 18 до 45 лет с воспалительными заболеваниями половых органов.

У 17 пациенток установлен диагноз: обострение хронического двухстороннего аднексита с выраженным болевым синдромом, из них в 2 случаях – в сочетании с двух- и односторонним гидросальпинксом; во всех случа-

ях выявлены разной степени выраженности явления острого неспецифического кольпита.

В 3 случаях явления воспаления были отмечены лишь в области вульвы и вагины (острый вульвовагинит) с выраженной клинической картиной, значительным болевым синдромом и отеком.

Всем пациенткам было проведено ПЦР-исследование на наличие хламидиоза, уреоплазмоза, микоплазмоза, ВПЧ 16-го и 18-го типа – результаты отрицательные.

Во всех случаях при микроскопии мазков наблюдался выраженный лейкоцитоз (более 50 лейкоцитов в поле зрения). Изменения в анализах крови были отмечены лишь у 3 пациенток с вульвовагинитом (повышение СОЭ до 40 мм/ч, лейкоцитоз).

При проведении УЗИ органов малого таза увеличение размеров и изменение эхогенности яичников наблюдались у 10 женщин, у 3 пациенток – жидкость в заднем своде. У 1 пациентки выявлен левосторонний гидросальпинкс (впервые), еще у 1 пациентки – двухсторонний гидросальпинкс (наблюдается последние 3 года, не поддается консервативному лечению).

Всем пациенткам Полимик был назначен по схеме: 1 таблетка 2 раза в день после еды на протяжении 10 дней.

Полимик был назначен в сочетании с эубиотиками, нестероидными противовоспалительными препаратами, десенсебилизирующими средствами, местным лечением.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После проведенного лечения клиническое выздоровление наблюдалось у всех пациенток. Проведенный УЗ-скрининг не выявил никаких признаков воспаления у 19 пациенток. У 1 женщины (28 лет) сохранился двухсторонний гидросальпинкс (УЗИ без динамики). Данная пациентка направлена на хирургическое лечение.

Результаты контрольных анализов крови не выявили никаких патологических изменений ни у одной пациентки.

Контрольная микроскопия мазков – без патологии.

При применении препарата Полимик наблюдались следующие побочные явления: у 8 (40%) пациенток – незначительная тошнота, у 2 (10%) – горечь во рту и вздутие живота, 1 (5%) пациентка отмечала незначительное головокружение в первые 3 дня приема.

Все побочные явления были успешно купированы применением симптоматических средств.

ВЫВОДЫ

Полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности препарата Полимик при лечении воспалительных заболеваний женских половых органов. Комбинация офлоксацина с орнидазолом наиболее полно охватывает весь спектр возбудителей, чаще всего вызывающих воспалительные заболевания органов мочеполовой сферы.

Особо стоит отметить соотношение цена–эффективность. При минимальных материальных затратах удалось получить высокий клинический эффект.

Досвід застосування препарату Полімік у пацієнток із запальними захворюваннями статевих органів неспецифічної етіології
Н.В. Процько

Представлено результати застосування препарату Полімік компанії «Кусум Хелтхкер ПВТ.ЛТД», що володіє комплексною протизапальною дією. Цей комбінований препарат містить 200 мг офлоксацину і 500 мг орнідазолу в кожній таблетці.

Терапевтична ефективність препарату підтверджена зникненням клінічних проявів запалення в досліджуваній групі жінок.
Ключові слова: Полімік, запальні захворювання статевих органів.

Experience of Polymic application at patients with inflammatory diseases of genital organs of nonspecific etiology

N.V. Protsko

It is shown the results of Polymic application produced by "Kusum Helthcare PVT. LTD" company, possessing complex anti-inflammatory action. In one tablet of this combined preparation are ofloxacin 200 mg and ornidazole 500 mg. Therapeutic efficiency of preparation is confirmed by disappearance of clinical displays of an inflammation in investigated group of women.

Key words: Polymic, inflammatory diseases of genital organs.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тихомиров А.Л., Юдаев В.Н., Лубнин Д.М. Современный алгоритм терапии воспалительных заболеваний половой системы // РМЖ. – 2003. – Т. 11, № 1. – 2003. – С. 49–55.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ДИЕТА ИЗ ОВОЩЕЙ, ФРУКТОВ И СОИ СНИЖАЕТ РИСК РАЗВИТИЯ РАКА ГРУДИ

Диета из овощей, фруктов и сои может снизить риск развития рака груди на 30%. Открытие сделано сотрудниками Университета Колорадо (США) по результатам обследования 34 тысяч жительниц Сингапура.

Ученые проанализировали данные о 63 257 мужчинах и женщинах, собранные в период с 1993 по 1995 год и касающиеся питания, веса, образования, курения, физической активности и приема гормональных препаратов. По результатам анализа были выделены два типа питания: диета, изобилующая мясом, крахмалом и насыщенными жирами, и диета, состоящая из овощей, фруктов и соевых продуктов.

Из испытуемых были отобраны 34 028 женщин 45-

74 лет, не болеющих раком груди. Все они в основном были худыми, часто выполняли физические упражнения, находились в постклимактерическом периоде, мало курили и проходили гормонозаместительную терапию.

К концу 2005 года, то есть через 10 лет после первоначального опроса, у 629 участниц был диагностирован рак молочной железы. Любопытно, что чем больше женщина потребляла овощей, фруктов и сои, тем меньше была вероятность увидеть ее среди онкобольных. При этом ученые не обнаружили связи между потреблением мяса, крахмала и насыщенных жиров и ростом риска развития рака. Но это вовсе не означает, что

можно безбоязненно налегать на жирные мясные продукты, поскольку большую роль тут играет способ приготовления мяса. Так, обжаренное в раскаленном масле мясо не содержит большого количества гетероциклических амидов, которые образуются во время обработки при высокой температуре. Исследователи идентифицировали 17 видов гетероциклических амидов, которые могут быть связаны с увеличением риска развития рака. В мясе, прожаренном на углях, таких канцерогенных соединений гораздо больше, чем в приготовленном во фритюре. одготовлено по материалам Рейтер.

science.compulenta.ru

Роль препаратов имидазолового ряда в лечении кандидозного вульвовагинита у женщин с невынашиванием беременности

С.П. Писарева

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

Из основных противогрибковых средств полиенового, триазолового и имидазолового ряда подчеркивается роль последних, особенно современного препарата местного действия Микогала (омоконазола нитрата – «Тева», Венгрия). Препараты местного фунгицидного действия приобретают особое значение при лечении кандидозного вульвовагинита (КВ) во время беременности, когда системные антимикотические противогрибковые препараты не показаны, а опасность развития акушерской патологии и внутриутробного инфицирования плода и новорожденного высока. В работе приведены результаты применения Микогала у беременных с невынашиванием и показано, что препарат способствует улучшению клинического статуса (ослаблению симптомов угрожающего прерывания беременности, в некоторых случаях – их исчезновению), быстро купирует симптомы КВ (эффективность – 86–96%). Подчеркивается более высокая эффективность и безопасность применения омоконазола при лечении КВ у беременных по сравнению с клотримазолом и необходимость более широкого внедрения омоконазола в акушерскую практику.

Ключевые слова: беременность, невынашивание, кандидозный вульвовагинит, лечение, имидазолы, омоконазол, Микогала.

В последние годы наряду с ростом частоты инфекционных заболеваний женской половой сферы увеличилось число разнообразных изменений микробиологической системы, в частности во влагалище, которые рассматривают как один из интегральных показателей реактивности организма. Изменение состава микрофлоры влагалища и нарушение взаимоотношения разных видов микроорганизмов способствуют возникновению дисбиотических состояний, в частности вагиноза или вагинита.

Среди различных возбудителей вульвовагинита особое место занимают грибы рода *Candida*. Кандидозный вульвовагинит (КВ) составляет, по данным разных авторов, 30–40% в структуре инфекционных вульвовагинитов [4, 10, 15, 20], однако этот показатель занижен, поскольку довольно высокий процент самолечения без обращения к врачу [5, 22].

Согласно данным литературы [18, 23], факторами предрасполагающими к развитию КВ, являются ожирение, использование гигиенических прокладок, нарушение правил гигиены, синтетическая облегающая одежда, жаркий климат.

Основными факторами риска развития КВ, как указывают Т.Ф. Татарчук и Л.В. Калугина [16], ссылаясь на данные литературы [19, 22], являются:

- длительный и/или бессистемный прием антибиотиков;
- иммунодефицит (тяжелые инфекционные заболевания, травмы, операции);
- хронические заболевания пищеварительного тракта;
- эндокринные заболевания (сахарный диабет, гипотиреоз);
- применение цитостатиков;
- лучевая терапия;

- аллергические заболевания;
- хронические воспалительные заболевания гениталий;
- дисфункция яичников;
- применение кортикостероидов;
- использование оральных контрацептивных препаратов (особенно с высоким содержанием эстрогенов).

К факторам, вызывающим развитие КВ, относят также беременность [1, 3]. Высокая частота возникновения КВ во время беременности обусловлена:

- изменением гормонального баланса во время беременности, в частности, повышением уровня эстрогенов в организме;
- накоплением гликогена в эпителиальных клетках влагалища в связи с увеличением количества эстрогенов. Выявлено, что эстрогены подавляют функции НК-клеток и нейтрофильных гранулоцитов. Эстрогены и прогестерон повышают avidность вагинального эпителия к *Candida spp.* Более того, сами клетки дрожжей имеют рецепторы, распознающие половые гормоны;
- иммуносупрессорным действием высокого уровня прогестерона и присутствием при беременности в сыворотке крови иммуносупрессорного фактора, связанного с $\alpha 2$ -глобулином [7, 11].

Возникновение КВ на фоне беременности приводит к таким осложнениям, как самопроизвольный выкидыш, преждевременные роды, преждевременное излитие околоплодных вод, хориоамнионит, внутриутробное инфицирование плода [4, 8].

Обобщение данных о КВ, изложенных в последние годы в журнале «Здоровье женщины», позволило привести некоторые теоретические и практические обоснования и рекомендации специалистов, работающих в этом направлении.

Различают 3 клинические формы генитального кандидоза:

- кандидозоносительство;
- острый урогенитальный кандидоз (истинный и в сочетании с бактериальным вагинозом);
- хронический (рецидивирующий) урогенитальный кандидоз.

Для кандидозоносительства характерно отсутствие выраженной клинической картины заболевания. Однако при микробиологическом исследовании в отделяемом из влагалища обнаруживают небольшое количество почкующихся форм дрожжеподобных грибов при отсутствии в большинстве случаев псевдомицелия.

Кандидозоносительство в определенных условиях может переходить в клинически выраженную форму. Кроме того, при такой форме нельзя исключить возможность передачи дрожжеподобных грибов от матери к плоду.

Как отмечалось, дифференцируют:

- истинный кандидоз – грибы выступают в роли моно-возбудителя, вызывая клинически выраженную картину КВ. При этом в вагинальном микроценозе в высоком титре присутствуют и грибы *Candida* ($>10^4$ КОЕ/мл), и лактобациллы ($>10^6$ КОЕ/мл) при

отсутствии диагностически значимых титров каких-либо других условно-патогенных микроорганизмов;

- сочетание КВ и бактериального вагиноза – дрожжеподобные грибы участвуют в полимикробных ассоциациях как возбудители заболевания. В этих случаях дрожжеподобные грибы (чаще в высоком титре) обнаруживаются на фоне массивного количества ($>10^9$ КОЕ/мл) облигатно анаэробных бактерий и гарднерелл при резком снижении уровня лактобацилл или их отсутствии.

В настоящее время большое внимание уделяется рецидивирующим формам КВ [5].

Для лечения КВ используют антимикотические средства полиенового, имидазольного, триазольного ряда.

Выбор лекарственного средства зависит от тяжести заболевания, наличия микст-инфекции, сопутствующей патологии.

Несмотря на значительное число публикаций о результатах терапии КВ различными фармакологическими препаратами, отсутствуют четкие алгоритмы по его рациональному лечению и предупреждению развития кандидоза у новорожденных.

В лечении КВ целесообразно использование только интравагинальных препаратов, выбор которых зависит от срока беременности. Полиены могут быть назначены с I триместра беременности, препараты из группы триазолов следует применять во II и III триместрах [20].

Целью исследования явилась оценка клинической эффективности препарата Микогал в лечении КВ у беременных, страдающих невынашиванием.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего обследованы 80 беременных с угрозой прерывания беременности при наличии КВ.

Исследования проводились в отделении акушерской патологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины», где женщины проходили лечение угрозы прерывания беременности. Все они получали терапию, направленную на сохранение беременности.

Пациентки распределены на две группы в зависимости от метода лечения КВ:

1-я группа – 50 беременных, которым в комплекс лечения включали препарат Микогал (омоконазола нитрат – «Тева», Венгрия);

2-я группа – 30 беременных, которым лечение КВ проводили препаратом клотримазол.

Группы репрезентативны по возрасту, данным анамнеза, социальному статусу. В исследование не включены женщины с ВИЧ, сифилисом (госпитализированы в специальные учреждения), гонореей, трихомониазом, хламидиозом, уреоплазмозом, микоплазмозом.

Средний возраст обследованных составил $30,2 \pm 4,1$ года. Первородящих из них в 1-й группе 8 (10%), во 2-й – 6 (20%), у всех была угроза прерывания беременности. У остальных 66 в анамнезе от 1 до 7 самопроизвольных аборт или преждевременных родов (соответственно 84 и 80% по группам).

Жалобы беременных были разнообразны: зуд и жжение в области наружных гениталий почти у всех обследованных, выделения из влагалища от умеренных до обильных, в 1/3 случаев дизурические явления.

Микогал назначали по 1 свечке (150 мг) на ночь интравагинально в течение 6 дней.

Препарат обладает фунгистической и фунгицидной активностью в отношении основных грибковых патогенов, вызывающих заболевания кожи и слизистых оболочек человека, а также антибактериальным действием на некоторые виды грамположительных микроорганизмов. Омоканозол, входящий в состав Микогала, подавляет биосинтез эргостерола клеточной мембраны гриба, вызывая ее дезорганизацию, нарушение поступления питательных веществ, некроз клетки гриба.

Клотримазол применяли в свечах по 100 мг на ночь 10 дней (согласно инструкции).

Клинико-лабораторные обследование включало бактериологическое и бактериоскопическое исследование влагалищных выделений до и через 4–5 дней после лечения.

Клиническую эффективность лечения оценивали как излечение при исчезновении клинических симптомов заболевания и отрицательных результатах лабораторных исследований; улучшение – при уменьшении субъективных и объективных признаков заболевания; лечение без эффекта – при сохранении клинических симптомов или выявлении грибов во влагалищном содержимом.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали результаты микробиологических исследований, степень обсеменения влагалища была выше критического уровня (10^5 КОЕ/мл). При этом наряду с грибами у половины обследованных выделялась сапрофитная микрофлора, у 30% – условно-патогенная.

После применения Микогала клинические показатели заметно улучшились: у большинства женщин (92%) исчезли жалобы, и только у 4 (8%) сохранялось ощущение дискомфорта. Условно-патогенная микрофлора высевалась лишь в 6% случаев. Побочных эффектов не выявлено ни в одном случае.

У 45 женщин отмечено улучшение течения беременности. Так, исчезли симптомы угрозы прерывания беременности у 10 (20%) женщин, у остальных 80% они стали менее интенсивными.

У беременных 2-й группы также отмечено улучшение клинического статуса после лечения. Однако 16,7% жаловались на местный дискомфорт, у 6,7% женщин появились диспепсические явления, у 3,3% – кожный зуд. Условно-патогенная микрофлора высевалась у 5 (16,7%). Симптомы угрожающего прерывания беременности у большинства уменьшились.

Самопроизвольных прерываний беременности не было ни в одной группе.

Учитывая, что наличие КВ у женщин обеих групп сочеталось с иммунодефицитным состоянием, которое характеризовалось снижением Т-лимфоцитов (CD3+), Т-клеток с хелперной активностью (CD4+), повышением субпопуляций с супрессорной активностью (CD8+) ($p < 0,05$), это обусловило снижение иммунорегуляторного индекса (Тх/Тс) ($p < 0,05$), а также уменьшение количества В-лимфоцитов (CD22+) ($p < 0,05$); за счет нарушения кооперативного взаимодействия субпопуляций Т-хелперов и В-лимфоцитов уменьшено количество IgG и IgA ($p < 0,05$).

Со стороны местного звена иммунитета отмечено достоверное снижение уровня sIg A в слизи канала шейки матки по сравнению со здоровыми женщинами ($p < 0,05$), что является ключевым моментом в нарушении защитных механизмов слизистой оболочки от грибов *Candida* [13].

Авторами показано, что применение Микогала способствует улучшению показателей иммунного статуса, что также оказывает положительное влияние на мать и на плод.

Сравнительное исследование вышеуказанных препаратов в ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины» при лечении КВ у беременных с угрозой невынашивания беременности дало аналогичные результаты [10, 11].

ВЫВОДЫ

Препарат имидазолового ряда Микогал (омоконазол) несомненно заслуживает самого широкого внедрения в акушерско-гинекологическую практику для лечения КВ, профилактики акушерских и гинекологических осложнений, профилактики инфицирования плода и новорожденных.

Роль препаратов имидазолового ряда в лечении кандидозного вульвовагинита у женщин с невыношенными беременностями
С.П. Писарева

З основных противогрибковых средств полиенового, триазолового та имидазолового ряду підкреслюється роль останніх, особливо сучасного препарату локальної дії Микогалу (омоконазолу нітрату – «Тева», Угорщина). Препарати локальної фунгіцидної дії набувають особливого значення в лікуванні кандидозного вульвовагиніту (КВ) під час вагітності, коли системні антимікотичні противірогові препарати не показані, а небезпека розвитку акушерської патології та внутрішньоутробного інфікування плода та новонародженого висока. У роботі наведені результати застосування Микогалу у вагітних із невыношенням і показано, що препарат сприяє покращанню клінічного статусу (ослабленню симптомів загрози переривання вагітності, у деяких випадках – їх зникнення), швидко купірує симптоми КВ (ефективність – 86–96%). Підкреслюється більш висока ефективність і безпека застосування омоконазолу в лікуванні КВ у вагітних порівняно з клотримазолом і необхідність більш широкого впровадження омоконазолу в акушерську практику.

Ключові слова: вагітність, невыношення, кандидозний вульвовагініт, лікування, имидазол, омоконазол, Микогал.

Role of preparations of imidasole number in the treatment of candidal vulvovaginitis at women with miscarriage pregnancy
S.P. Pisareva

From the main antimycotic agents of polyolefinic, triazole and imidasole number is underlined the role of the last, especially modern preparation of local action Micogal (omiconazole nitrate - "Teva", Hungary). Preparations of local fungicidal actions take on special significance at treatment of candidal vulvovaginitis (CV) during pregnancy when the systemic antimycotic antifungal agents are not shown, and danger of development of obstetrics pathologies and pre-natal contamination of fetus and newborn is high. In work the results of Micogal application at pregnant women with miscarriage are resulted and is shown that the preparation promotes improvement of the clinical status (diminution of symptoms of threatened miscarriage, in certain cases - to their disappearance), quickly stops the symptoms of CV (efficiency - 86-96 %). Higher efficiency and safety of application omiconazole is underlined at treatment of CV at pregnant women in comparison with clotrimazole and necessity of wider introduction of omiconazole to the obstetrics practice.

Key words: pregnancy, miscarriage, candidal vulvovaginitis, treatment, imidazoles, omiconazole, Micogal.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авдеева Л.В., Шапіро А.В., Рибалко С.Л. Нагляд і контроль за резистентністю до антибіотиків мікроор-

ганізмів, ізольованих від імунокомпетентних хворих // *Лабор. діагностика.* – 2000. – № 1. – С. 25–30.

2. Аинирская А.С. Бактериальный вагиноз // *Акушерство и гинекология.* – 1995. – № 6. – С. 3–5.

3. Використання консервативної ксенотканни при лікуванні невиношування вагітності жінок, які зазнали радіаційного впливу / Л.В. Діденко, А.Г. Коломійцеві, С.В. Гунькою, Т.М. Радіш // *Медико-соц. пробл. семі.* – 1997. – Т. 2, № 1. – С. 19–21.

4. Воропаева С.Д. Микрофлора женских половых путей и ее чувствительность к антибактериальным препаратам // *Антибиотики и химиотерапия.* – 1999. – № 3. – С. 42–45.

5. Грищенко О.В., Шевченко О.И., Сторчак А.В., Дудко Л.В. Современные подходы к лечению хронического рецидивирующего вульвовагинального кандидоза // *Репродуктивное здоровье женщины.* – 2008. – № 1 (35). – С. 123–128.

6. Елинов Н.П. Candida species и кандидемии. Состояние проблемы // *Вестн. дерматол. и венерол.* – 2006. – № 4. – С. 88–73.

7. Инфекции в акушерстве и гинекологии / Под ред. О.В. Макарова, В.А. Алешкина, Т.Н. Савченко. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – С. 177–189.

8. Кантин О.М., Корсунская И.М., Сюч Н.И. Принципы лечения вульвовагинального кандидоза во время беременности и профилактики инфицирования кандидозом новорожденных // *Акушерство и гинекология.* – 2007. – № 5. – С. 93–95.

9. Писарева С.П. Роль препаратов имидазолового ряда в лечении кандидозного вульвовагинита // *Здоровье женщины.* – 2009. – № 10 (46). – С. 79–81.

10. Писарева С.П. Применение препарата Микогал для лечения вульвовагинитов у беременных // *Здоровья України.* – 2004. – № 105.

11. Писарева С.П. Опыт применения препарата Микогал при лечении вагинального кандидоза у беременных с угрозой невынашивания плода // *Здоровье женщины.* – 2008. – № 1 (33). – С. 39–43.

12. Прилепская В.Н. Клиника, диагностика и лечение вульвовагинального кандидоза (клиническая лекция) // *Гинекология.* – 2001. – Т. 3, № 6. – С. 1–10.

13. Прилуцкая А.Б., Бычкова Н.Г., Цапенко Т.В. Принципы лечения больных с острой формой кандидозного вульвовагинита в современных условиях // *Здоровье женщины.* – 2010. – № 1 (47). – С. 206–209.

14. Прилуцкая А.Б., Цапенко Т.В. Применение препарата Микогал с локальным фунгицидным действием в акушерской практике // *Здоровье женщины.* – 2009. – № 9 (45). – С. 208–209.

15. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Современные подходы к диагностике и лечению вульвовагинального кандидоза // *latug web.ru. научная сеть* – С. 1–4.

16. Татарчук Т.Ф., Калугина Л.В. Актуальные вопросы лечения вульвовагинального кандидоза // *Здоровье женщины.* – 2009. – № 2 (38). – С. 17–22.

17. Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П. Эндокринная гинекология (клинические очерки). – К.: Заповіт, 2003. – С. 111–147.

18. Товстановская В.А., Ус И.В. Опыт применения препарата Микогал при кандидозном вульвовагините у беременных // *Здоровье женщины.* – 2009. – № 3 (39). – С. 37–38.

19. Farage M.A., Stadler A. Risk factors for recurrent vulvovaginal candidiasis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2005. – P. 981–982.

20. Garsia-Tamago J., Castillo G., Martinez A.J. Human genital candidosis. Histochemistry, scanning and transmission electron microscopy // *Acta Cytol.* – 1982. – Vol. 26. – P. 7–10.

21. King C.T., Roggers P.O., Cleary J.D., Charman S.W. Antifungal therapy during pregnancy // *Clin. Infect. Dis.* – 1998. – Vol. 27. – P. 51–60.

22. Marrazzo J. Vulvovaginal candidiasis // *Br. J. Med.* – 2003. – V. 326. – P. 993–994.

23. Mendling W., Seebacher C. Guideline vulvovaginal candidosis: Guideline of German Dermatological Society, the German-Speaking Mycological Society and the Working Group for Infections and Infectimmunology of the German Society for Gynecology and Obstetrics // *Mycoses.* – 2003. – № 46. – P. 365–369.

Миконазола нитрат омиконозола® Микогал®



Р.п. № UA/3175/01/01, № UA/3175/01/02 Наказ МОЗ №230 від 25.05.2005; № UA/3175/02/01 Наказ МОЗ №758 від 16.11.2006.

- ✓ Лечение всех форм вульвовагинального кандидоза
- ✓ Низкая минимальная ингибирующая концентрация
- ✓ Длительное сохранение антимикотической активности

TEVA

Досвід лікування неспецифічного бактеріального вагініту

В. О. Бенюк, Т. Р. Никонюк

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Результати проведених досліджень дозволяють зробити висновок, що застосування препарату КларитроСандоз має виражений терапевтичний ефект у разі лікування неспецифічного бактеріального вагініту. У практичному відношенні препарат є досить зручним у використанні, добре переноситься хворими, не викликає алергійних реакцій, що дозволяє рекомендувати його для широкого застосування при лікуванні неспецифічного бактеріального вагініту.

Ключові слова: неспецифічний бактеріальний вагініт, мікст-інфекція, запальні захворювання геніталій, лікування.

Бактеріальні вагінальні інфекції на сучасному етапі посідають провідне місце в структурі гінекологічної захворюваності, частота яких коливається від 30 до 80% у різних популяціях, але максимально поширена серед жінок репродуктивного віку [6]. Високий рівень даної патології зумовлений значною зміною етіологічної структури запальних процесів з переважанням мікст-форм, дисгормональними та імунними порушеннями, несприятливим впливом екологічної ситуації, а також зростанням соматичної захворюваності, що визначає соціальну та економічну актуальність даної проблеми [3, 4, 10]. Найбільш часто із бактеріальних інфекційних захворювань жіночої статеві сфери спостерігається бактеріальний вагініт (БВ) неспецифічної етіології (до 84%) [6].

У геніталіях здорових жінок виявляються всі види збудників, які потенційно можуть викликати розвиток запальних захворювань. Порушення будь-якого ланцюга вагінальної екосистеми призводить до значного зростання умовно-патогенної та патогенної мікрофлори, зміни співвідношення аеробів та анаеробів, що спричинює розвиток бактеріального вагінозу [2]. Бактеріальний вагіноз – захворювання, яке має полімікробну етіологію і не супроводжується ознаками запалення, але призводить до дисбіозу вагінального біотопу з характерним симптомокомплексом. Крім мікроорганізмів, асоційованих з бактеріальним вагінозом (*Prevotella spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis* та ін.), виявляється велика кількість мікроорганізмів, які продукують субстанції з високою цитотоксичною активністю і можуть пошкоджувати епітеліальні клітини, викликаючи їх десквамацію і відторгнення, що зумовлює розвиток вагініту й висхідного інфікування [1, 8].

Сучасний рівень клінічної мікробіології дозволяє розширити уявлення про стан мікробіоценозу статевих шляхів жінки і довести, що це – чітко організована, стабільна, саморегульована система, яка базується на принципах взаємодії і контролю мікробних груп різноспрямованої біологічної дії (сапрофітів і патогенів). Проте на сьогодні визначено чинники, за наявності яких нормальна вагінальна мікрофлора може набувати патогенних властивостей і спричинювати розвиток гострого або хронічного запалення вульви, шийки матки, а саме: неконтрольоване або нераціональне застосування антибіотиків; широке використання засобів гормональної корекції без урахування вихідного стану функції репродуктивної системи; непорядковані статеві стосунки; зростання частоти трансмісивного інфікування; поширення

обмінних захворювань з переважним ураженням органів травного тракту; хронічні запальні процеси органів сечостатевої системи. У свою чергу, БВ значно підвищує ризик розвитку ускладнень вагітності та пологів (невиношування і недоношування, передчасне вилиття навколоплодових вод, хоріоаміоніт), інфікування плода і новонародженого. У післяпологовий період БВ може спричинювати розвиток метроендометриту, перитоніту, септичних ускладнень [5]. В останні роки з'явилися стерті та атипівні форми захворювання, а також хронічні, рецидивуючі, резистентні до терапії, яка використовується. Це зумовлює пошук нових ліків і схем терапії, які б впливали на етіологічний фактор, зменшували дію патогенних мікроорганізмів, підвищували специфічну та неспецифічну імунологічну резистентність організму [5, 6].

Основними принципами терапії неспецифічного БВ вважаються:

- точна діагностика збудника в разі обстеження статевих партнерів;
- проведення одночасної терапії статевих партнерів;
- поєднання загального і місцевого методів терапії;
- усунення факторів, що підтримують рецидивний характер захворювання (гіповітаміноз, зниження гормональної активності яєчників, загострення хронічних екстрагенітальних захворювань);
- відновлення нормальної піхвової мікрофлори [9].

Для діагностики БВ важливе значення мають бактеріоскопія піхвового вмісту, а також бактеріологічне дослідження з ідентифікацією збудника й антибіотикограмою. Проблема лікування БВ на сьогодні залишається остаточно не вирішеною, що вимагає пошуку нових терапевтичних напрямків і методів, зокрема щодо застосування раціональної антибіотикотерапії [1, 8, 9].

Метою нашого дослідження була оцінка клінічної ефективності терапії БВ неспецифічної етіології із застосуванням антибактеріального препарату групи макролідів КларитроСандоз (виробництва «Sandoz»).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведене клінічне дослідження 35 жінок, хворих на бактеріальний неспецифічний вагініт. Верифікацію діагнозу здійснювали на підставі анамнезу, клінічних даних і результатів комплексного лабораторного дослідження.

Для виконання поставленої мети необхідно було вирішити наступні завдання:

1) оцінити клінічну ефективність препарату КларитроСандоз при лікуванні бактеріального неспецифічного вагініту;

2) оцінити переносимість і безпечність препарату на підставі даних клінічного та лабораторного досліджень.

Пацієнткам з неспецифічним БВ призначали КларитроСандоз (виробництва «Sandoz») – діюча речовина кларитроміцин – антибактеріальний препарат групи макролідів для системного застосування, з високою активністю щодо внутрішньоклітинних збудників, а також широкого спектра грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів. Препарат призначали за схемою: у таблетках, вкритих оболонкою, по 500 мг на добу під час їди per os протягом 7 діб.

Слід зазначити, що кларитроміцин є напівсинтетичним макролідним антибіотиком, похідним еритроміцину. Кларитроміцин зв'язується з 50S-субодиницею рибосом бактерій, що пригнічує синтез клітинних білків та гальмує життєдіяльність бактерій. Крім бактеріостатичної дії, притаманної для антибіотиків групи макролідів, він здійснює виражений бактерицидний вплив. За спектром антимікробної активності кларитроміцин відповідає еритроміцину, але, крім того, він впливає на атипові мікобактерії. До кларитроміцину чутливі грампозитивні бактерії (стрептококи і стафілококи, *Listeria monocytogenes*, *Corynebacterium spp.*), грамнегативні бактерії (*Haemophilus influenzae*, *H. parainfluenzae*, *H. ducreyi*, *Moraxella catarrhalis*, *Bordetella pertussis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *Borrelia burgdorferi*, *Pasteurella multocida*, *Campylobacter spp.*, *Helicobacter pylori*), деякі анаеробні мікроорганізми (*Eubacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Propionibacterium spp.*, *Clostridium perfringens*, *Bacteroides melaninogenicus*), внутрішньоклітинні патогени (*Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydia trachomatis* та *C. pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*), *Toxoplasma gondii* і майже всі мікобактерії, за виключенням *M. tuberculosis*.

У печінці кларитроміцин метаболізується до 14-гідроксикларитроміцину – активного метаболіту з антимікробною активністю. Усмоктування кларитроміцину після вживання таблеток з модифікованим вивільненням відповідає всмоктуванню після прийому звичайних таблеток. Абсолютна біодоступність становить 50%. Шлунковий сік не впливає на стабільність і всмоктування кларитроміцину. Одночасне вживання їжі сприяє всмоктуванню, завдяки чому таблетки з пролонгованим вивільненням речовини слід застосовувати під час їди.

Кларитроміцин добре проникає в тканини та рідини організму. У середньому концентрація препарату в тканинах у 10 разів перевищує його концентрацію в крові. Найбільше кларитроміцин концентрується в печінці і легенях. Кларитроміцин метаболізується в печінці за участю цитохрома Р450; 40% препарату екскретується із сечею у вигляді метаболітів, 30% – із калом, 20–30% – незмінним із сечею. Період напіввиведення кларитроміцину – 3–4 год, 14-гідроксикларитроміцину – 5–7 год.

Під час реєстрації даних обстеження хворих враховували ступінь вираженості таких ознак:

наявність виділень зі статевих органів:

- 0 – звичайна кількість;
- 1 – збільшена кількість;
- 2 – значно збільшена кількість.

Характер виділень:

- 0 – водянисті;
- 1 – серозні;
- 2 – гнійні;
- 3 – гнійні з домішками крові.

Свербіж вульви:

- 0 – відсутній;
- 1 – незначний;
- 2 – помірний;
- 3 – виражений.

Усі отримані дані обстеження занесено в історію хвороби та індивідуальні реєстраційні форми хворих.

Критеріями ефективності препарату вважали:

- нормалізацію мікробіоценозу піхви за даними бактеріоскопічного й бактеріологічного досліджень;
- відсутність характерних суб'єктивних скарг пацієнтки;
- відсутність клінічних ознак захворювання під час об'єктивного огляду.

Залежно від критеріїв ефективності оцінку ефективності препарату визначали як «висока», «добра», «помірна», «низька» (за шкалою):

Висока	Повна нормалізація мікробіоценозу піхви, ліквідація клінічних проявів до 6-7-й доби лікування
Добра	Нормалізація мікробіоценозу піхви, ліквідація клінічних проявів до 5-ї діб лікування
Помірна, низька	Відсутність значних змін показників до кінця лікування

Крім того, пацієнтками проводилась суб'єктивна оцінка лікування препаратом КларитроСандоз за наступною шкалою:

- 1 – значне покращання;
- 2 – покращання;
- 3 – без змін;
- 4 – погіршення.

Переносимість препарату оцінювали в балах за наступною шкалою

1 бал	Дуже добра	Немає побічних ефектів
2 бали	Добра	Незначні побічні ефекти, які не створюють серйозних проблем для пацієнтки, не вимагають відміни препарату
3 бали	Задовільна	Є побічні ефекти, що впливають на стан пацієнтки, але не вимагають відміни препарату
4 бали	Незадовільна	Є небажані побічні ефекти, що негативно впливають на стан хворої, вимагають відміни препарату
5 балів	Вкрай незадовільна	Стан вимагає відміни препарату та використання додаткових медичних заходів

Оцінювання переносимості препарату проводили на підставі симптомів і суб'єктивних відчуттів хворих, а також об'єктивних даних, отриманих у процесі лікування. Ураховували динаміку лабораторних показників, а також частоту виникнення і характер побічних реакцій.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У групу обстеження входили жінки віком від 18 до 45 років, хворі на неспецифічний БВ. Середній вік становив 26,5±1,5 року. В анамнезі серед екстрагенітальних захворювань було виявлено хронічні запальні процеси різної локалізації (тонзиліт, гастрит, холецистит, цистит, пієлонефрит) у 21 (60%) пацієнтки. Гінекологічний анамнез у 22 (62,9%) жінок був обтяжений запальними захворюваннями геніталій (хронічний вульвовагініт, сальпінгоофарит, метроендометрит); у 11 (31,4%) жінок – паталогічні зміни шийки матки (ендоцервікоз, ендочервіцит); у 13 (37,1%) – рецидивуючий кандидозний вульвовагініт. У 6 (17,1%) пацієнток було виявлено безплідність; у 12 (34,2%) жінок спостерігалось невиношування вагітності в різні терміни гестації.

Наявність виділень зі статевих шляхів реєструвалась у всіх 35 (100%) пацієнток групи спостереження. Із них у 19 (54,2%) – значна кількість; у 11 (31,4%) – збільшена. За характером виділення у 31 (88,6%) жінки були серозними, у 4 (11,4%) – гнійними. Під час огляду в дзеркалах гіперемія стінок піхви і піхвової частини шийки матки була виявлена в усіх 35 (100%) хворих, ендочервіцит – у 18 (51,4%). Гіперемія вульви визначалась у 16 (45,7%) хворих, свербіж і дискомфорт у ділянці вульви – у 11 (31,4%).

За даними мікробіологічного дослідження виділень з піхви найбільш часто виявлялись стафілококи – у 21 (60%)

пацієнтки *St. epiderm.* та в 4 (11,4%) – *St. saprohit.* На другому місці була група ентеробактерій. Найбільшу кількість штамів було представлено *E. Coli* (14,2%) та *Proteus vulgares* (5,7%). *Klebsiella spp.* виявлено у 2 (5,7%), гриби роду *Candida* – у 6 (17,1%) пацієнток. Третью за числом виділених культур була група ентерококів. Найбільшу кількість штамів було представлено *Enterococcus faecalis* (7,8%) та *Streptococcus haemolyticus* (59%).

У всіх хворих висіяні мікроорганізми були в діагностично значущих концентраціях – 10^4 – 10^8 КУО/мл, асоціації мікроорганізмів спостерігалися майже у 80% жінок.

У процесі лікування у 29 (82,8%) пацієнток на 3-й день значно зменшились кількість патологічних виділень з піхви, гіперемія вульви, відчуття дискомфорту та свербіж у ділянці піхви та вульви. Лише в 4 (11,4%) пацієнток з гнійними виділеннями суттєве покращання загального стану, зменшення кількості виділень з піхви і суб'єктивних скарг відбулося на 5-ту добу лікування за призначеною схемою.

Наприкінці лікування всі хворі групи спостереження відмітили відсутність суб'єктивно-патологічних ознак хвороби.

Аналіз клінічних даних 35 пацієнток свідчить про високу ефективність проведеного лікування, що корелює з даними об'єктивного обстеження та підтверджується лабораторними показниками. Після закінчення терапії із застосуванням КларитроСандозу майже у 97% хворих, що брали участь у дослідженні, клінічні симптоми БВ повністю зникли. На жаль, після закінчення лікування і через 7 днів потому в 1 (2,8%) пацієнтки лишилися клінічні прояви вагінального кандидозу, підтверджені лабораторно. Це підтверджує необхідність застосування препаратів фунгіцидної дії в комплексному лікуванні БВ неспецифічної етіології і профілактиці вагінального кандидозу. Під час ретельного вивчення історії хвороби цієї пацієнтки було з'ясовано, що її анамнез був обтяжений хронічним гастритом, колітом та рецидивуючим кандидозним вульвовагінітом, терапія яких виявилась неадекватною. Враховуючи ці дані, ми вважаємо, що вагінальний кандидоз у цієї пацієнтки є генітальним проявом системного дисбіотичного процесу, який потребує подальшого комплексного вивчення і лікування після консультації гастроентеролога та його рекомендацій.

Про відсутність несприятливого впливу на організм обстежуваних КларитроСандозу за призначеною схемою свідчили показники загального аналізу крові, які наведені у табл. 1.

Виявлено позитивну динаміку показників, які відображають наявність запального процесу в організмі хворої. Кількість лейкоцитів до лікування була $8,8 \pm 0,6 \times 10^9$, після лікування – $5,6 \pm 0,7 \times 10^9$ ($p < 0,05$).

Про відсутність токсичної дії запропонованої терапії свідчили показники біохімічного аналізу крові. Загальний білок, АлАТ, АсАТ, білірубін, глюкоза, сечовина, креатинін були в межах вікової норми (табл. 2).

У загальному аналізі сечі суттєвих змін у процесі лікування не виявлено.

У досліджуваних хворих не зареєстровано жодного випадку алергійних проявів.

Дуже добру переносимість призначеної терапії відмітили 32 (91,4%) пацієнтки, добру – 3 (8,6%).

ВИСНОВКИ

Отже, результати проведених досліджень дозволяють зробити висновок, що препарат КларитроСандоз (таблетки, вкриті оболонкою, по 500 мг) має виражений терапевтичний ефект при лікуванні неспецифічного БВ. У прак-

Таблиця 1

Показники загального аналізу крові

Показники	Група дослідження, n=35	
	До лікування	Після лікування
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$	$3,85 \pm 0,7$	$3,96 \pm 0,8$
Гемоглобін, г/л	$120,3 \pm 1,8$	$124,2 \pm 1,3$
Кольоровий показник	$0,91 \pm 0,07$	$0,91 \pm 0,06$
Лейкоцити, $\times 10^9/л$	$8,8 \pm 0,6$	$5,6 \pm 0,7$
Еозинофіли, %	$0,91 \pm 0,21$	$0,89 \pm 0,27$
Лімфоцити, %	$29,0 \pm 0,21$	$27,0 \pm 1,2$
ШОЕ, мм/год	$9,7 \pm 3,1$	$8,1 \pm 2,4$

Примітка: $p < 0,05$ між вихідними і початковими даними.

Таблиця 2

Біохімічні показники в обстежуваних хворих

Біохімічні показники	Група дослідження, n=35	
	До лікування	Після лікування
Загальний білок, г/л	$68,7 \pm 8,6$	$67,8 \pm 9,8$
АлАТ, г/л	$10,8 \pm 1,8$	$11,6 \pm 2,6$
АсАТ, г/л	$15,1 \pm 2,3$	$15,9 \pm 2,8$
Білірубін	$10,1 \pm 1,6$	$10,6 \pm 1,9$
Креатинін, мкмоль/л	$0,004 \pm 0,01$	$0,051 \pm 0$
Сечовина, мкмоль/л	$4,21 \pm 0,4$	$3,62 \pm 0,32$

Примітка: $p < 0,05$ між вихідними і початковими даними.

тичному значенні препарат має широкий спектр дії, оптимальні параметри фармакокінетики і фармакодинаміки, швидко забезпечує бактерицидний ефект, має зручну форму застосування, добре переноситься хворими, не викликає алергійних реакцій, що дозволяє рекомендувати його для широкого застосування з метою лікування неспецифічного БВ.

Опыт лечения неспецифического бактериального вагинита

В.А. Бенюк, Т.Р. Никонюк

Результаты проведенных исследований позволяют сделать вывод, что применение препарата КларитроСандоз имеет выраженный терапевтический эффект при лечении неспецифического бактериального вагинита. В практическом отношении препарат удобен в применении, хорошо переносится больными, не вызывает аллергических реакций, что позволяет рекомендовать его для широкого применения при лечении неспецифического бактериального вагинита. **Ключевые слова:** неспецифический бактериальный вагинит, микст-инфекция, воспалительные заболевания гениталий, лечение.

Experience in the treatment nonspecific bacterial vaginitis

V. O. Benuyk, T. R. Nikonyuk

Results of the lead (the carried out) researches testify, that combined use of preparat KlaritroSandoz shows an acute therapeutic effect in curing of nonspecific bacterial vaginitis against the background of the given therapy. Besides in practice the preparat are easy to use, show a good tolerance and do not cause any allergic reactions. It allows recommending KlaritroSandoz wide use for the treatment of nonspecific bacterial vaginitis.

Key words: nonspecific bacterial vaginitis, a mixt-infection, inflammatory diseases of genitals, treatment.

ЛЕКОКЛАР ЗМІНЮЄ НАЗВУ
НА КЛАРИТРОСАНДОЗ

БЕЗДОГАННИЙ

БАЛАНС

- + Найбільш збалансований спектр антибактеріальної дії
- + Швидкий вихід з «вікна резистентності»
- + Відсутність взаємодії з їжею



Р.П. № UA/9083/01/02

 **SANDOZ**
Здоров'я на першому місці

Представництво в Україні:
03056, м. Київ, вул. Польова, 24-Д.
Тел.: (044) 495 28 66, тел./факс: (044) 495-29-43

ЛІТЕРАТУРА

1. Анкирская А.Е. Бактериальный вагиноз // Акушерство и гинекология. – 1995. – № 6. – С. 13–16.
2. Борисюк О.Ю. Комплексное лечение вагиноза та бактериального вульвовагиниту у жінок фертильного віку // Репродуктивное здоровье женщины. – 2005. – № 1 (21). – С. 205–207.
3. Бочарова Е.Н., Макарова Л.Н., Бакалова Л.А. Современная лабораторная идентификация возбудителей урогенитального тракта // Вестник дерматологи и венерологи. – 2001. – № 6. – С. 12–14.
4. Кира Е.Ф. Инфекции и репродуктивное здоровье. Клиническое проявление инфекционных заболеваний влагалища, включая СТЗ // Журнал акушерства и женских болезней. – 1999. – № 3. – С. 51–53.
5. Леуш С.С., Олійник Ю.В. Антигомотоксична терапія гінекологічних захворювань: Метод. рекомендації. – К., 2006. – 300 с.
6. Подольский В.В, Дронова В.П. Хронические воспалительные заболевания половых органов – основная угроза репродуктивному здоровью // Doctor. – 2001. – № 5 (9). С. 18–20.
7. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Современные представления о вагинальном кандидозе // Русский медицинский журнал. – 1998. – Т. 6, № 5. – С. 1–9.
8. Рациональные подходы в диагностике и лечении бактериального вагиноза / Дюдюн А.Д. и соавт. // Репродуктивное здоровье женщины. – 2005. – 1 (21). – С. 95–98.
9. Саидова Р.А. Лечение рецидивирующих вульвовагинитов // Русский медицинский журнал. – 2000. – Т. 8, № 5. – С. 1–5.
10. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. – М.: Мед. Информ. Агентство, 1997.
11. Elmer G.W., McFarland L.V., Suwaricz C.M. Bioterapeutic Agents and Infections Diseases. Humana Press. – Totowa, New Jersey, 1999.
12. Sweet Rl. New approaches for the treatment of bacterial vaginosis // Am J Obstet gynecol. – 1993. – V. 69 (2.pt.2). – P. 479–482.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

НЕТРАДИЦИОННАЯ МЕДИЦИНА МЕШАЕТ ЛЕЧЕНИЮ БЕСПЛОДИЯ

Датские ученые обнаружили, что использование методик альтернативной медицины существенно снижает вероятность успеха при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО, "зачатие в пробирке"), сообщает PhysOrg. Механизмы такой взаимосвязи остаются невыясненными.

Алекс Поляков (Alex Polyakov) и Беверли Волленховен (Beverley Vollenhoven) из ресурса Faculty of 1000 Medicine проанализировали данные 700 пар, воспользовавшихся ЭКО на протяжении 12

месяцев. Оказалось, что у женщин, обращавшихся к методикам альтернативной медицины, таким как рефлексология, акупунктура, лечение травами и ароматерапия, вероятность успеха при ЭКО на 30 процентов ниже, чем у женщин, к подобному лечению не прибегавших.

Природа подобной взаимосвязи пока неясна. Возможно, она обусловлена непосредственным эффектом альтернативной терапии. Однако не исключено, что нетрадиционными методами лечения больше

склонны пользоваться женщины с более серьезными нарушениями детородной функции, у которых вероятность успеха ЭКО ниже изначально.

До тех пор, пока механизмы влияния альтернативной медицины на результаты ЭКО не установлены, исследователи посоветовали репродуктологам включить в консультирование бесплодных пар по вопросам ЭКО рекомендацию воздерживаться от подобных терапевтических методик.

health.unian.net

Коррекция психоневрологических состояний у женщин с предменструальным синдромом на фоне дефицита магния

Е.Н. Борис^{1,2}, В.В. Коноплянко^{1,2}, О.Я. Тупис^{1,3}, И.В. Гак^{1,3}, Л.Н. Онищик^{1,3}, М.Н. Шалько^{1,3}, А.В. Сербенюк¹

¹Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика, г. Киев

²Украинский государственный институт репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика, г. Киев

³Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины

В статье проанализирована эффективность применения препарата Магне-В₆ (Sanofi-Aventis, Франция) в комплексной терапии у женщин с предменструальным синдромом (ПМС). С целью коррекции психоневрологических состояний для устранения симптомов дефицита магния назначали препарат Магне-В₆. Отмечена положительная динамика показателей магния в крови, уменьшение или исчезновение большинства симптомов ПМС, что значительно повышает качество жизни женщин.

Ключевые слова: предменструальный синдром, дефицит магния, психоневрологические состояния, Магне-В₆.

Многие ученые придают огромное значение дефициту магния как причинному фактору развития предменструального синдрома (ПМС) [4, 5, 8].

Магний – один из 12 основных структурных химических элементов, составляющих 99% элементного состава организма человека. Магний относится к макроэлементам, занимая по количеству в организме четвертое место после натрия, калия и кальция. В организме взрослого человека содержится около 25 г магния [2, 6, 31, 33].

В межклеточном экстрацеллюлярном пространстве находится 1% магниевого депо, а в сыворотке крови – 0,8–1,2 ммоль/л.

Приблизительно 60% сывороточного магния ионизировано, причем Mg²⁺ – это форма, необходимая для восприятия клетками женского организма. Оставшаяся часть магния – это фракции, связанные с белками, фосфатами и цитратами. Магниевый баланс регулируется почками, которые резорбируют до 99% гломерулярно фильтрованного магния. Ежедневная потребность в магнии для женщин составляет 300–350 мг [3, 5, 20, 34, 39].

Клиническими проявлениями дефицита магния являются: тревожность, бессонница, судороги и астения (табл. 1). Исходя из последних медицинских исследований, дефицит магния и низкий уровень его потребления обнаружены у 33,7% населения. При хроническом недостатке магния наблюдаются нарушения менструального цикла, дисменорея, ПМС [1, 7, 13, 19, 28]. Самое главное предназначение этого химического элемента – защита нервной системы от разрушительных стрессов. Именно стрессы приводят к дисфункции гипоталамо-гипофизарной системы и развитию ПМС. Магний в этой ситуации выступает как противострессовый, противотоксичный и противоаллергический фактор. Ионы магния действуют расслабляюще и повышают устойчивость организма [7, 15, 22].

ПМС относится к числу наиболее распространенных нейроэндокринных синдромов, частота которого переменна и в среднем составляет 25–75% [10, 11, 17]. Это сложный симптомокомплекс, возникающий в предменструальные дни и проявляющийся нервно-психическими, вегетативно-сосудистыми и обменно-эндокринными нарушениями. Симптомы возникают за 2–10 дней до начала менструации и исчезают в первые ее дни или сразу после окончания [6, 14, 24].

Проявления ПМС отмечают до 95% менструирующих женщин в популяции, более 35% из них прибегают к приёму медикаментов для облегчения своего состояния или обращаются за помощью к врачам; 4–5% женщин страдают от острых проявлений ПМС, приводящих к потере трудоспособности. В возрасте до 30 лет частота ПМС составляет около 20%, а после 30 лет – практически у каждой второй женщины [9, 16, 23].

Выделяют 3 степени тяжести ПМС:

1. Легкая степень – наличие незначительного количества симптомов, которые не влияют на активную деятельность и работоспособность женщины.

Таблица 1

Алгоритм диагностики дефицита магния

Основные симптомы	Повышенная утомляемость
	Нервно-мышечные расстройства: дрожь, мышечная слабость, парестезии, судороги (в покое или во время нагрузки), боль
	Ощущение напряжения, раздражительность, тревога, нервозность
	Сердцебиение, "перебой" в области сердца
Дополнительные симптомы	Расстройства сна: нарушение засыпания, пробуждение по ночам, разбитость по утрам
	Боль в животе перед менструацией, иногда тошнота
Характеристика образа жизни	Беременность или послеродовой период
	Стресс: оцените наличие стрессорных событий или постоянного стресса, обусловленного образом жизни
	Неадекватная диета: - постоянное или периодическое ограничение энергетической ценности - недостаточное потребление овощей и зерновых продуктов
	Чрезмерное употребление кофе
	Курение
	Регулярное употребление алкоголя
	Ситуации повышенного потоотделения: занятия спортом, термальные нагрузки (сауна)

2. Средняя степень – симптомы влияют на семейную и производственную жизнь женщины, однако не оказывают влияния на ее трудоспособность.

3. Тяжелая степень – симптомы обуславливают потерю женщиной трудоспособности.

Патогенез ПМС сложен и недостаточно изучен. В течение многих лет исследователи из разных стран предпринимали многочисленные попытки прояснить его этиологические моменты и патогенетические механизмы. Однако еще не удалось объяснить все симптомы, которые могут встречаться [6, 13, 32].

Существует множество теорий возникновения ПМС:

- нарушение функции системы гипоталамус–гипофиз–надпочечники;
- увеличение уровня пролактина, изменения в минералокортикоидной системе;
- увеличение содержания простагландинов (ПГ);
- снижение уровня эндогенных опиоидных пептидов;
- недостаточность магния и витамина В₆;
- аллергическая теория;
- теория нарушения состояния вегетативной нервной системы.

Клинические проявления ПМС характеризуются большим разнообразием и насчитывают более 150 симптомов. Большинство исследователей подразделяют их на 3 группы (М.Н. Кузнецова, 1976):

1. Симптомы, являющиеся результатом нервно-психических нарушений: раздражительность, депрессия, агрессивность, плаксивость, чувство усталости, нарушения сна, либидо, пищевого поведения.

2. Симптомы, отражающие вегетативно-сосудистые нарушения: цефалгия, головокружение, тошнота, рвота, абдоминалгия, кардиалгия, тахикардия, гипертензия, фибромиалгия, миофасциальный болевой синдром (судороги и болезненность в области спины, шеи, стоп и т.д.).

3. Симптомы, характерные для нейрообменно-эндокринных нарушений: нагрубание молочных желез, метеоризм, зуд кожи, отеки, познабливание, снижение памяти, зрения, слуха, гипертермия, одышка, жажда и т.д.

Учитывая приведенные факты, можно предположить, что к возникновению почти всех перечисленных симптомов ПМС недостаток магния имеет отношение, а его назначение приводит к исчезновению или уменьшению их выраженности. У всех женщин с ПМС следует проводить коррекцию содержания магния, что позволит снизить частоту резких изменений настроения, депрессии, справиться с головной болью и увеличением массы тела во вторую половину цикла [10, 12, 27, 32, 37, 38].

Общепринятое мнение по этому вопросу сводится к следующему: не уровень половых гормонов, а их колебания в течение менструального цикла (МЦ) выполняют роль триггера, который вызывает в ЦНС и других тканях и органах-мишенях определенные биохимические сдвиги. Эстроген и прогестерон оказывают воздействие на ЦНС, которая ответственна за регуляцию репродуктивной функции, эмоции и поведение. При этом эффект гормонов противоположный. Эстрогены, потенцируя серотонинергическую, норадренергическую и опиатергическую активность мозга, оказывают возбуждающее действие и положительно влияют на настроение. Прогестерон, точнее его активные метаболиты (алопрегненалон и пр.), воздействует на ГАМК-ергические механизмы, оказывает седативное действие, что у части женщин может привести к развитию депрессии во второй фазе МЦ [15, 21, 30, 36].

ПМС является полиэтиологической и полисимптомной патологией, в возникновении которой определенную роль играют личностные и средовые факторы. Он чаще возникает после воздействия факторов внешней среды: переохлажде-

ния, перегревания, физических травм, непосильной физической нагрузки, а главное – эмоционального и умственного перенапряжения, стрессов. Спровоцировать начало заболевания могут патологические роды, аборт, инфекционные заболевания, особенно нейроинфекции, а также аллергические заболевания. Определенную роль в возникновении ПМС играет преморбидный фон: психические травмы и плохие материально-бытовые условия, совпадение менархе с различными неблагоприятными ситуациями, частые инфекционные заболевания в детском возрасте, наличие сопутствующей экстрагенитальной патологии. Так, по данным литературы, у практически здоровых женщин ПМС встречается в 28,8% случаев, в то время как у женщин с пороками сердца – в 41,5%, у больных с генитальным туберкулезом – в 79,7%. У женщин с хроническими заболеваниями пищеварительного тракта ПМС встречается в 92% случаев, с сахарным диабетом – в 72,4%. У женщин с психическими заболеваниями ПМС отмечается: в 86,4% случаев при маниакально-депрессивном психозе, в 68,3% – при психопатиях, в 81,4% – при неврозах, в 72,2% – при алкоголизме, в 100% случаев – при органическом поражении ЦНС с психическими нарушениями [14, 18, 24, 26].

На приеме у врача общей практики депрессивные синдромы встречаются более чем у 30% пациентов. Женщины, страдающие ПМС, эти симптомы отмечают в 70–80% случаев. При этом необходимо отметить, что пациентки, активно жалующиеся на снижение настроения, угнетенность, подавленность, отсутствие интереса к жизни, начинают посещение врачей с психиатров поликлиник. На приемах у терапевта, эндокринолога, невропатолога, гинеколога женщины предъявляют жалобы на соматовегетативные расстройства (упорные кардиалгии, гипертермию, одышку, усиленное потоотделение, повышение артериального давления, головокружение и т.д.). При целенаправленном расспросе удается выявить симптоматику, на которую сама больная не обращает внимания: нарушения сна, аппетита, изменение массы тела, снижение либидо, утомляемость, снижение интереса к жизни за 7–10 дней до начала менструации. Взаимосвязь психических и нейроэндокринных расстройств очевидна и доказана многими исследователями. В основе этой взаимосвязи лежат изменения в обмене моноаминов мозга – серотонина, дофамина и норадреналина, которые играют первостепенную роль в нейроэндокринной регуляции. Именно с недостаточностью серотонина и нарушением соотношения эстрогенов и прогестерона в лютеиновой фазе МЦ и связывают клинические симптомы ПМС.

При эстрогенной стимуляции обнаруживается повышенное содержание серотонина при относительном дефиците дофамина в мозге, что способствует появлению раздражительности, нервного напряжения, плаксивости. При снижении серотонина в крови женщины жалуются на депрессивные состояния. С изменением уровня серотонина в спинномозговой жидкости связывают появление суицидных попыток и агрессии в предменструальный период [9, 15, 17, 23].

Синтез всех известных на сегодняшний день нейротрансмиттеров в головном мозге происходит при обязательном участии магния, его недостаток может привести к селективной недостаточности в мозге дофамина и стать толчком к возникновению и прогрессированию ПМС. Кроме того, недостаток витамина В₆, способствующего удержанию магния в клетке и превращению триптофана в серотонин, усугубляет это состояние [5, 8, 12].

При ПМС часто отмечаются изменения аппетита, сна и сексуального влечения. Все эти потребности относятся к витальным и нарушаются при наличии ПМС с депрессивным состоянием. Расстройство пищевого поведения практически всегда изменяет массу тела больной. Чаще всего при депрес-

сивном состоянии и ПМС наблюдается увеличение массы тела во 2-й фазе МЦ [4, 6, 10, 15].

В состоянии гиперинсулинемии изменяется проницаемость гематоэнцефалического барьера к аминокислотам – он становится избирателен для триптофана, в результате чего концентрация последнего в мозге повышается. Триптофан является предшественником серотонина, поэтому вслед за увеличением триптофана в ЦНС увеличивается и концентрация серотонина – гормона удовольствия. При ПМС отмечается недостаток как серотонина, так и триптофана. Для секреции триптофана необходим витамин В₆, который может «работать» только в присутствии магния. Поэтому прием магния и витамина В₆ помогает изменить ситуацию, приводит к увеличению синтеза и секреции серотонина, а также к облегчению симптомов ПМС [5, 13, 23].

Кроме того, магний вовлечен в процессы секреции, связывания и активации инсулина. Нормальное содержание магния повышает чувствительность тканей к инсулину. Дефицит магния, напротив, способствует усилению инсулинорезистентности, еще большей гиперинсулинемии, стимуляции выработки лептина жировыми клетками, стимуляции центра голода, более длительному периоду насыщения и большему увеличению массы тела. Пероральное возмещение дефицита магния положительно влияет не только на уровень инсулина и утилизацию глюкозы, но и на клинические проявления ПМС в виде депрессии, нарушения пищевого поведения и увеличения массы тела во второй фазе МЦ [2, 29, 35].

Значение серотонина в активности противоболевых систем давно доказано. Боль отмечают более 60% женщин с ПМС. Магний и витамин В₆ наряду с другими лекарственными препаратами могут помочь справиться с такой симптоматикой. То, что во время лютеиновой фазы эндометрий выделяет простагландины (ПГ), не вызывает сомнения, и нарушение их секреции приводит к дисменорее и ПМС. Изменение гемодинамики в малом тазу в виде гипертензии и спазма сосудов или длительной вазодилатации и венозного застоя, вызванного недостатком магния и повышением концентрации ПГ F_{2α}, способствует гипоксии клеток, накоплению аллогенных веществ, раздражению нервных окончаний и возникновению боли внизу живота перед менструацией и в первые ее дни. Магний приводит к снижению выработки ПГ F_{2α} клетками эндометрия, его релаксации и уменьшению выраженности болевого синдрома [12, 25, 32, 38, 39].

Недостаток магния может сопровождаться гиперагрегацией тромбоцитов и привести к развитию сосудистой патологии. Учитывая то что кальций способствует сокращению мышцы, а магний – ее расслаблению, дефицит магния и увеличение кальций/магниевого коэффициента может явиться причиной гипертонического состояния и возникновения предменструальной головной боли.

У части женщин во второй фазе МЦ появляется или усиливается боль в спине и шее. Лечение данной патологии должно включать комплекс нефармакологических и фармакологических средств. При любых алгических симптомах, особенно при кардиалгии, абдоминалгии, цефалгии, необходимо тщательное соматическое обследование для исключения органических заболеваний со стороны сердца, мозга и пищеварительного тракта. И только при исключении органической патологии следует думать о медикаментозном лечении. Наряду с другими препаратами назначение магния, способствующего расслаблению мышечной клетки, приводит к ослаблению и исчезновению симптоматики [3, 8, 36].

Кроме того, магний является физиологическим регулятором продукции альдостерона. Характер симптомов определяется заинтересованностью тканей, в которых развивается отек (мозг – головная боль; кишечник – вздутие живота, подташнивание; молочные железы – масталгия и т.д.).

У женщин с ПМС, сопровождающимся повышением АД во второй фазе МЦ, наблюдается заведомо низкий уровень магния в крови по сравнению с женщинами без повышения АД. Магний блокирует кальциевые каналы и одновременно действует на все первопричины гипертензии, избыток инсулина в крови, низкий уровень калия, гипертонус и спазм кровеносных сосудов, расслабляя сосуды и снижая кровяное давление в них (В.В. Коломиец, 1999). Так, у 50% женщин с гипертензией наблюдается гипомagneмия [5, 14, 19, 34, 36].

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности применения препарата Магне-В₆ (Sanofi-Aventis, Франция) в комплексной терапии, направленной на коррекцию ПМС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии УГИР НМАПО им. П.Л. Шупика были обследованы 110 пациенток с ПМС, соответствующих следующим критериям: наличие циклического характера возникновения симптомов, «светлый» промежуток между возникновением симптомов более 7 дней, отсутствие лечения ПМС в течение 3 предшествующих месяцев, исчезновение симптоматики с приходом менструации или сразу после ее окончания. Критериями исключения являлись: тяжелая декомпенсированная форма ПМС (ПМДР – предменструальные дисфорические расстройства), требующая назначения дополнительной комплексной медикаментозной терапии и вмешательства врачей других специальностей; психические расстройства, влияющие на комплаентность больного; наличие аллергических реакций в анамнезе или в настоящее время на компоненты препарата.

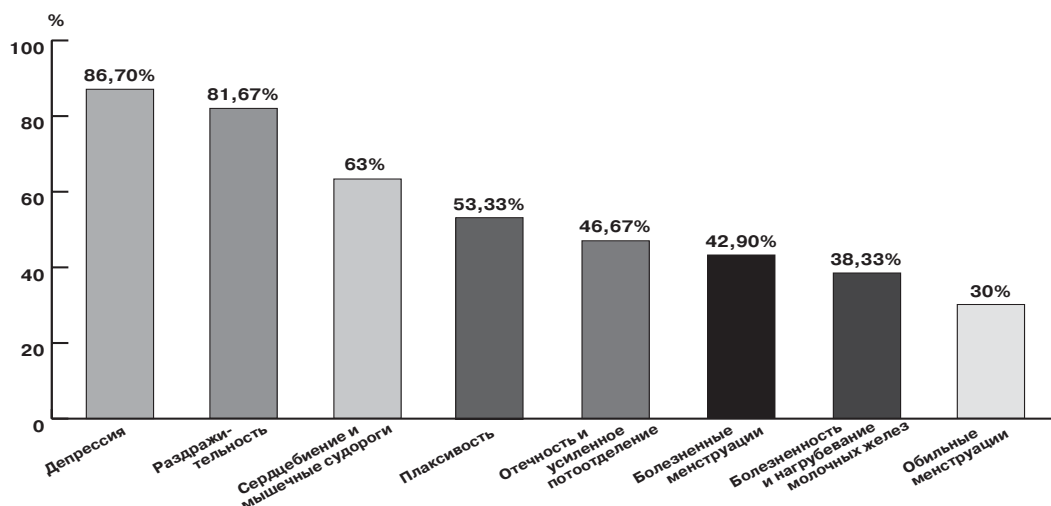
Пациентки были рандомизированы на 2 группы: основную и группу сравнения. Обследованные женщины были в возрасте 19–45 лет (средний возраст 34,4±0,2 года). В группу сравнения вошли 50 женщин с клиническими проявлениями ПМС, которые принимали комплексную терапию, не включающую препарат магния.

Основную группу составили 60 женщин с ПМС, получавшие комплексную терапию, в состав которой входил препарат Магне-В₆. Препарат назначали по 1 таблетке 3 раза в сутки в течение 6 мес.

В норме показатели концентрации магния в сыворотке крови составляют 1,9–2,5 мг/мл (0,8–1,2 ммоль/л). При статистической обработке материалов использовались непараметрические методы. Проводили статистический анализ. Для оценки внутригрупповой динамики при условии нормального распределения данных и равенства дисперсий использовали парный критерий Стьюдента. За уровень статистической значимости принимали достоверные значения при $p < 0,05$.

Магне-В₆ таблетки представляет собой комплексное соединение, содержащее магний в виде наиболее легкоусвояемого соединения – лактата, а также витамин В₆. Витамин В₆ способствует усвоению магния в кишечном тракте, проникновению магния в клетки, удерживает его внутри клеток. В свою очередь, магний способствует активации витамина В₆ в печени и снижает токсикогенное влияние других лекарственных препаратов на печень. В упаковке Магне-В₆ 50 таблеток, покрытых оболочкой; в 1 таблетке содержится 470 мг магния лактата и 5 мг пиридоксина гидрохлорида.

Во время первичного осмотра проводилось общее обследование, которое включало осмотр кожи, измерение АД, ЧСС, аускультацию сердца. Проводили бимануальное исследование, осмотр молочных желез, оценивали лабораторные показатели крови – общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмму крови.



Соотношения клинических проявлений ПМС

Динамика изменения концентрации магния в крови за период наблюдения

Таблица 2

Группы наблюдения	[Mg ²⁺] До лечения, ммоль/л	[Mg ²⁺] Через 10 дней, ммоль/л	[Mg ²⁺] Через 20 дней, ммоль/л
Основная	0,6±0,08*	0,82±0,1*	1,13±0,09*
Сравнения	0,65±0,09*	0,71±0,06*	0,79±0,07*

Примечание: * – p<0,05.

При анализе симптомов ПМС были получены следующие данные: у 42,2% женщин были болезненные менструации, у 28% они были обильными, 81,67% женщин отмечали раздражительность за 4–10 дней до менструации, 53,33% – плаксивость, 86,67% – депрессию, 38,33% – болезненность и нагрубание молочных желез, 63,33% – отечность и усиленные судороги (рисунок).

Средняя продолжительность симптомов ПМС у обследованных женщин составила 6,3±1,7 дня. Клиническое наблюдение осуществлялось в динамике – до и после лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Следует отметить, что данные объективного обследования: измерение АД, ЧСС, аускультация сердца, осмотр кожи и гинекологическое исследование на протяжении всего клинического исследования патологических изменений не выявило.

Результат применения препарата Магне-В₆ в комплексной терапии ПМС оценивали по лабораторным показателям (уровень магния в крови) и клиническим проявлениям (оценивали субъективное и объективное самочувствие пациенток по специально разработанной анкете). Определение концентрации магния в сыворотке крови проводили до лечения и через 10 и 20 дней от его начала (табл. 2).

Проявление основных симптомов ПМС на фоне лечения препаратом Магне-В₆ значительно снизилось. Эффективность данной терапии в среднем составила 87%. У 42 из 60 пациенток МЦ нормализовался. Его длительность составила 28,3±0,003 дня, продолжительность – 4,7±0,08 дня. Эффективность при дисменорее отмечена у 46 пациенток. Установлена статистически достоверная положительная динамика проявлений ПМС, что отображено в табл. 3.

Таблица 3

Симптомы ПМС до и после лечения Магне-В₆

Симптомы	Основная группа				Группа сравнения			
	До лечения		После лечения		До лечения		После лечения	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Раздражительность	49±6,33	81,67±5,00	25±3,23	41,67±6,36	39±5,52	78±5,86	35±4,95	70±6,48
Депрессия	52±6,71	86,67±4,39	14±1,81	23,33±5,46	46±6,51	92±3,84	39±5,52	78±5,86
Слабость	59±7,62	98,33±1,65	27±3,49	45±6,42	43±6,08	86±4,91	32±4,53	64±6,79
Плаксивость	32±4,13	53,33±6,44	5±0,65	8,33±3,57	41±5,80	82±5,43	27±3,82	54±7,05
Боль в сердце и тахикардия	28±3,61	46,67±6,44	8±1,03	13,33±4,39	34±1,43	68±6,60	18±2,54	36±6,79
Головная боль	43±5,55	71,67±5,82	12±1,55	20±5,16	39±5,52	78±5,86	19±2,69	38±6,86
Нагрубание молочных желез	23±2,97	38,33±6,28	3±0,39	5±2,81	27±3,82	54±7,05	21±2,97	42±6,98
Вздутие живота	34±4,39	56,67±6,40	11±1,43	18,33±5,00	30±4,24	60±6,93	17±2,40	34±6,70
Отечность	38±4,91	63,33±6,22	4±0,52	6,67±3,22	33±4,67	66±6,70	14±1,98	28±6,35
Боль внизу живота	57±7,36	93,33±3,22	14±1,81	23,33±5,46	49±6,93	98±1,98	25±3,54	50±7,07

Примечание: * – p<0,05.

Таким образом, результаты нашего исследования показали, что Магне-В₆ является высокоэффективным препаратом в комплексном лечении ПМС, так как приводит к значительному уменьшению или исчезновению большинства симптомов предменструального синдрома. Большинство пациенток хорошо оценили переносимость препарата, побочных эффектов при его использовании не выявлено.

ВЫВОДЫ

Назначение препарата Магне-В₆ значительно повышает качество жизни женщин, страдающих ПМС, а также снижает процент женщин, имеющих дисменорею, гиперполименорею и прочие нарушения МЦ. Следует сказать, что, учитывая полиэтиологичность ПМС и его разнообразную симптоматику, в настоящий момент в клинической практике акушера-гинеколога Магне-В₆ заслуженно можно считать препаратом выбора в лечении дисгормональной патологии, особенно ПМС. Магне-В₆ воздействует комплексно, этиопатогенетически на все звенья метаболизма репродуктивной системы. Несомненно, что различие состояния до и после лечения препаратом Магне-В₆ – это различие между женщиной, которой симптомы заболевания не позволяют вести нормальный образ жизни, и женщиной с гарантированным качеством жизни, о чем свидетельствует высокая комплаентность пациенток к Магне-В₆.

Корекція психоневрологічних станів у жінок з передменструальним синдромом на фоні дефіциту магнію

Е.Н. Борис, В.В. Коноплянко, О.Я. Тупис, И.В. Гак, Л.Н. Онищик, М.Н. Шалько, А.В. Сербенюк

У статті проаналізована ефективність застосування препарату Магне-В₆ (Sanofi-Aventis, Франція) в комплексній терапії жінок з передменструальним синдромом (ПМС). З метою корекції психоневрологічних станів, для усунення симптомів дефіциту магнію призначався препарат Магне-В₆. Виявлена позитивна динаміка показників магнію в крові, зменшення або зникнення багатьох симптомів ПМС, що значно покращило якість життя жінок.

Ключові слова: передменструальний синдром, дефіцит магнію, психоневрологічні стани, Магне-В₆.

Correction of psychoneurological conditions of women with predecidual (premenstrual) syndrome caused by lack of magnesium

E.N. Boris, V.V. Konoplyanko, O.Ya. Tupis, I.V. Gak, L.N. Onischik, M.N. Sha'ko, A.V. Serbenuk

In article was analysed the efficiency of use of Magne-B₆® in treatment of women with predecidual (premenstrual) syndrome. Magne-B₆® was prescribed in order to correct the psychoneurological conditions, abolition of symptoms of lack of magnesium. We educed the positive dynamics in indices of blood, decrease or even disappearance of syphptoms of predecidual (premenstrual) syndrome. It much more improved the well-being of women.

Key words: predecidual (premenstrual) syndrome, lack of magnesium, psychoneurological conditions, Magne-B₆®.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агаджанян И.А. Физиологические особенности женского организма. Адаптация и репродуктивная функция: Учебное пособие / Радыш И.В., Куцов Г.М. – М.: РУДН, 1996. – 98 с.
 2. Андреев Н.А., Моисеев В.С. Антагонисты кальция в клинической медицине. – М.: Фарммединфо, 1995. – 158 с.
 3. Городецкий В.В., Талибов О.Б. Препараты магния в медицинской практике. – М., 2003. – 41 с.
 4. Громова О.А. Магний и пиридоксин: основы знаний. – М.: ПротоТип, 2006. – 38 с.
 5. Громова О.А. Витамины и микроэлементы в прекоцепции, при беременности и у кормящих матерей //

Клиническая фармакология. Обучающие программы ЮНЕСКО: Пособие для врачей / Под ред. В.М. Сидельниковой. – М., 2006. – 124 с.
 6. Давыденко Н.В., Василенко И.Г. // Гигиена и питание. – 1991. – № 4 (44). – С. 6.
 7. Златопольска Э. Патофизиология обмена кальция, магния и фосфора. / Под ред. С. Клара / Почка и гомеостаз; пер. с англ. – М.: Медицина, 1987. – 217 с.
 8. Коломиец В.В., Боброва Е.В. Физиологические механизмы регуляции метаболизма магния // Украинский кардиологический журнал. – 1998. – № 4. – С. 8–54.
 9. Коденцова В.М., Вржесинская О.А. Витамины в питании беременных // Гинекология. – 2002. – Т. 4. – № 1.
 10. Коррекция дефицита магния у женщин с предменструальным синдромом / Громова О.А., Бухарина Е.В., Галлицкая С.А. и соавт. // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 5. – С. 48–52.
 11. Кошелева Н.Г., Прокопенко В.М., Бузурукова П.С. и др. // Журнал акушерства и женских болезней. – 1997. – № 1. – С. 30–33.
 12. Кудрин А.В. Микроэлементы в неврологии. – М.: Гэотар-Мед, 2006. – 370 с.
 13. Кулаков В.И., Прилепская В.Н. Практическая гинекология. – М.: МЕДпрессинформ, 2001. – 253 с.
 14. Кэттайл В.М., Арки Р.А. Патология эндокринной системы. СПб. – М.: «Невский диалект» – «Издательство БИНОМ», 2001. – 336 с.
 15. Лекарева Т.М. Роль половых стероидных гормонов в патогенезе предменструального синдрома // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – Вып. 3, Т. LVI. – С. 58–62.
 16. Лекарственные средства. Доказательная медицина: справочник-путеводитель практикующего врача, рекомендованный фармакологическим комитетом МЗ РФ и ВОЗ. – М.: Геотар-МЕД, 2005. – 794 с.
 17. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. – М.: МИА, 2001. – 247 с.
 18. Межевитинова Е.А. // Гинекология. – 2002. – № 4. – С. 13.
 19. Межевитинова Е.А., Прилепская В.Н. Предменструальный синдром // Гинекология. – 2005. – № 4. – С. 23–26.
 20. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А., Назарова Н.М. Роль магния в развитии предменструального синдрома (ПМС): Метод. рекомендации. – М., 2003. – 23 с.
 21. Райцес В.С. Нейрофизиологические основы действия микроэлементов. – Л.: Медицина, 1981. – 152 с.
 22. Ребров В.Г. Витамины и микроэлементы. – М.: АЛЕВ-В, 2003. – 670 с.
 23. Сметник В.П., Тумилович В.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. – М.: МИА, 1998. – 592 с.
 24. Сметник В.П., Бугарева Л.Б. Место Магне-В₆ в коррекции психовегетативных расстройств у женщин с климактерическим синдромом в постменопаузе // Фарматека. – 2004. – № 15. – С. 1–4.
 25. Спасов А.А. Магний в медицинской практике. – Волгоград, 2000. – 272 с.
 26. Спиричев В.Б., Шатнюк Л.Н., Позняковский В.М. Обогащение пищевых продуктов витаминами и минеральными веществами // Наука и технология. – Новосибирск: Сибирское университетское издательство, 2004. – 407 с.
 27. Справочник ВИДАЛЬ. – М.: АстраФармСервис, 2006.
 28. Татарчук Т.Ф., Венцовская И.Б., Шевчук Т.В. Предменструальный синдром; Эндокринная гинекология / Под ред. Т.Ф. Татарчук, Я.П. Сольского. – К.: «Заповит», 2003. – С. 111–146.
 29. Чекман И.С., Горчакова Н.А., Николай С.Л. Магний в медицине. – Кишинев, 1992. – 101 с.
 30. Altura BM. Basic biochemistry and physiology of magnesium: A brief review. Magnesium & Trace Elements. – 1991. V. 10. – P. 167–171.
 31. Berkman N.D., Thorp J.M., Lohr K.N. et al. // Am. J. Obstet. Gynec. – 2003. – V. 188: 6. – P. 1648–1659.
 32. Genovese A, Spadaro G. //Allergy. – 1997; 52 (suppl. 34). – P. 67–78.
 33. Fazekas T, Scherlag BJ, Vos M. // Clinical Cardiology. – 1993. – V. 16 (Issue 11). – P. 768–774.
 34. Fleckenstein A. Calcium-antagonism in heart and smooth muscle. John Wiley & Sons Inc. – New York, 1983.
 35. Kayne LH, Lee DB: Intestinal magnesium absorption. Min Electr Metab. 1993; 210.
 36. Kroll MH, Elin RJ. // Clin Chem. – 1985. – V. 31. – P. 244–246.
 37. Mittendorf R., Pryde P.G., Elin R.J. et al. Magnes Res. – 2002; 15: 3–4. – P. 253–261.
 38. Quamme GA, Rabkin SW. Cytosolic free magnesium in cardiac myocytes: identification of a Mg²⁺ influx pathway // Biochem Biophys Res Comm. – 1990; 167.
 39. Ryan MF, Barbour H. Ann Clin Biochem. – 1998. – V. 35. – P. 449–459.

Современные аспекты применения нестероидных противовоспалительных средств в гинекологической практике

О.А. Берестовой

Институт генетики репродукции, г. Киев

Клиника «Исида», г. Киев

Клиника «Медиком», г. Киев

Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

С учетом новейших данных обсуждаются важные аспекты применения нестероидных противовоспалительных средств, в частности уникального ненаркотического анальгетика Кетанов («Ranbaxy Laboratories Limited», Индия) в хирургической практике после гинекологических операций в целях купирования послеоперационной боли, а также для фармакотерапии острой и хронической тазовой боли, тазовых инфекционных процессов, генитального эндометриоза.

Ключевые слова: послеоперационная боль, тазовая боль, тазовый инфекционный процесс, генитальный эндометриоз, лечение, нестероидные противовоспалительные средства, кеторолак трометамин, Кетанов.

Являясь мощным анальгетиком периферического действия, Кетанов («Ranbaxy Laboratories Limited», Индия), как и все нестероидные анальгетики, подавляет фермент циклооксигеназу (ЦОГ), конвертирующую арахидоновую кислоту в простагландины (медиаторы боли и воспаления), которые повышают чувствительность ноцирецепторов (рецепторов боли), играющих важную роль в ноцицептивных механизмах [25].

Системное обезболивающее действие Кетанова значительно превосходит противовоспалительное. Удачно сочетая высокий анальгетический эффект и безопасность (в плане отсутствия риска развития наркотической зависимости), препарат превосходит по анальгетическому эффекту практически все известные нестероидные противовоспалительные средства (НПВС).

Кетанов зарекомендовал себя как высокоэффективный обезболивающий препарат при лечении разного рода алгических расстройств в травматологии, стоматологии, неврологии, для лечения невралгий, миалгий, купирования болевого синдрома после ортопедических и хирургических вмешательств, при ожогах, в гепатологии и нефрологии (при почечной и печеночной колике), в наркологии (при купировании опиоидного и прочих абстинентных синдромов), в онкологии (до назначения опиатов или для снижения дозы последних), в гинекологии (при болезненных месячных, в послеоперационный период и т.д.).

НПВС для обезболивания в послеоперационный период. Кетанов (кеторолак трометамин) может применяться для купирования послеоперационной боли (ПБ) после практически любой гинекологической операции – биопсии шейки матки, биопсии эндометрия, дилатации цервикального канала, кюретажа стенок полости матки и т.п.

НПВС эффективно купируют ПБ, позволяют избавиться от наркотиков, способствуют более быстрому выздоровлению, что обосновывает их частое использование для анальгезии в послеоперационный период [17, 18, 24, 26].

Сегодня более 50% всех хирургических вмешательств выполняются в *амбулаторных условиях*, к чему стремятся многие частные клиники, экономя деньги пациентов на оплате за длительность госпитализации. Это абсолютно новый аспект, поскольку еще недавно было немислимим, чтобы пациент покинул клинику в день операции, а сегодня до 70% пациентов именно так и делают. В домашних условиях у них всегда наготове должен быть оптимальный набор лекарств, в котором наличие кеторолака обязательно [11].

Одним из важных аспектов послеоперационного периода является своевременная и эффективная *профилактика спаек*, поскольку их формирование способствует развитию другого варианта боли – хронической тазовой боли.

Препарат группы НПВС кеторолак, широко используемый в послеоперационный период, приобретает и репутацию адекватного средства для профилактики спаечного процесса. На анимальных моделях было показано, что он обладает идеальными профилактическими свойствами в отношении послеоперационных спаек [9, 13, 16]. Прямая экстраполяция на человека требует дальнейших сравнительных исследований, хотя уже сейчас, согласно полученным данным о молекулярных и биохимических свойствах кеторолака по профилактике адгезивных процессов, можно говорить о перспективности данных исследований.

Кеторолак прямо подавляет адгезиогенные цитокины (интерлейкин (ИЛ)-1 α , ИЛ-2, ИЛ-6 и т.д.) и/или активированные цитокины (ИЛ-10 и ИЛ-4), которые способны подавлять образование спаек. В случаях, когда спайки все же образовывались, они были единичными и выражены тонкими. То есть кеторолак способствует профилактике образования спаек после операций, поскольку подавляет неоваскуляризацию, миграцию фибробластов, пролиферацию иммуноцитов, образование коллагена.

Учитывая то, что описаны случаи развития осложнений после назначения НПВС при лечении почечной недостаточности, изъязвления слизистой оболочки желудка, кровотечения в послеоперационный период [20, 22], перед плановым оперативным вмешательством целесообразно проводить оценку функционального состояния почек, желудка и системы гемостаза.

Кетанов (кеторолак) и опиаты. При тщательном взвешенном анализе эффективности Кетанова (кеторолака) и морфина при болевом синдроме различной этиологии сделан ряд выводов, которые необходимо учитывать при планировании ведения пациентов. Показано, что морфин позволяет купировать боль у 50% пациентов [7], тогда как кеторолак – у 31%. Степень обезболивающего эффекта у морфина также была больше. В состоянии покоя преимущества морфина с трактовкой как «значительное улучшение» отметили 49% пациентов, тогда как из принимавших кеторолак – 39%. Интенсивность индуцированной движе-

нием боли в группах была сходной, при этом чем выраженнее была боль до приема морфина или кеторолака, тем хуже она купировалась в обеих группах.

Необходимость увеличения кратности приема коррелировала с увеличением побочных эффектов только у женщин, принимающих морфин. Увеличение общей дозы морфина на 1 мг увеличивает риск развития побочных эффектов на 1,3%. В группе принимающих морфин одновременно с кеторолаком частота развития побочных эффектов была ниже на 11–14% по сравнению с группой, где назначался морфин в режиме монотерапии. Морфин чаще вызывал, по субъективным ощущениям, заторможенность, головокружение и зуд. Частота же тошноты и рвоты была сходной с группой, принимавшей кеторолак+морфин.

Основной вывод, сделанный авторами, – морфин обладает более выраженным обезболивающим эффектом в таком соотношении: если у 5 женщин, из группы, получавшей морфин (в режиме монотерапии), достигается желаемый обезболивающий эффект, то у 1 из 5 женщин из группы, получающей кеторолак, – эффект недостаточный. Объясняют это тем, что препараты – разные и эффекты – разные. Хотя интересный аспект, который акцентируется в работе: морфин более эффективен в первые 2–3 ч, тогда как кеторолак, имея больший период «полужизни», более эффективен в первые 4–6 ч [7].

В отличие от опиатов НПВС способны облегчать не только спонтанную, но и индуцированную ПБ [12, 21]. НПВС обладают более сбалансированным воздействием на ПБ [15].

В литературе приводятся разные мнения по поводу эффективности кеторолака по сравнению с морфином. Одни исследователи указывают, что морфин сильнее [8, 19], другие – что эти препараты эквивалентны [4, 5], а третьи – что кеторолак более эффективен [6, 10].

То, на что стоит обратить внимание в гинекологии – опиаты вызывают спазм гладких мышц [2], тогда как НПВС обладают выраженным спазмолитическим эффектом. Поэтому, например, при ПБ после гистерорезектоскопии целесообразно назначать только НПВС, в частности кеторолак (Кетанов).

Хотя опиаты имеют ряд недостатков, по обезболивающим свойствам они занимают место лидера и эталона, с которыми сравнивают эффективность обезболивающих свойств других претендентов.

В отношении кеторолака следует отметить некоторые его более привлекательные (по сравнению с опиатами) характеристики: прошел успешные испытания в военно-полевых условиях; в мирное время незаменим в отделениях скорой медицинской помощи [14].

Что касается соотношения цена/качество, то в данном случае, когда речь идет о Кетанове (кеторолаке), – только преимущества, что тоже немаловажно, особенно в период экономического кризиса.

НПВС при лечении эндометриоза. НПВС относят к препаратам первого ряда при болевом синдроме эндометриодного характера.

Основная масса иммунобиологических процессов при эндометриозе происходит в среде ЦОГ, поэтому НПВС имеют обоснованный клинический эффект благодаря способности подавлять ЦОГ.

Прослеживается определенная взаимосвязь между процессами воспаления и боли при эндометриозе, которые являются результатом воспалительных реакций в области его очагов, особенно при вовлечении брюшины. Интересным является тот факт, что при исчезновении болевых симптомов вследствие медикаментозного лечения диагностический поиск чаще всего ограничивается эндометриодным началом боли.

Основное ограничение применения НПВС – чрезмерно длительные курсы, а очень высокие дозы могут поражать гастроинтестинальный тракт. Поэтому помимо тщательного отбора больных при определении тактики лечения следует учитывать такие факторы, как «календарь боли», «болевого цикл». Поскольку эндометриоз – заболевание цикличное, то нет показаний к *постоянному* применению НПВС. Более эффективным и оправданным является *прицельное* применение обезболивающих средств. При данной патологии терапия позволяет не только быстро получить желаемый результат с целью обезболивания, но и оказать патогенетическое влияние, поскольку синтез простагландинов играет не последнюю роль в патогенезе эндометриоза. Общеизвестен механизм взаимосвязи простагландинов и боли.

Что касается выбора предпочитаемого НПВС для достижения обезболивающего эффекта при эндометриозе, то опыт автора статьи свидетельствует в пользу кеторолака (Кетанова), который, по моему убеждению, наряду с аналогами гонадотропин-релизинг-гормонов является «золотым стандартом» лечения эндометриоза [1, 2].

НПВС и тазовые инфекционные процессы (ТИП) с клиникой тазовой острой боли (ТОБ). По меньшей мере, два аспекта ТИП теоретически имеют предпосылки для применения НПВС, в частности кеторолака: болевой синдром и риск образования спаек.

Хотя ТИП может протекать со всеми признаками воспаления, обращает на себя внимание отсутствие во многих схемах лечения НПВС. Однако нередко ТИП протекает бессимптомно, например при хламидийной инфекции (варианте классического возбудителя ТИП), но речь идет о системном процессе, с болью как доминантным симптомом. Поэтому стоит говорить о практике включения НПВС в схемы лечения ТИП – ТОБ в качестве алгоритма.

Какие патогенетические аспекты теоретически могут считаться противопоказаниями для назначения НПВС? Говорят о возможности снижения иммунитета, что при ТИП весьма дискуссионно, особенно в свете представлений о локальном иммунном статусе в малом тазу. В доступной литературе нами не обнаружено доказательных данных (т.е. отвечающих требованиям доказательной медицины), указывающих на то, что НПВС при ТИП противопоказаны с точки зрения снижения иммунитета. По крайней мере, на фоне антибактериального лечения трудно дифференцировать антибиотико- или НПВС-индуцированное снижение иммунитета весьма сложно. Механизм боли – универсальный, поэтому обезболивание также должно носить универсальный характер.

Говоря о патогенезе *образования спаек* в результате ТИП, необходимо подчеркнуть его многофакторность. Один из факторов – в недрах физиологии и патофизиологии главного комплекса гистосовместимости при участии цитотоксических веществ, выделяемых из лимфоцитов при непосредственном или опосредованном участии простагландинов. Здесь, очевидно, кроются основания для применения НПВС, по крайней мере, они теоретически обоснованы. Как отмечалось, на анимальных моделях показана перспективность применения кеторолака для решения проблемы адгезивных процессов в малом тазу [9, 13, 16].

Краеугольным камнем тактики лечения эндометриоза остается этиотропная антибиотикотерапия. Но имеется достаточно оснований для применения при комплексном лечении НПВС, которые позволяют уменьшать интенсивность боли и воспаления. Накапливаясь в очаге воспаления, они способны менять локальные иммунологические свойства тканей, что способствует быстрому обратному

развитию воспалительного процесса [3]. НПВС могут влиять на патогенез образования спаек, в том числе в малом тазу. Так, кеторолак способен предупреждать развитие выраженного спаечного процесса, что особенно перспективно в свете репродуктивных планов женщины.

На основании изложенных аргументов и фактов, а также собственного врачебного опыта можно рекомендовать на протяжении терапии ТИП – ТОБ антибиотиками (т.е. в течение 5–7 дней) параллельное применение Кетанова (кеторолака трометамин) по 1–2 таблетки в день, что позволит повысить эффективность лечения этого заболевания.

ВЫВОДЫ

Кетанов незаменим в целях купирования послеоперационной боли, а также для фармакотерапии острой и хронической тазовой боли, тазовых инфекционных процессов, генитального эндометриоза.

Сучасні аспекти застосування нестероїдних протизапальних засобів у гінекологічній практиці

О. О. Берестовий

З огляду на новітні дані обговорюються важливі аспекти застосування нестероїдних протизапальних засобів, зокрема унікального ненаркотичного анальгетика Кетанов («Ranbaxy Laboratories Limited», Індія) у хірургічній практиці після гінекологічних операцій з метою купірування післяопераційного болю, а також для фармакотерапії гострого та хронічного тазового болю, тазових інфекційних процесів, генітального ендометріозу.

Ключові слова: післяопераційний біль, тазовий біль, тазовий інфекційний процес, генітальний ендометріоз, лікування, нестероїдні протизапальні засоби, кеторолака трометамін, Кетанов.

Modern aspects of application of not steroid anti-inflammatory agents in the gynecologic practice

O.A. Berestovoi

Taking into account up-to-date information the prominent aspects of not steroid anti-inflammatory application of agents, in particular unique not narcotic analgesic Ketanov ("Ranbaxy Laboratories Limited", India) in the surgical practice after gynecologic operations with a view of postoperative pain and also for pharmacotherapy acute and chronic pelvic pain, pelvic infectious processes, and genital endometriosis are discussed.

Key words: postoperative pain, pelvic pain, pelvic infectious process, genital endometriosis, treatment, not steroid anti-inflammatory agents, ketorolac tromethamine, Ketanov.

ЛИТЕРАТУРА

- Берестовой О.А. Новые перспективы в лечении эндометриоза // Здоровье женщины. – 2003. – № 4 (16). – С. 54–62.
- Берестовой О.А. Генитальный эндометриоз: так что же мы лечим? // Здоровье женщины. – 2006. – № 1 (25).
- Насонов Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты // РМЖ. – 1999. – Т. 7, № 8. – www.rmj.ru/main.htm/rmj/t7/n8/9.htm.
- A double-blind study of the speed of onset of analgesia following intramuscular administration of ketorolac tromethamine in comparison to intramuscular morphine and placebo / Rice A.S., Lloyd J., Miller C.G. et al. // Anaesthesia. – 1991. – V. 46. – P. 541–544.
- A randomized comparison of ketorolac tromethamine and morphine for

- postoperative analgesia in critically ill children / Lih-Lai M.W., Kauffman R.E., Uy H.G. et al. // Crit. Care Med. – 1999. – V. 27. – P. 2786–2791.
- Comparison of ketorolac and morphine for postoperative pain after major surgery / Stouten E.M., Armbruster S., Houmes R.J. et al. // Acta. Anaesthesiol. Scand. – 1992. – V. 36. – P. 716–721.
- Comparison of Morphine, Ketorolac, and their combination for postoperative pain: Results from a large, randomized, double-blind trial / Cepeda M.S., Carr D.B., Miranda N.R. et al. // Anesthesiol. – 2005. – V. 103 (6). – P. 1225–1232.
- Comparative analgesic efficacy of patient-controlled analgesia with ketorolac versus morphine after elective intra-abdominal operations / Cepeda M.S., Vargas L., Ortegón G. et al. // Anesth. Analg. – 1995. – V. 80. – P. 1150–1153.
- DiZerega G.S. Contemporary adhesion prevention // Fertil. Steril. – 1994. – V. 61. – P. 219–235.
- Efficacy of ketorolac tromethamine versus meperidine in the ED treatment of acute renal colic / Larkin G.L., Peacock W.F., Pearl S.M. et al. // Am. J. Emerg. Med. – 1999. – V. 17. – P. 6–10.
- Eliminating intensive postoperative care in same-day surgery patients using short-acting anesthetics / Apfelbaum J.L., Walawander C.A., Graseola T.H. et al. // Anesthesiol. – 2002. – V. 97 (1). – P. 66–74.
- Gilron I., Brian M., Murray H. Cyclooxygenase-2 inhibitors in postoperative pain management: Current evidence and future directions // Anesthesiol. – 2003. – V. 99 (5). – P. 1198–1208.
- Holschneider C.H., Nejad F., Montz F.J. Immunomodulation with interleukin-10 and interleukin-4 compared with ketorolac tromethamine for prevention of postoperative adhesions in a murine model // Fertil Steril. – 1999. – V. 71. – P. 67–73.
- Jelinek G.A. Ketorolac versus morphine for severe pain. Ketorolac is more effective, cheaper, and has fewer side effects // BMJ. – 2000. – V. 321. – P. 1236–1237.
- Kehlet H., Werner M., Perkins F. Balanced analgesia: What is it and what are its advantages in postoperative pain? // Drugs. – 1999. – V. 58. – P. 793–797.
- Ketorolac tromethamine, a non-steroidal anti-inflammatory drug: ability to inhibit post-radical pelvic surgery adhesions in a porcine model / Montz F.J., Monk B.J., Lacy S.M., Fowler J.M. // Gynecol. Oncol. – 1993. – V. 48. – P. 76–79.
- Oral aspirin in postoperative pain: A quantitative systematic review / Edwards J.E., Oldman A.D., Smith L.A. et al. // Pain. – 1999. – V. 81. – P. 289–297.
- Po A.L., Zhang W.Y. Analgesic efficacy of ibuprofen alone and in combination with codeine or caffeine in post-surgical pain: A meta-analysis // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 1998. – V. 53. – P. 303–311.
- Powell H., Smallman J.M., Morgan M. Comparison of intramuscular ketorolac and morphine in pain control after laparotomy // Anaesthesia. – 1990. – V. 45. – P. 538–542.
- Preoperative ketorolac increases bleeding after tonsillectomy in children / Splinter W.M., Rhine E.J., Roberts D.W. et al. // Can. J. Anaesth. – 1996. – V. 43. – P. 560–563.
- Richardson J., Sabanathan S., Shah R. Post-thoracotomy spirometric lung function: The effect of analgesia: A review // J. Cardiovasc. Surg. – 1999. – V. 40. – P. 445–456.
- Schmidt A., Bjorkman S., Akeson J. Preoperative rectal diclofenac versus paracetamol for tonsillectomy: Effects on pain and blood loss // Acta. Anaesthesiol. Scand. – 2001. – V. 45. – P. 48–52.
- Selectivity of non steroidal anti-inflammatory drugs are inhibitors of constitutive and inducible cyclooxygenase / Mitchell J.A., Akarasereenont P., Thiemermann C. et al. // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1993. – V. 90. – P. 11693–11697.
- Single-dose ketorolac and pethidine in acute postoperative pain: Systematic review with meta-analysis / Smith L.A., Carroll D., Edwards J.E. et al. // Br. J. Anaesth. – 2000. – V. 84. – P. 48–58.
- The release of spinal prostaglandin E2 and the effect of nitric oxide synthetase inhibition during strychnine-induced allodynia / Milne B., Hall S.R., Sullivan M.E., Loomis C. // Anesth. Analg. – 2001. – V. 93. – P. 728–733.
- White P.F. The role of non-opioid analgesic techniques in the management of pain after ambulatory surgery // Anesth. Analg. – 2002. – V. 94. – P. 577–585.

КЕТАНОВ

... повернення в світ БЕЗ БОЛЮ



Ненаркотичний
анальгетик
із силою опіатів

Не викликає
залежності
та звикання

Реклама. Лікарський засіб.

Кетанов – кеторолаку трометамін,

зарєстрована торгова марка компанії "Ранбаксі Лабораторізі Лімітед", Індія.

Р. П. UA/2596/01/01, UA/2596/01/02. Перед застосуванням обов'язково ознайомтеся з інструкцією.

RANBAXY
www.ranbaxy.com.ua

Негормональная терапия климактерических расстройств

Е.Н. Голчук

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Климактерический синдром осложняет физиологическое течение климактерического периода и характеризуется вазомоторными, эндокринно-обменными и нервно-психическими нарушениями, что требует своевременной и адекватной коррекции. В статье изложена информация об альтернативном растительном препарате Трибестан, эффективном в купировании климактерических расстройств.

Ключевые слова: климактерический синдром, лечение, Трибестан.

В связи с увеличением продолжительности жизни в современном обществе растет интерес к проблемам здоровья женщин старшей возрастной группы. Прогнозируется, что к 2030 г. количество женщин старше 50 лет составит 1,2 млрд [3].

Климактерический период – физиологический период жизни женщины, в течение которого преобладают инволютивные процессы, характеризующиеся прекращением сначала детородной, а затем и менструальной функции.

В климактерическом периоде выделяют несколько фаз [3]:

- менопауза – прекращение менструаций на фоне угасания функциональной активности яичников. Этот период определяется ретроспективно при отсутствии спонтанных менструаций в течение 12 мес, не связанном с какими-либо возрастными причинами физиологического (беременность, лактация) или патологического характера. Различают физиологическую (менструации прекращаются самостоятельно) и искусственную (менструации прекращаются после хирургического удаления яичников с/без гистерэктомии или под воздействием облучения или химиотерапии) менопаузу;
- пременопауза – период подготовки организма женщины к прекращению менструальной функции, начинающийся с появления первых симптомов климактерия и заканчивающийся последней менструацией. Считают, что пременопауза начинается с 45–47 лет и продолжается 4 года – 5 лет лет;
- постменопауза – период с момента последней самостоятельной менструации (естественной или искусственной) до конца жизни женщины;
- перименопауза – включает период с момента появления первых клинических, эндокринологических, биологических симптомов менопаузы и 2 года после последней самостоятельной менструации. Выделение этого периода клинически важно, т. к. позволяет своевременно оценить изменения, происходящие в организме женщины, и решить вопрос об адекватной терапии климактерического периода;
- преждевременная менопауза – менопауза, наступающая в возрасте, меньшем на 2 стандартных отклонения (SD) от среднего возраста менопаузы для данной популяции, однако на практике нередко за точку отсчета принимают возраст 36–39 лет;
- ранняя менопауза – прекращение менструации в 40 лет – 44 года.

Факторы риска ранней менопаузы [6]:

- курение;
- прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК);
- голодание;
- стрессы;
- хронические заболевания;
- применение некоторых лекарственных препаратов;
- проживание над уровнем моря выше 3500 м.

За 10 лет до наступления менопаузы происходит уменьшение количества овуляторных менструальных циклов, истощается фолликулярный аппарат яичников, за 8 лет – выявляют изменения содержания гормонов в сыворотке крови, за 4 года – регистрируют нарушения менструального цикла.

Универсальными маркерами эстрогенного дефицита в перименопаузе принято считать вазомоторные и эмоционально-психические нарушения, проявляющиеся в виде климактерического синдрома различной выраженности.

Климактерический синдром (КС) – патологический симптомокомплекс, развивающийся в период угасания функции репродуктивной системы на фоне общей возрастной инволюции организма. Его наличие осложняет физиологическое течение климактерического периода и характеризуется вазомоторными, эндокринно-обменными и нервно-психическими нарушениями [1, 5].

Клинические проявления КС нередко взаимосвязаны и могут быть обусловлены различными заболеваниями переходного возраста. Общая частота встречаемости КС варьирует от 40 до 80%, при этом у 37% женщин он наблюдается в пременопаузе и у 40–70% – с наступлением менопаузы. Наибольшая частота возникновения и интенсивность типичных симптомов КС отмечается в течение первых двух-трех лет периода постменопаузы.

Из разнообразия высказываемых женщинами жалоб на те или иные расстройства выделяют симптомы психологические и органические. Многие женщины жалуются на появление депрессии, резкую смену настроения, нарушения сна, нервозность, ухудшение памяти, недостаток энергии, концентрации внимания, что в основном объясняется реакцией на дефицит эстрогенов в ЦНС. Такие изменения негативно сказываются на психике и значительно снижают качество жизни женщин.

Органические симптомы КС включают атрофические изменения мочевого тракта, которые отмечаются у 80% женщин через 4 года – 5 лет после наступления менопаузы. При урогенитальных расстройствах отмечаются зуд, кровотечения или диспареуния, вагинальные инфекции, болезненное и непроизвольное мочеиспускание. Потеря тонуса поддерживающих связок и мышц тазового дна может вести к опущению и выпадению влагалища и матки. К эстрогензависимым тканям относятся также кожа, волосы и ногти. Все они подвержены атрофии, обусловленной генерализованным снижением содержания коллагена в период менопаузы. К поздним или хроническим заболеваниям, возникающим в постменопаузе, относятся заболевания сердечно-сосудистой системы и остеопороз.

ГИНЕКОЛОГИЯ

Классификация климактерических расстройств*

I группа - ранние симптомы	
Вазомоторные	Приливы жара, озноб, повышенная потливость, головная боль, гипотензия или гипертензия, учащенное сердцебиение
Эмоционально-психические	Раздражительность, сонливость, слабость, беспокойство, депрессия, забывчивость, невнимательность, снижение либидо
Вазомоторные и эмоционально-психические нарушения составляют симптомокомплекс, называемый климактерическим синдромом	
II группа - средневременные	
Урогенитальные	Сухость во влагалище, боль при половом сношении, зуд и жжение, уретральный синдром, цисталгия, недержание мочи
Кожа и ее придатки	Сухость, ломкость ногтей, морщины, сухость и выпадение волос
III группа - поздние	
Обменные нарушения	Сердечно-сосудистые заболевания, остеопороз

* В. Е. Балан, Я. З. Зайдиева.

В зависимости от степени тяжести течения КС различают его легкую, средней степени тяжести и тяжелую формы [1, 4].

При легкой форме отмечается до 10 приливов в течение суток при ненарушенном общем состоянии и работоспособности. Для КС средней степени тяжести характерны 10–20 приливов в течение суток, выраженные многообразные симптомы (головокружение, головная боль, нарушение сна, памяти и др.), ухудшающие общее состояние и снижающие работоспособность женщин. Тяжелая форма сопровождается полной или почти полной потерей работоспособности. При осложненном течении наблюдается несоответствие между числом приливов и тяжестью КС [1, 4, 7, 9].

Почти у половины женщин с КС отмечается его тяжелое течение (51%), у каждой третьей (33%) проявления носят умеренный характер и только в 16% КС сопровождается легкими проявлениями [6, 9].

Следует также учитывать продолжительность заболевания. Только у 18% женщин острые проявления КС исчезают в течение первого года с момента их появления. Продолжительность до 5 лет наблюдается у 35–56% женщин. Еще более длительное течение наблюдается у 26% пациенток. Наибольшая частота и интенсивность типичных проявлений КС отмечаются в течение первых 2–3 лет постменопаузы [2, 6, 9].

В настоящее время методом выбора при лечении соматовегетативных расстройств у пациенток менопаузального возраста является проведение заместительной гормональной терапии (ЗГТ) с использованием натуральных эстрогенов или их аналогов. Для фармакологической коррекции симптомов эстрогенодефицита в зависимости от исходного гормонального и соматического статуса женщины используют естественные, конъюгированные, синтетические эстрогены, гестагены, комбинированные эстроген-гестагенные средства, андрогены. Однако, согласно данным многочисленных исследований, назначение ЗГТ наиболее актуально для лечения тяжелых проявлений КС и поздних проявлений климактерия, однако ее применение ограничено рядом медицинских противопоказаний [7–9].

Для женщин, страдающих климактерическими расстройствами, при наличии противопоказаний или в случае отказа пациентки от ЗГТ рекомендуется общеукрепляющее лечение, лечебная физкультура, сбалансированная диета, а

также гомеопатические средства или фитотерапия. Сегодня широко применяют фитоэстрогены – растительные соединения, оказывающие селективное действие на эстрогеновые рецепторы. Однако кроме фитоэстрогенов распространение получают фитопрепараты с гормоноподобным действием. На рынке Украины хорошо зарекомендовал себя Трибестан, который является оригинальным негормональным препаратом болгарской фармацевтической компании „Sopharma”. В препарат входит активная субстанция, содержащая стероидные сапонины фурастанолового типа, среди которых преобладает протодиосцин.

Сапонины представляют собой широко распространенную у растений группу гликозидов, характерным свойством которых является способность давать коллоидные растворы, легко образующие пену. В зависимости от строения сапонины классифицируют на тритерпеноидные и стероидные. Стероидные сапонины родственны по химической структуре сердечным гликозидам и стероидным гликоалкалоидам. В отличие от сердечных гликозидов стероидные сапонины не влияют на сердечную деятельность, а от стероидных гликоалкалоидов их отличает то, что они не содержат азот. Именно стероидные сапонины фурастанолового типа являются активными составными частями растения *Tribulus terrestris* L. Преобладающие фурастаноловые бигликозиды – протодиосцин и протограцилин; оба они испытаны биологически как чистые вещества.

После приема Трибестана внутрь в течение 24 ч с желчью выводится 2–3% протодиосцина; в моче протодиосцин не определяется, что свидетельствует об интенсивной биотрансформации его в организме. Результаты фармакокинетических исследований при пероральном и внутривенном применении препарата Трибестан показали, что содержащееся в составе вещество протодиосцин быстро элиминировалось из плазмы крови: через 3 ч его концентрация в ней незначительна.

Трибестан при КС рекомендуется принимать внутрь по 1–2 таблетки (в зависимости от тяжести проявлений синдрома) 3 раза в сутки во время еды. Длительность курса – не менее 30 дней. Поддерживающая доза – 2 таблетки в сутки в течение 50–60 дней.

Продолжительность курса приема Трибестана и необходимость проведения повторных курсов определяется в зависимости от переносимости и эффективности проводимого лечения; в среднем при климактерическом синдроме она составляет 60–90 дней.

Трибестан оказывает выраженный стимулирующий эффект на секрецию организма различных гормонов. Особенно сильно выражено действие Трибестана на секрецию гормонов гипофизарно-гонадной оси. Эффект воздействия Трибестана в одинаковой степени сильно выражен как на гипофизарном, так и на гонадном уровне. У женщин Трибестан влияет в основном на уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). По результатам испытаний очевидно высокая степень воздействия препарата на увеличение выработки. На базе экспериментальных данных (П. Димов, М. Тасков, 2005 г.) по изучению активирующего действия Трибестана на некоторые ферменты установлено, что Трибестан влияет на синтез аденилатциклазы, что способствует образованию циклического АМФ, который, в свою очередь, является одним из звеньев биосинтеза стероидов. В проведенных клинических исследованиях показано, что концентрация эстрадиола в сыворотке крови здоровых женщин, принимавших перорально препарат Трибестан в течение 5 дней (по 250 мг 3 раза в день), возросла в 1,5 раза [8].

Так же установлено, что препарат способствует снижению секреции лютеинизирующего гормона передней долей гипофиза. Это приводит к устранению таких психоэмоциональных и вегетососудистых нарушений, как приливы, потливость, раздражительность, головная боль, головокружения, нарушения сна, тревожность, учащенное сердцебиение, депрессия, возникающих в климактерический период и обусловленных резким снижением продукции эстрогенов [8].

Подводя итоги, следует отметить, что Трибестан является оптимальным препаратом в купировании климактерических расстройств легкой и умеренной степеней выраженности, а также препаратом выбора на этапе обследования и ведения женщин с тяжелыми формами климактерических расстройств. Если же говорить о применении Трибестана в терапевтической практике, то он может использоваться в качестве препарата сопровождения у пациенток старше 40 лет в комплексном лечении вазомоторной и неврологической симптоматики, учитывая его эффективность и безопасность, что позволяет значительно улучшить качество жизни женщин этой возрастной группы.

**Негормональна терапія клімактеричних розладів
Є.Н. Гопчук**

Клімактеричний синдром ускладнює фізіологічний перебіг клімактеричного періоду і характеризується вазомоторними, ендокринно-обмінними і нервово-психічними порушеннями, що вимагає своєчасної і адекватної корекції. У статті викладена інформація про альтернативний фітоестрогенам фітопрепарат Трибестан, ефективний в усуненні клімактеричних розладів.

Ключові слова: клімактеричний синдром, лікування, Трибестан.

**Non-hormonal therapy of of climacteric disorders
E.N. Gopchuk**

A climacteric syndrome complicates the physiological flow of menopause and characterized by vasculomotor, endocrine - exchange and nervously violations, that requires a timely and adequate correction. Information about alternative preparation Tribestan effective in cut short of climacteric disorders is expounded in the article.

Key words: climacteric syndrome, treatment, Tribestan

ЛИТЕРАТУРА

1. Депрессивные нарушения у женщин с менопаузальным синдромом / Попов А.А., Изможерова Н.В., Андреев А.Н. и др. // Проблемы репродукции. – 2005. – № 1. – С. 17–18.
2. Зайдиева Я.З. Новые возможности лечения климактерических расстройств в постменопаузе // Южно-Российский медицинский журнал. – 2003. – № 2. – С. 64–70.
3. Репина М.А. Проблемы менопаузального перехода: низкодозированная заместительная гормональная терапия микронизированным эстрадиолом в сочетании с дидрогестероном // Фарматека. – 2008. – № 14. – С. 39–44.
4. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Медико-биологические проблемы климактерия и постовариэктомии / В кн.: Неоперативная гинекология. – М.: МИА, 2003. – С. 458–499.
5. Сметник В. П. Клинические аспекты климактерических расстройств // Материалы конференции «Гормональная терапия климактерических расстройств». – М., 1994. – С. 4–8.
6. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Патфизиология климактерия и новые возможности заместительной гормонотерапии у женщин в постменопаузе // Русский медицинский журнал. – 2003. – № 16, Т. 11. – С. 22–26.
7. Samsioe G. Medical and surgical Strategies for treating urogynecological disorders // Int. J. Fertil. – 1996. – V. 2, 41 (2). – P. 136–141.
8. Schnatz P.F., Banever A.E., Greene J.F. Menopausal symptoms in clinical population: a pilot study // Menopause. – 2005. – Vol. 12, № 5. – P. 623–629.
9. Studd J., Panay N. Hormones and depression in women // Climacteric. – 2004. – № 7. – P. 344–347.

ТРИБЕСТАН

Таблетки 250 мг №60

ПОКРАЩУЄ СЕКСУАЛЬНІ ФУНКЦІЇ

Р.П. № 09/40309/01/01 Вид 1.5.12.05. Перед застосуванням ознайомтеся з інструкцією.



Надасть сили, поверне впевненість!



Без рецепта!

 **sopharma**[®]
PHARMACEUTICALS

Оптимизация лечения дисфункциональных маточных кровотечений у женщин репродуктивного возраста

О.В. Грищенко, Т.А. Струк, А.В. Сторчак

Харьковская Медицинская Академия последипломного образования

Дисфункциональные маточные кровотечения (ДМК) являются широко распространенной медицинской и социальной проблемой в большинстве развитых стран. Меноррагии оказывают большое влияние на трудоспособность и качество жизни женщин. В последние десятилетия отмечается рост частоты маточных кровотечений, что может быть связано с увеличением общего количества менструальных циклов (МЦ) у современных женщин в течение жизни, поскольку возраст менархе (наступления первой менструации) уменьшается, практикуется большой перерыв между родами и снижается частота аменореи, связанной с лактацией. Нарушения МЦ, проявляющиеся кровотечениями, стоят на втором месте среди гинекологических проблем, связанных с направлением женщин на госпитализацию [3, 7].

Сильные кровотечения во время менструаций являются одной из основных причин возникновения железодефицитной анемии. Высокая частота маточных кровотечений у женщин молодого возраста влечет за собой не только медицинские, но и экономические последствия. Так, например, в Великобритании было подсчитано, что нарушения менструального цикла стоят здравоохранению 800 фунтов стерлингов в год. По поводу маточных кровотечений к врачу обращается 5% всех женщин Великобритании, а в США меноррагиями страдают 2,8 млн. женщин [6]. В Украине, по данным разных авторов, маточные кровотечения составляют от 18 до 30% среди всех гинекологических заболеваний [4]. До 50–60% всех ДМК наблюдаются в климактерический период, 10–15% – в юношеском возрасте.

Традиционно маточные кровотечения принято называть дисфункциональными. Хотя согласно точному определению, ДМК – это кровотечения из эндометрия, не связанные с беременностью, органическими заболеваниями матки и системными расстройствами. Часто для обозначения маточных кровотечений используется термин «аномальные маточные кровотечения» (АМК), который подразумевает наличие кровянистых выделений из матки, характеризующихся чрезмерными продолжительностью и количеством теряемой крови, а также нарушением цикличности, т.е. он включает все циклические и ациклические кровотечения из матки независимо от их генеза.

В норме длительность МЦ варьирует от 21 до 35 дней, длительность менструального кровотечения составляет 3–7 дней, общая кровопотеря колеблется от 40 до 80 мл. Исходя из этого, диагноз АМК ставится при увеличении длительности кровянистых выделений более 7 дней, кровопотере более 80 мл и нарушении цикличности кровянистых выделений. У 20% женщин средняя менструальная кровопотеря превышает 60 мл, ее величина может на 40% варьировать от цикла к циклу. При ежемесячных кровопотерях более чем 50–60 мл у большинства женщин может наблюдаться отрицательный баланс железа в организме [6].

В зависимости от характера нарушений выделяют различные симптомы АМК:

- меноррагии (гиперменорея) – чрезмерные (более 80 мл) или длительные менструации (более 7 дней) с регулярным интервалом в 21–35 дней;

- метроррагии – нерегулярные, межменструальные кровянистые выделения из матки (чаще неинтенсивного характера);
- менометроррагии – нерегулярные, длительные маточные кровотечения (наиболее частый симптом АМК);
- полименорея – частые менструации с интервалом менее 21 дня.

Существуют различные классификации маточных кровотечений. Наиболее принятыми считаются классификации, основанные на генезе кровотечений, с учетом особенностей гормонального фона и возраста их возникновения. Так, выделяют 3 основных вида маточных кровотечений:

- органические кровотечения, связанные с патологией матки (миома матки, аденомиоз и т.д.), яичников (гормонпродуцирующие опухоли) или с системными заболеваниями (коагулопатии, цирроз печени и др.);
- дисфункциональные кровотечения (ановуляторные и овуляторные);
- ятрогенные кровотечения, связанные с неблагоприятным влиянием гормональных и негормональных препаратов (непрерывный прием прогестагенов, применение депо-форм прогестагенов, внутриматочных средств (ВМС) с прогестагенами, антикоагулянтов).

Согласно клинко-патогенетической классификации (ISFraser, 1990) [4, 6], маточные кровотечения делятся на:

- овуляторные – кровотечения при овуляторном менструальном цикле, которые возникают в результате нарушений на уровне эндометриальных факторов регуляции (нарушение метаболизма простагландинов, расстройства местных систем коагуляции и фибринолиза, нарушения активности цитокинов, матричных металлопротеиназ т.п.);
- ановуляторные – кровотечения при ановуляторном менструальном цикле, которые возникают в результате нарушений гипоталамо-гипофизарно-яичниковой регуляции.

Кровотечения могут наблюдаться в различные возрастные периоды, имея при этом свои особенности, поэтому принято выделять ювенильные кровотечения, кровотечения репродуктивного возраста и пери- и постменопаузы. В периоды менархе и перименопаузы наиболее часто отмечаются ДМК, обусловленные нарушениями гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы [4].

Частота ювенильных маточных кровотечений составляет примерно 10% из заболеваний пубертатного периода, 70–80% которых по своей природе являются ановуляторными. Возникновение ановуляции обусловлено незрелостью гипоталамо-гипофизарной системы, что приводит к нарушению циклического образования и выделения гонадотропинов, нарушению процессов фолликулогенеза в яичниках и возникновению ановуляции, для которой характерна атрезия фолликулов, не достигших овуляторной зрелости. Создается прогестерондефицитное состояние, на фоне которого под действием эстрогенов происходит активация пролиферативных процессов в эндометрии. Ювенильные маточ-

ные кровотечения чаще характеризуются полименореей или менометроррагиями [2].

В репродуктивном возрасте необходимо проводить дифференциальный диагноз с кровотечениями, обусловленными нарушениями в системе гемостаза, частота которых может достигать 20–25%. Для кровотечений, обусловленных патологией системы гемостаза, характерны нарушения МЦ с появления менархе в виде меноррагий, сопровождающихся снижением уровня гемоглобина, наличием характерного анамнеза (геморрагии и постоперативные кровотечения) и семейной предрасположенности [5].

Кровотечения в перименопаузе чаще носят ановуляторный характер и обусловлены в основном снижением функции яичников.

Механизмы овуляторных ДМК во многом до сих пор неизвестны, при этом не отмечается нарушений секреции гипофизарных гормонов и половых стероидов. Предполагают, что они могут быть связаны с нарушениями сосудистого гемостаза и репаративных процессов в эндометрии. В настоящее время механизмы возникновения ДМК представляются следующим образом: во время овуляторного МЦ происходят циклические изменения желез, сосудов и стромального компонента эндометрия. В фазе пролиферации доминирует продукция эстрогенов, поддерживающая рост эндометрия и увеличение в нем прогестероновых рецепторов. В фазе секреции доминирует и продукция прогестерона желтым телом, сопровождающая дифференциацией компонентов эндометрия (железистой секрецией и стромальной децидуализацией). Когда желтое тело исчезает, уровни эстрогенов и прогестерона падают, происходит отторжение функционального слоя эндометрия в виде менструального кровотечения.

Доказано, что стероидные гормоны яичников способны оказывать действие на кровеносные сосуды, т.е. вазоактивны. Базальные артериолы эндометрия относительно невосприимчивы к стероидным гормонам, тогда как сосуды функционального слоя изменяются под действием стероидных гормонов. Эстрогены вызывают снижение сопротивления сосудов матки и как следствие этого – повышение маточного кровотока. Этот эффект нивелирует присутствие прогестерона. У женщин с ДМК наблюдается усиление кровотока в эндометрии, связанное с увеличением уровня эстрогенных рецепторов и усилением действия эстрадиола [6].

Пролиферация и дифференциация клеток эндометрия, а также возникновение менструального кровотечения зависят не только от уровня половых стероидных гормонов, но и от локальной продукции других биологически активных клеточных регуляторов.

Такими мощными вазоактивными веществами местного действия, участвующими в контроле потери крови во время менструации, являются простагландины. Продукция простагландинов регулируется концентрацией циркулирующих в крови эстрогенов и прогестерона; прогестерон действует как ингибитор синтеза простагландинов в эндометрии, снижение уровня прогестерона способствует усилению их продукции.

Простагландины обладают различными свойствами: простагландин E_2 и простаглицлин являются вазодилаторами и антиагрегантами. Простагландин $F_{2\alpha}$ и тромбоксан – вазоконстрикторами и стимуляторами агрегации. Во время фазы пролиферации в эндометрии синтезируется примерно одинаковое количество простагландина E_2 и простагландина $F_{2\alpha}$, тогда как в фазе секреции уровень простагландина $F_{2\alpha}$ прогрессивно увеличивается. В норме в менструальной крови соотношение простагландина $F_{2\alpha}$: простагландина E_2 равно 2:1, т.е. доминирует вазоконстрикторное действие и повышение агрегационных свойств крови, позволяющее избежать длительной менструации. Сдвиг соотношения простаглан-

дин $F_{2\alpha}$: простагландин E_2 может служить одной из причин овуляторных ДМК, тогда как увеличение концентрации простагландинов при снижении уровня прогестерона может усиливать кровопотерю при менструации. Успешное лечение овуляторных ДМК применением ингибиторов простагландинсинтетазы и препаратов, нормализующих соотношение простагландинов в тканях, подтверждает эту точку зрения [6].

Помимо простагландинов в механизмах менструального кровотечения участвует большое число других клеточных регуляторов, факторов роста, цитокинов, оказывающих влияние на сосудистый и стромальный компонент эндометрия, регенерацию и пролиферацию эндометрия, а также баланс факторов гемостаза. Гемостаз условно подразделяется на тромбоцитарный (первичный) и коагуляционный (вторичный) и осуществляется в результате взаимодействия 3 основных функционально-структурных компонентов: стенки сосудов (эндотелия и субэндотелиальных образований), клеток крови, в первую очередь – тромбоцитов и плазменных ферментных систем – преимущественно свертывающей, фибринолитической и калликреин-кининовой. Первичный его компонент играет ведущую роль в создании тромбоцитарной гемостатической пробки (адгезия, обратимая агрегация, секреция с необратимой агрегацией тромбоцитов) и подготовке необходимых условий для окончательного образования кровяного сгустка в сосудах вследствие действия коагуляционного звена гемостаза. Коагуляция – многоэтапный процесс, в котором участвуют как минимум 13 факторов свертывания крови и калликреин-кининовая система. Коагуляция завершает окончательное образование и консолидацию тромба. Взаимодействие ее внешнего (II, V, VII, X) и внутреннего (II, V, VIII, IX, X, XI, XII, факторы) пути приводит к образованию тромбина, под влиянием которого фибриноген превращается в фибрин с последующей стабилизацией фибрина и ретракцией сгустка при участии XIII фактора.

Образование фибрина регулируется фибринолитической системой; циркулирующий в крови плазминоген под влиянием синтезируемого в эндотелии кровеносных сосудов его активатора превращается в плазмин, который способствует растворению избыточных количеств фибрина.

В свою очередь, излишки плазмينا инактивируются а-антиплазмином [7].

Активный фибринолиз в полости матки предотвращает образование тромбов и развитие внутриматочной адгезии. Усиленная кровопотеря во время менструации связана с активацией фибринолиза в эндометрии при овуляторных ДМК. Эстрогены стимулируют фибринолиз, а прогестерон ингибирует этот процесс за счет увеличения концентрации ингибиторов фибринолиза. Избыточная активация фибринолитической системы может нарушить баланс системы гемостаза, вызывая раннее разрушение тромбов в сосудах эндометрия и усиление потери крови, что может приводить к необъяснимой природе меноррагий.

В норме первичный гемостаз в эндометрии достигается не только путем образования мелких тромбов в спиральных артериолах, но и посредством их спазма. Мощными вазоконстрикторами являются эндометриальные эндотелины, недостаток их продукции может увеличить продолжительность кровотечения и таким образом способствовать возникновению меноррагий [4].

Для остановки менструального кровотечения необходимы реэпителизация и неоваскуляризация эндометрия, которые начинаются со 2-го дня менструации и полностью завершаются к 4–5-му дню. Центральную роль в репаративных процессах играют местные ростовые факторы (сосудисто-эндотелиальный фактор, фактор роста фибробластов, эпи-

дермальный ростовой фактор и др.), изменение содержания которых может приводить к увеличению длительности менструального кровотечения.

Таким образом, продолжительность и обильность кровотечений могут быть обусловлены:

- недостаточной вазоконстрикцией сосудов;
- нарушениями в свертывающей системе крови;
- нарушениями процессов регенерации эндометрия;
- неполноценной десквамацией морфологически измененного эндометрия.

На диагностическом этапе врач должен решить три основные задачи:

- уточнить источник кровотечения (маточное или нематочное);
- выяснить генез кровотечения (органическое или дисфункциональное);
- определить характер кровотечения (овуляторное или ановуляторное).

Для решения первой задачи путем осмотра исключаются патологические изменения шейки матки (полипы, цервицит, опухоли и др.), влагалища (травма, инородные тела, атрофический кольпит и др.), мочевыводящих путей (камни, дивертикулы) и прямой кишки.

На следующем этапе исключаются органические причины маточных кровотечений, связанные с внутриматочной и яичниковой патологией, осложнениями беременности, наличием экстрагенитальной патологии, неблагоприятным влиянием гормональных и негормональных препаратов. Наиболее частыми органическими причинами маточных кровотечений являются гиперплазия и полипы эндометрия, миома матки и аденомиоз.

Для выяснения причины кровотечения важное значение имеет анализ характера менограмм или типа нарушений МЦ, измерение ректальной температуры. Лабораторная диагностика включает проведение клинического и биохимического анализов крови (определения сывороточного железа, билирубина, печеночных ферментов), исследование системы гемостаза, определение β -субъединицы ХГ, уровня прогестерона, эхографию органов малого таза (оптимально на 5–7-й дни МЦ). При подозрении на опухоль яичников исследуется уровень онкомаркеров – СА-125, СА 19-9 [3, 6].

Дальнейшая тактика зависит от наличия или отсутствия органической патологии матки и яичников, ее характера, возраста пациентки. При подозрении на внутриматочную патологию для ее исключения и уточнения диагноза производится гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание с морфологическим исследованием соскоба эндометрия и эндощервика, при подозрении на органическое поражение в яичниках – оперативное лечение. При отсутствии данных, свидетельствующих об органической патологии у женщин старше 40 лет, а также у женщин моложе 40 лет, относящихся к группе риска гипер- и неопластических процессов эндометрия (хроническая ановуляция, нарушения ритма менструаций, ожирение, наличие патологии эндометрия в анамнезе), необходимо проведение гистероскопии и диагностического выскабливания для исключения предрака и рака эндометрия. У больных молодого возраста с регулярным ритмом менструаций отсутствие данных о патологии эндометрия по результатам УЗИ или данным недавно произведенной гистероскопии можно проводить консервативное лечение. Если данные гистероскопии и гистологического исследования соскоба эндометрия указывают на отсутствие органической патологии в матке, исключены патологии в яичниках и нарушения в системе гемостаза, кровотечения можно расценивать как дисфункциональное и проводить консервативную терапию.

Основной целью терапии меноррагий является улучшение качества жизни пациенток. Многие женщины, страдающие этим заболеванием, выбирают инвазивные методы лечения. Тем не менее медикаментозная терапия является методом выбора, и ее предпочитают те пациентки, которые хотят сохранить репродуктивную функцию [8].

Лечение ДМК у молодых женщин начинают по принципу «от простого к сложному», поэтому сначала назначают негормональные средства, регулирующие все звенья незрелых связей гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы и влияющие на нормализацию синтеза местных факторов гемостаза. Только при отсутствии положительного эффекта от негормональной терапии проводится гормональный гемостаз. Хирургический гемостаз у молодых женщин применяется редко.

Принципы терапии маточных кровотечений преследуют 2 основные цели: остановку кровотечения и профилактику его рецидивов. При подозрении на патологию эндометрия (полип, гиперплазия) остановку кровотечения проводят путем лечебно-диагностического выскабливания или резектоскопии. При отсутствии внутриматочной патологии назначают симптоматическую гемостатическую терапию или гормональный гемостаз [6].

Гемостатическая терапия включает назначение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС), блокирующих простагландинсинтезу, нормализующих соотношение простагличина и тромбксана. Lethaby и соавторами было проведено 16 рандомизированных клинических исследований отдельных НПВС, в ходе которых изучалась эффективность этих препаратов при лечении женщин, страдающих ДМК, по сравнению с плацебо, с другими НПВС и с альтернативными методами медикаментозной терапии. В пяти из семи плацебо-контролируемых клинических исследованиях было показано, что на фоне применения НПВС достоверно уменьшается количество выделяемой менструальной крови, а также происходит регуляция других менструальных симптомов. Результаты небольших клинических исследований, в ходе которых сравнивалась эффективность НПВС с эффективностью этамзилата, гестагенов для орального применения, тампонов, пропитанных прогестероном, и оральных контрацептивов, показали достоверные различия в скорости достижения терапевтического эффекта. На основании полученных данных утверждать, что НПВС эффективнее уменьшает маточное кровотечение, чем этамзилат или оральные гестагены. Действие НПВС основано на угнетении синтеза простагличидинов, обусловленном снижением активности циклооксигеназы (ЦОГ) – ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты. Кроме того, НПВС ингибируют миграцию нейтрофильных гранулоцитов и реактивность лимфоцитов. Все это объясняет противовоспалительный, жаропонижающий эффекты препаратов. Известны две изоформы ЦОГ: ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Простагличидины, продуцируемые ЦОГ-1, играют физиологическую роль в защите слизистой оболочки пищеварительного тракта, почечной регуляции натриево-водного баланса, сосудисто-тромбоцитарном гомеостазе. ЦОГ-2 продуцирует простагличидины, влияющие на воспалительный ответ и процессы клеточной пролиферации. Важен тот фактор, что ЦОГ-2 в нормальных условиях отсутствует, а образуется под действием цитокинов и других тканевых факторов, индуцирующих воспаление. Конституируя вышеизложенное, селективность противовоспалительного действия НПВС должна быть направлена на ингибирование ЦОГ-2, а ингибирование ЦОГ-1 является нежелательной реакцией препаратов. На основании этих данных была создана новая группа НПВС селективного ингибирования ЦОГ-2, к которой относится и рофекоксиб (денебол).

НПВС классифицируются в зависимости от селективности ингибирования ЦОГ-1 или ЦОГ-2 следующим образом (J.Frolich,1997, в модификации):

1. Селективные ингибиторы ЦОГ-1: низкие дозы аспирина.

2. Неселективные ингибиторы ЦОГ-1 и ЦОГ-2: диклофенак, ибупрофен, кетопрофен, кеторолак, напроксен, индометацин, пироксикам, парацетамол, кетопрофен и др.

3. Селективные ингибиторы ЦОГ-2: мелоксикам, нимесулид. По сравнению с первыми двумя группами обладают минимальным количеством побочных эффектов при применении в малых и средних дозах, однако при применении высоких доз побочных эффекты наблюдаются.

4. Специфические ингибиторы ЦОГ-2: рофекоксиб, целекоксиб, парекоксиб, эторикоксиб, валдекоксиб. Не уступают по эффективности и значительно превосходят по безопасности вышеуказанные группы препаратов.

Период кровотечения на фоне приема НПВС был достоверно короче, чем на фоне использования тампонов с прогестероном и достоверно длиннее, чем на фоне приема даназола.

Очевиден тот факт, что применение НПВС у пациенток, которые в период менструации предъявляют жалобы, имеет существенные преимущества. Анальгетическое действие НПВС используется у пациенток, страдающих дисменореей и мигренью во время менструаций. Побочные эффекты НПВС весьма разнообразны и зависят от вида препарата и его дозировки. Поэтому целесообразным на современном этапе является применение в комплексе симптоматической терапии метроррагий специфического представителя НПВС рофекоксиба – препарата Денебол по 25 мг перорально 1 раз в сутки после приема пищи в течение 5–10 дней.

При этом проведенные рандомизированные исследования показали, что транексамовая кислота (транс-4-аминометилгексанкарбоновая кислота) и даназол наиболее эффективно уменьшают количество менструальных выделений, чем НПВС. Поэтому в настоящее время европейская практика терапии метроррагий обязательно должна включать антифибринолитические препараты, ингибирующие превращение плазминогена в плазмин (например, транексамовая кислота). Считается, что транексамовая кислота и ее предшественники являются единственными истинными ингибиторами активации фибриногена, в связи с чем они используются в терапии и профилактике меноррагий.

По результатам клинических исследований, касающихся использования транексамовой кислоты в терапии меноррагий, было выявлено, что этот препарат уменьшает количество менструальных выделений на 47–54%. В своей работе Coulter и соавторы показали, что транексамовая кислота уменьшает менструальное кровотечение на 46,7% (95% ДИ 45–46,7%). Транексамовая кислота также нормализует обильные менструальные кровотечения, связанные с наличием в матке внутриматочных противозачаточных средств. Lethaby и соавторы провели исследование эффективности антифибринолитических препаратов в терапии меноррагий по сравнению с плацебо, с полным отсутствием лечения или с использованием других лекарственных препаратов. Результаты двух исследований, в ходе которых эффективность антифибринолитиков сравнивалась с плацебо, показали достоверное уменьшение кровотечения на фоне применения антифибринолитических препаратов, разница составила 94 мл (95% ДИ от – 151,4 мл до – 36,5 мл). Результаты единственного клинического исследования, в котором сравнивалась эффективность транексамовой кислоты и прогестерона для орального применения, показали, что на фоне приема транексамовой кислоты соответственно уменьшению маточного кровотечения улучшалось и качество жизни пациенток. В других исследованиях, в которых транексамовая кислота сравнивалась с НПВС, было выявлено, что менструальное кровотечение на фоне приема транексамовой кислоты уменьшалось больше (53–54%), чем при приеме флурбипрофена (24%) или мефенаминовой кислоты (20%). Использование препаратов этой группы при ДМК приводит к снижению величины менструальной кровопотери примерно на 45–60% [2, 8].

При отсутствии эффекта от симптоматической гемостатической терапии проводят гормональный гемостаз. С этой целью чаще используют эстрогены, действующие на местные факторы коагуляции и вызывающие быструю регенерацию и пролиферацию эндометрия, или комбинированные оральные контрацептивы (КОК) с большим содержанием эстрогенов, значительно реже гемостаз проводят прогестагенами. На фоне адекватной дозы препаратов кровотечение останавливается в течение 12–24 ч, после чего дозу препарата постепенно снижают до 1 таблетки, прием гормонов продолжают в течение 21 дня. При использовании эстрогенов за 10–14 дней до окончания их приема назначают прогестагены.

Фибринолиз в присутствии ТРАНЕКСАМА



После остановки кровотечения тактика врача должна быть направлена на профилактику рецидивов кровотечения. При наличии органической патологии проводят терапию в соответствии с выявленной патологией, включающую лечение гиперплазии эндометрия, хронического эндометрита, полипов эндометрия, миомы матки, аденомиоза. При ДМК терапия должна быть направлена на формирование нормального ритма менструаций и устранение прогестерондефицитного состояния, а также на уменьшение кровопотери путем подавления роста эндометрия. Учитывая это, назначают прогестагены, которые в зависимости от режима введения оказывают различный эффект на эндометрий – секреторные преобразования (12–14 дней), ингибирование пролиферации (5–25-й дни цикла) и подавление роста эндометрия до состояния, неотличимого от атрофии (непрерывный режим) [6].

Поскольку системные эффекты прогестагенов могут снижать приверженность к терапии, логично использовать прогестагены внутриматочно, что обеспечивает их высокую концентрацию в эндометрии, оказывает выраженный антипролиферативный эффект. С целью уменьшения кровопотери и обеспечения контрацептивного эффекта целесообразно введение ВМС «Мирена», содержащей контейнер с 150 мг левоноргестрела, постоянное выделение которого вызывает атрофию эндометрия [3].

С целью уменьшения кровопотери и обеспечения контрацептивного эффекта часто назначают КОК, прием которых как при ановуляторных, так и при овуляторных ДМК сопровождается снижением менструальной кровопотери примерно на 50%. Терапию КОК проводят обычно в течение 6 мес, после чего могут спонтанно восстановиться регулярные менструации. При наличии срединных кровянистых выделений, обусловленных постовуляторным снижением эстрогенов, назначают КОК или эстрогены в перивуляторные дни. При метроррагии по 2-й фазе МЦ, связанной с недостаточной функцией желтого тела, целесообразно назначение прогестагенов во 2-ю фазу цикла [3, 6].

Для лечения ДМК и дисменореи используют антигонадотропные препараты: даназол и гестринон, ингибирующие циклическое выделение ЛГ и ФСГ, нарушающие созревание фолликулов, что в свою очередь снижает продукцию эстрогенов. Препараты этой группы могут оказывать и прямые эффекты на эндометрий, вызывая его атрофию путем подавления эстрогенных и прогестероновых рецепторов. Доза даназола 200 мг в день вызывает значительное снижение менструальной кровопотери уже через 3 мес приема, при этом побочные эффекты препарата не выражены. При тяжелых ДМК иногда используют депо- формы агонистов ГнРГ, которые вызывают состояние гипогонадотропного гипогонадизма, подавление функции яичников и аменорею. Менструации восстанавливаются через 10–12 нед после последней депонированной инъекции.

Медикаментозный подход должен рассматриваться как первый шаг в лечении большинства случаев ДМК. Однако если кровотечения имеют рецидивирующий характер, отсутствует эффект от различных видов консервативной терапии, пациенткам предлагают оперативное лечение – гистерэктомию. Хирургическое вмешательство при ДМК постепенно уходит от абдоминальной гистерэктомии в сторону более консервативных методов лечения – эндоскопических. Существует три основных метода удаления эндометрия: Nd-YAG-лазерная абляция, диатермическая loop-резекция и диатермическая rollerball-абляция. Эти методы имеют ряд преимуществ перед гистерэктомией: реже возникают послеоперационные осложнения, короче срок выздоровления и ниже стоимость лечения. Проведение деструкции эндометрия требует в дальнейшем динамического наблюдения с проведением

трансвагинального эхографического контроля за состоянием органов малого таза.

Целью данной работы стало исследование эффективности негормонального лечебного комплекса в терапии ДМК у женщин раннего репродуктивного возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под динамическим наблюдением в течение 3 мес находились 54 женщины в возрасте от 19 до 35 лет (средний возраст $27 \pm 3,4$ года). Всем проводилось общее клиническое обследование, УЗИ для исключения органической патологии органов малого таза и определение показателей гемостаза. Пациенток с выявленными эндометриозом, полипозом эндометрия, миомой матки, эндокринной патологией и нарушениями свертывающей системы крови в исследование не включали.

С целью объективизации жалоб на кровотечение использовали метод визуальной оценки, предложенный Янсенем [3]. При этом пациентки заполняли специальную визуальную таблицу с подсчетом количества использованных прокладок или тампонов в разные дни менструации. Подсчитывалась общее количество баллов в соответствии со степенью промокания материала: 1; 5; 20 баллов – для прокладок и 1; 5; 10 – для тампонов. Количество баллов 185 и выше является показателем меноррагии.

С целью оценки достоверности жалоб проводился анализ крови с определением гематокрита, гемоглобина, количества эритроцитов, ферритина.

Всем пациенткам после диагностирования меноррагии в качестве лечения был назначен антифибринолитический препарат ТРАНЕКСАМ в дозе по 500 мг 4 раза в день. Лекарственная форма в виде таблеток по 250 мг выпускается компанией «МИР-ФАРМ» (Россия).

Также назначали НПВС Денебол по 25 мг 1 раз в сутки перорально с первого дня МЦ в течение 5 дней.

С целью восстановления нейрогормональной регуляции функции яичников и профилактики рецидивов метроррагии назначали негормональный терапевтический комплекс, включавший гомеопатический препарат Дисменорм. Дисменорм назначали по 2 таблетки 3 раза в день в течение 3 мес или до полной нормализации МЦ. В некоторых случаях его эффект наступает позже, чем после приема синтетических лекарственных средств, однако длится она гораздо дольше. Препарат хорошо переносится даже при длительном применении и не оказывает побочных эффектов.

Препараты железа применяли только при показателях гемоглобина ниже 90 г/л. Обследование проводили до лечения и ежемесячно в течение 3 мес лечения. Средняя продолжительность меноррагии на период начала лечения у обследованных составила $12 (\pm 3)$ дней.

Полученные цифровые данные обработаны методом вариационной статистики с помощью программы Excel Microsoft Office с применением парного критерия Стьюдента. Анализ результатов традиционных лабораторных исследований показал, что выраженных нарушений в системе гемостаза к началу терапии у наших пациенток выявлено не было.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение динамики продолжительности кровотечения на фоне лечения показало существенное ее уменьшение, о чем свидетельствует достоверное снижение этих показателей (от $8,2 \pm 2,2$ до $4,8 \pm 1,7$ дней; $p < 0,05$) уже в 1-й месяц лечения и стабильность их в пределах нормы в течение следующих 2 мес лечения (во 2-й – $5,1 \pm 1,3$ и в 3-й – $4,9 \pm 1,5$ дня; $p_{1-3, 1-4} < 0,05$).

ТРАНЕКСАМ

транексамовая кислота

**Быстро и эффективно
останавливает
кровотечение**



КОГДА ДОРОГА КАЖДАЯ КАПЛЯ

Производитель:
ООО "Мир-Фарм", Россия, 249030,
Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, 4
тел/факс: (48439) 6-47-41

Представительство в Украине:
ДП "Плент", 61045, Украина, г. Харьков,
пер. Отакара Яроша, 18
тел./факс: (057) 766-73-06, www.mirpharm.com.ua

МИРФАРМ
Україна

Также наблюдалось достоверное снижение менструальной кровопотери до показателей, соответствующих нормальным, как в 1-й месяц после лечения (от $345,6 \pm 18,4$ до $162,3 \pm 16,8$ баллов; $p < 0,05$), так и в следующие 2 мес (соответственно $141,4 \pm 10,7$ и $143,2 \pm 10,3$; $p_{1-3}, 1-4 < 0,05$).

Оценку показателей анализа крови проводили через 3 мес лечения, когда степень кровопотери у пациенток не превышала физиологическую. Отмечена нормализация показателей гемоглобина, количества эритроцитов, гематокрита и ферритина. Разница относительно показателей до лечения статистически достоверна. У 5 пациенток (9,3%) продолжались межменструальные кровотечения, и им было назначено гормональное лечение.

Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение комплексной негормональной терапии с использованием препаратов, действующих на основные звенья маточного гемостаза, является весьма эффективным и может применяться в качестве самостоятельной терапии как на этапе остановки кровотечения, так и в качестве противорецидивного лечения, что особенно важно для женщин, имеющих репродуктивные планы.

Выводы

В результате анализа полученных данных можно сделать вывод о том, что патогенетическая терапия меноррагии с использованием комплекса терапии, включающей ингибитор фибринолиза ТРАНЕКСАМ, нестероидный противовоспалительный препарат Денебол и комплексный гомеопатичес-

кий препарат Дисменорм, у женщин репродуктивного возраста является высокоэффективной. Такое лечение приводит как к уменьшению кровопотери и длительности кровотечения, так и, в конечном счете, к снижению количества женщин, нуждающихся в гормональном гемостазе. При этом такое лечение позволяет снизить гормональную нагрузку (уменьшить количество таблеток) при необходимости гормонального гемостаза, что в целом позитивно отражается на качестве жизни пациенток репродуктивного возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов И.И. Современные принципы лечения акушерских кровотечений // Вестник Российской Ассоциации акушеров-гинекологов. – 1999. – № 2.
2. Веселова Н.М. Особенности ведения девочек-подростков с маточными кровотечениями пубертатного периода // Проблемы репродукции. – 2007. – № 3.
3. Клінічні протоколи з акушерської та гінекологічної допомоги, I частина / Наказ МОЗ України від 15.12. 2003 р. – К., 2003. – 160 с.
4. Татарчук Т.Ф., Регеда С.І., Івасюк Е.І., Шевчук Т.В. Негормональна терапія маткових кровотеч у молодих жінок // Medix Anti-Aging. – 2009. – № 2 (08).
5. Уварова Е.В., Лободина И.М., Веселова Н.М. Клиническое значение применения препарата Транексам для остановки маточного кровотечения в пубертатном периоде // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2008. – № 1.
6. Чернуха Г.Е. Дисфункциональные маточные кровотечения // Consilium medicum. – 2002. – Т. 4. – № 8.
7. Яглов В.В. Маточные кровотечения и гемостаз. – www.consilium-medicum.com.
8. Nath S., Bhattacharya S., Отделение акушерства и гинекологии Клиника Материнства Абердина, Абердин, Англия. Преимущества и риски фармакологических препаратов, используемых для лечения меноррагий.

Психовегетативные особенности пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями женских половых органов в перименопаузе и постменопаузе (обзор литературы)

Е.А. Коробкова

Луганский государственный медицинский университет

Состояние психики влияет на функцию нейрогуморальной системы, нейротрофический метаболизм, а также на синтез ферментов. Психические и вегетативные нарушения в перименопаузе и постменопаузе вторичны, являются реакцией неспецифических и специфических систем мозга на патологическое течение процессов, сопровождающих снижение уровня эстрогенов.

Ключевые слова: психосоматические расстройства, депрессия, половые гормоны, перименопауза, постменопауза.

В современном понимании психосоматическая медицина рассматривается как метод лечения и наука о взаимоотношениях психических и соматических процессов, связывающих человека с окружающей средой. При соответствующем подходе определенные заболевания уже на ранних стадиях можно оценивать как психосоматические [1, 4, 5, 11]. Данный аспект комплексного клинического, психологического и социального подхода к вопросам хронических воспалительных заболеваний женских половых органов (ХВЗЖПО) в перименопаузе и постменопаузе является весьма актуальным, особенно в условиях рыночной экономики [10–12, 15]. Констатация наличия психосоматических нарушений не отрицает основного диагноза [3, 6]. В сложных ситуациях психосоматически отягощенные пациенты не могут правильно оценить и описать свое состояние. Это явление определяют понятием «алекстимии».

Длительный психический стресс сопровождается появлением стойких неспецифических вегетативных, соматических и биохимических реакций со снижением уровня работоспособности, преобладанием негативно окрашенных форм эмоционального реагирования на ситуацию, для которых характерны признаки дезорганизации поведения и затруднения в области социального общения [2, 3, 7, 8, 15].

Очевидно, что вегетативные нарушения в перименопаузе и постменопаузе вторичны и являются реакцией неспецифических и специфических систем мозга на патологическое течение процессов, сопровождающих снижение уровня эстрогенов [6, 7, 13].

В мозге синтезируются не только нейрогормоны, но и нейростероиды, подчиняясь системе автономной регуляции психических и поведенческих функций [8, 14]. Действие половых гормонов на мозг основано на классическом геномном механизме, который заключается в активации специфических внутриклеточных рецепторов; кроме того, возможно их действие на нейроны центральной нервной системы благодаря внегеномному механизму посредством связывания с мембранными рецепторами [1, 11, 14]. Описано нейротрофическое действие половых гормонов *in vitro*. От половых гормонов зависит число дендритов и их разветвлений в нейроне, а также количество синаптических связей, возникающих между нейронами; они, в свою очередь, влияют на синаптогенез в областях центральной нервной системы, участвующих в регуляции репродуктивного поведения [6, 7, 10].

Таким образом, половые стероиды регулируют пластичность нервной ткани и играют роль трофических факторов.

Половые гормоны могут оказывать влияние на клетки головного мозга через полипептидные нейротрофические факторы (фактор роста нервов). В целом активность всех нейротрансмиттерных систем, таких как адренергическая, холинергическая и серотониновая, регулируются половыми стероидами. Половые гормоны прямо воздействуют на многие нейропептиды, например, на такие, как ГнРГ, опиоидные пептиды, кортикотропин РГ, нейропептид V.

Состояние гипергонадотропного гипогонадизма в перименопаузе и постменопаузе, развившегося на фоне возрастного снижения и «выключения» функции яичников, может сопровождаться развитием различных нейроэндокринных изменений, в частности функции гипоталамической, лимбической систем и секреции нейрогормонов. Изменяются синтез, выделение, пластичность и активность нейротрансмиттеров и синаптические связи.

Механизм нейроэндокринных нарушений на уровне гипоталамической и лимбической систем заключается в снижении допаминергического и повышении норадренергического тонуса. Воздействие лимбической системы направлено на эндокринную, вегетативную, сенсорно-двигательную системы. Оно осуществляется через гипофиз и верхнюю часть ствола мозга и в целом является циклическим, т.е. регулируется по принципу обратной связи через неокортекс [2, 3, 8–10, 13]. В перименопаузе и постменопаузе происходит снижение уровня бета-эндорфинов, что способствует появлению приливов, повышенной потливости [11, 12], ноцицептивных нарушений, а также изменению настроения, поведения [14, 15].

Психика влияет на функцию нейрогуморальной системы, нейротрофический метаболизм, а также на синтез ферментов и другие биохимические показатели [7, 11, 15].

Центральное место в этой активационной реакции занимает выделение кортикотропин-релизинг-гормона системой нейронов паравентрикулярного ядра гипоталамуса. Кортизол, секреция которого под действием аденокортикотропного гормона резко возрастает, влияет на обмен веществ, иммунную систему, настроение, а также (с участием механизма обратной связи) – на секрецию аденокортикотропного гормона. При хронической активации кортикотропин-релизинг-гормона – аденокортикотропный гормон надпочечниковой оси – в условиях повторных стрессов может снижаться способность кортикотрофов повышать секрецию аденокортикотропного гормона [13, 14].

Среди гинекологов в последние годы наблюдается интерес к вопросам психосоматики и психотерапии [1, 2, 6]. В группах больных пожилого и старческого возраста пациентки с депрессией составляют 17,4% [14]. Состояние психического равновесия у женщины, ее способность противостоять различным психогениям зависят не только от наличия или отсутствия органических изменений головного мозга, но и от его функционального состояния. В результате реакции организма женщин на возникающие симптомы климактерических расстройств в клинической практике регистрируют-

ся астенические, истерические, ипохондрические и тревожно-депрессивные нарушения [10, 11, 14].

Психические (эмоционально-аффективные) нарушения у пожилых больных с признаками патологии внутренних органов различны. Наиболее частыми из них являются проявления тревожно-ипохондрического и депрессивного плана с преобладанием соматизированной симптоматики и стойкой фиксации на незначительных расстройствах функции организма. Известна связь между эмоциональными расстройствами и вегетативными проявлениями [6, 11, 12]. Анкетирование женщин выявило наличие психовегетативных расстройств, представленных следующими нарушениями: вегетативно-сосудистыми (83%), болевыми (94%), мотивационными (88%), эмоционально-аффективными (73%), достигающими наиболее высокой степени выраженности в постменопаузе, длительностью от 1 года до 5 лет [10]. В ранний период постменопаузы были особенно ярко представлены психовегетативные расстройства, что связано с «незакончившейся» перестройкой организма, проявляющейся значительной дезрегуляцией и рассогласованностью деятельности большинства физиологических систем [12]. Это, в свою очередь, свидетельствует о дезинтеграции лимбико-ретикулярного комплекса. Эмоционально-аффективные нарушения качественно меняются, их выраженность нарастает с увеличением постменопаузального периода.

Известно, что психосоматические расстройства характеризуются физическими симптомами, которые были вызваны или обострились в результате эмоциональных проблем. При этом описывают уменьшение или увеличение массы тела, вазомоторную лабильность с приливами жара, частую смену настроения, тревожность, раздражительность, снижение потребностей или их чрезмерное усиление [6, 7, 11, 12]. Эмоциональные нарушения, беспокойство, депрессия, диссомния, болевой синдром, когнитивные расстройства отражают нарушения функции лимбической системы [9, 13, 14].

Истоающее воздействие соматической патологии на организм может быть причиной соматогенной депрессии, для симптоматики которой характерны астения и слабость [3, 14]. Тяжелая соматическая болезнь зачастую провоцирует коморбидную патологию – психогенно-депрессивную реакцию, чаще протекающую с преобладанием тревожных опасений за здоровье [10].

При сравнении данных анкетирования гинекологически здоровых женщин и женщин, страдающих сочетанной патологией эндометрия, обнаружилось, что у последних были более выражены тревожно-депрессивные расстройства и более ярко представлен психовегетативный синдром [12]. По данным В.И. Кулакова, В.П. Сметник, анализ корреляции уровня различных фракций эстрадиола и тестостерона с показателями опросников выявил слабую корреляционную зависимость нейровегетативных и эмоционально-аффективных проявлений климактерического синдрома, аффективного дистресса от уровня эстрадиола; прямую корреляционную зависимость показателей эмоционально-аффективных и нейровегетативных симптомов климактерического синдрома, степеней депрессии и реактивной тревожности от уровня общего и связанного тестостерона; отрицательную корреляцию концентрации общего и связанного тестостерона с показателями настроения и самочувствия; отрицательные индексы корреляции показателей перечисленных симптомов климактерического синдрома с уровнем свободного тестостерона [11, 12].

В то же время, по данным В.И. Кулакова, увеличения частоты развития депрессии в связи с наступлением менопаузы не выявлено. У 10% женщин в постменопаузе происходит субъективно снижение ощущения благополучия, но увеличения частоты депрессий не отмечено [12].

В настоящее время диагностика, профилактика и терапия климактерических расстройств становятся междисциплинарной проблемой, так как дефицит эстрогенов, как изве-

стно, может играть роль в развитии системных изменений в организме женщины. В перименопаузе и в постменопаузе на фоне возрастных изменений инволютивные процессы в половой сфере доминируют и «выключение» половых гормонов способствует установлению иного гомеостаза.

Психовегетативні особливості пацієнток з хронічними запальними захворюваннями жіночих статевих органів у перименопаузі та постменопаузі (огляд літератури)

О.А. Коробкова

Стан психіки впливає на функцію нейрогуморальної системи, нейротрофічний метаболізм, а також на синтез ферментів. Психічні та вегетативні порушення в перименопаузі та постменопаузі вторинні, вони є реакцією неспецифічних та специфічних систем мозку на патологічний перебіг процесів, які супроводжують зниження рівня естрогенів.

Ключові слова: психосоматичні розлади, депресія, статеві гормони, перименопауза, постменопауза.

Psychovegetative characteristics of patients with chronic inflammatory diseases of female genital organs in perimenopausal and postmenopausal period (summary of literature)

A.E. Korobkova

Mental state affects the function of neurohumoral system, neurotrophic metabolism, as well as enzyme synthesis. Mental and vegetative disorders in perimenopausal and postmenopausal period are secondary. These disorders present a reaction of specific and non-specific brain systems to pathologic processes accompanying the decrease in estrogen level.

Key words: psychosomatic disorders, depression, sex hormones, perimenopause, postmenopause.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балан В.Е. Менопаузальный синдром. Клиника, диагностика, профилактика и заместительная гормональная терапия / В.Е. Балан, Е.М. Вихляева, Я.З. Зайдиева. – М.: Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, 1965. – 64 с.
2. Балан В.Е. Возможности коррекции климактерических расстройств негормональными методами / В.Е. Балан, Я.З. Зайдиева // Лечащий врач. – 2000, 6. – № 5–6. – С. 24–26.
3. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. – М.: Триада-Х, 2001. – 638 с.
4. Белова А.Н. Оценка качества жизни в медицинской реабилитации // Материалы Международной конференции по реабилитологии / Под ред. А.И. Романова. – М.: Златограф, 2003. – С. 6–8.
5. Берштейн Л.М. Возраст, факторы внешней среды и гормональный канцерогенез // Вопросы онкологии. – 2001. – Т. 47, № 2. – С. 148–155.
6. Вихляева Е.М. Постменопаузальная терапия. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 448 с.
7. Гинекология от пубертата до постменопаузы / Под ред. Э.К. Айламазяна. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 448 с.
8. Дильман В.М. Симптом «приливов» как показатель повышенной деятельности гипоталамических цент-
9. Захаров В.В. Когнитивные нарушения в неврологической клинике // Фарматека. – 2006. – № 7. – С. 37–43.
10. Змановский Ю.Ф. Возрастные нейрофизиологические особенности и климактерические расстройства у женщин. – М.: Медицина, 1975. – 191 с.
11. Медицина климактерия / Под ред. В.П. Сметник. – М.: Издательство «Литера», 2006. – 847 с.
12. Руководство по климактерию / Под ред. В.П. Сметник и В.И. Кулакова. – М.: Медицинское информационное агентство, 2001. – 685 с.
13. Ткаченко Н.М. Влияние половых гормонов на системные реакции мозга в различные возрастные периоды жизни // Акушерство и гинекология. – 1995. – № 3. – С. 31–35.
14. Юренева С.В. Депрессивные расстройства в менопаузе // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 78–83.
15. Climacteric Medicine – where do we go? (Edit. P.G. Schneider & F. Naftolin). – London & New York: «Taylor and Frances Group», 2005. – 236 p.

Профілактика невиношування у жінок з метаболічним синдромом

О.К. Радіонова

Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського

Результати проведених досліджень свідчать, що використання запропонованого алгоритму лікувально-профілактичних заходів позитивно впливає на основні біохімічні зміни в I триместрі вагітності, що виявляється істотним зниженням частоти невиношування. У подальшому застосування даної методики дозволяє попередити декомпенсовані зміни з боку системного імунітету, мікробного обміну статевих шляхів і з боку функціонального стану системи мати-плацента-плід. Отримані результати дозволяють науково пояснити клінічну ефективність запропонованої методики, що дає нам право рекомендувати її для широкого використання в практичній охороні здоров'я.

Ключові слова: невиношування, метаболічний синдром, профілактика.

Невиношування вагітності є однією з найбільш найважливіших проблем сучасної охорони здоров'я в усім світі. При цьому частота передчасного переривання вагітності коливається в межах 10–25% [2–4, 6].

Невиношування вагітності – це універсальна інтегрована відповідь жіночого організму на будь-яке виражене неблагополуччя в стані здоров'я вагітної, внутрішньоутробного плода, довкілля й багатьох інших факторів. В умовах адаптації до вагітності найяскравіше проявляється єдність нервової й гуморальної регуляції, контрольована симпатико-адреналовою системою, що забезпечує організм жінки створенням достатніх енергетичних ресурсів в умовах внутрішнього й зовнішнього середовища, що змінилось [2, 4].

Із різних факторів ризику невиношування все більшого значення набувають фонові соматичні захворювання, особливо ендокринного генезу. Успіхи сучасної ендокринології створили передумови до розуміння генезу порушень репродуктивної системи й забезпечили можливість більш глибокого розуміння механізмів невиношування вагітності на тлі різних варіантів дисметаболічних порушень [2, 4].

В останні роки в структурі генітальної й екстрагенітальної патології особливе місце посідають різні ендокринопатії, основним варіантом яких є метаболічний синдром (МС), що характеризується поєднанням гіперінсулінемії, первинної артеріальної гіпертензії, дисліпідемії, ожиріння й полікістозних яєчників, які часто взаємозалежні й доповнюють один одного [1, 5]. Проте вагітні з МС мають підвищений ризик розвитку акушерських і перинатальних ускладнень, а існуючі лікувально-профілактичні заходи не завжди ефективні.

Разом з тим патогенез невиношування на тлі МС вивчений недостатньо. Відсутні чіткі дані про особливості формування і функціональний стан фетоплацентарного комплексу й порушень стану внутрішньоутробного плода й немовляти залежно від початкових особливостей метаболічних порушень. Крім того, відсутні дані про диференційований підхід до профілактики невиношування вагітності з урахуванням основних причин МС.

Усе вищевикладене є чітким обґрунтуванням актуальності обраного наукового напрямку.

Метою роботи є зниження частоти невиношування у жінок із МС на основі вивчення в них клініко-функціональних, біохімічних, імунологічних, ендокринологічних і мікробіологічних особливостей, а також розробки алгоритму лікувально-профілактичних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно до мети дослідження була розроблена програма, що включала:

- відбір контингенту обстежуваних жінок: наявність МС в анамнезі;
- клінічний перебіг передгравідарного періоду з урахуванням варіанта використовуваної терапії;
- клінічний аналіз перебігу вагітності і пологів;
- оцінка стану метаболізму;
- вивчення основних ендокринологічних параметрів;
- вивчення основних імунологічних і біохімічних параметрів;
- вивчення стану мікробіоценозу статевих шляхів;
- комп'ютерна обробка отриманих даних.

Клініко-функціональне і лабораторне дослідження було проведене в 60 жінок із МС, розподілених на дві групи:

- I група – 30 жінок із МС, які одержували загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи;
- II група – 30 жінок із МС, проведених за розробленою нами методикою профілактики невиношування.

Усі пацієнтки із МС спостерігалися сувно з лікарем-ендокринологом.

До контрольної групи включено 30 жінок, що народжують уперше, без акушерської та соматичної патології.

Критерії включення пацієнток у дослідження:

- аліментарно-конституціональне ожиріння;
- індекс маси тіла (ІМТ) > 30.

Критерії виключення з дослідження:

- ендокринний генез ожиріння (підтверджений лікарем-ендокринологом);
- хронічна серцева недостатність;
- грубі порушення неврологічного статусу;
- цукровий діабет;
- захворювання щитоподібної залози;
- прийом медикаментів, що впливають на вуглеводний і жировий обмін.

Критерії виявлення компонентів МС:

- ожиріння – ІМТ > 30 кг/м²;
- артеріальна гіпертензія – артеріальний тиск систолічний > 140 мм рт.ст. і/або артеріальний тиск діастолічний > 90 мм рт.ст.;
- гіпер-, дисліпідемія – рівень у сироватці крові: тригліцериди (ТГ) – > 2 ммоль/л; загальний холестерин (ЗХ) – > 5 ммоль/л; ліпопротеїди низької щільності (ЛПНЩ) – > 55 ммоль/л і ліпопротеїди високої щільності (ЛПВЩ) – < 1 ммоль/л;
- інсулінорезистентність – індекс Саго < 0,33. Загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи включали комплекси вітамінів і мікроелементів.

Запропонована нами методика заснована на додатковому використанні антигомотоксичної терапії:

- *Плацента - композитум* по 1 ампулі (2,2 мл) 1 раз у 5 днів внутрішньом'язово, 5 ін'єкцій + Траумель S по 1 таблетці 3 рази на день окрім днів прийому *Плацента-композитум*;
- через 2 тиж *Коензим-композитум* по 1 ампулі 1 раз у 5 днів внутрішньом'язово, 5 ін'єкцій + Траумель S по 1 таблетці 3 рази на день окрім днів прийому *Коензим-композитум*;

- до 36 тиж вагітності *Нукс вомика гоммакорд* по 10 крапель 1 раз на день, окрім днів прийому *Коензим-композитум* і *Плацента-композитум*.

Методика мала диференційований характер, який полягав у тому, що для пацієнток із ІМТ 30–34,9 однократно з терміну 28 тиж, а для пацієнток з ІМТ 35 і більше двічі – з 12 тиж і з 28 тиж вагітності.

Комплекс проведених досліджень включав клінічні, ехографічні, біохімічні, ендокринологічні, мікробіологічні та статистичні методи дослідження.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що основними чинниками ризику невиношування в жінок із МС є обтяжена спадковість (90%); генітальна (73,3%) і екстрагенітальна патологія (53,3%), обтяжений репродуктивний і акушерський анамнез (50%).

Частота мимовільного переривання вагітності в жінок із МС у І триместрі вагітності становить 23,3%. Основними причинами даного ускладнення є анембріонія (28,6%); передчасне відшарування хоріона (28,6%); вагітність, що не розвивається, на фоні інтраамніального інфікування (28,6%) і істмікоцервікальна недостатність на тлі хронічного невиношування (14,3%). Найчастіше це відбувається в 7–8 тиж гестації (57,1%) порівняно з 9–10 тиж (28,6%) і 11–12 тиж (14,3%).

Рівень репродуктивних утрат у жінок із МС становить 30%, причому в їх структурі основне місце належить мимовільному перериванню вагітності в ранні терміни (70%) порівняно з перериванням у пізні терміни (10%) і передчасними пологами (20%).

Клінічний перебіг вагітності в жінок МС характеризується високою частотою анемії вагітних (71,4%); плацентарної недостатності (66,7%); порушень мікробіоценозу статевих шляхів (66,7%) і преєклампсії (47,6%). Під час розродження виявлено значний рівень передчасного розриву плодових оболонок (50%); аномалій пологової діяльності (40%) і дистресу плода (35%), що призводить до високої частоти абдомінального розродження (35%).

Перинатальні результати розродження жінок характеризуються високою частотою інтра- і постнатальної загибелі плода (10%); асфіксією новонароджених середнього ступеня тяжкості (15%); постгіпоксичною енцефалопатією (16,7%); респіраторним дистресом плода (16,7%) і внутрішньоутробним інфікуванням (11,5%).

Основні зміни гомеостазу в жінок відбуваються в І триместрі вагітності і характеризуються декомпенсованими змінами вуглеводного і ліпідного обміну, системного імунітету і мікробіоценозу статевих шляхів, які надалі прогресують до розродження.

Функціональний стан фетоплацентарного комплексу в жінок МС характеризується високим рівнем ехографічних змін (70%); затримкою розвитку плода (50%); змінами об'єму навколоплодових вод (35%); посиленням кровотоку в артерії пуповини і маткових артеріях на тлі уповільнення кровотоку в середньомозковій артерії плода; зниженням рівня естріолу, прогестерону, хоріонічного гонадотропіну і плацентарного лактогену, а також морфологічними змінами в плаценті (патологічна незрілість і порушення кровообігу).

Використання запропонованих лікувально-профілактичних заходів дозволяє знизити частоту невиношування в 1,4 разу; репродуктивних утрат – у 2 рази; плацентарної недостатності – в 1,6 разу; аномалій пологової діяльності – у 2 рази;

дистресу плода – в 1,8 разу; кесаревих розтинів – в 1,8 разу; асфіксії новонароджених середнього ступеня тяжкості – в 1,3 разу і постгіпоксичної енцефалопатії – у 2,1 разу.

ВИСНОВКИ

Використання запропонованого алгоритму лікувально-профілактичних заходів позитивно впливає на основні біохімічні зміни в І триместрі вагітності, що виявляється істотним зниженням частоти невиношування. У подальшому використанні даної методики дозволяє попередити декомпенсовані зміни з боку системного імунітету, мікробного обміну статевих шляхів і з боку функціонального стану системи мати–плацента–плід. Отримані результати дозволяють науково пояснити клінічну ефективність запропонованої методики, що дає нам право рекомендувати її для широкого використання в практичній охороні здоров'я.

Профілактика невынашивания у женщин с метаболическим синдромом Е.К. Радионова

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что использование предлагаемого алгоритма лечебно-профилактических мероприятий позитивно влияет на основные биохимические изменения в I триместре беременности, что проявляется существенным снижением частоты невынашивания. В дальнейшем использование данной методики позволяет предупредить декомпенсированные изменения со стороны системного иммунитета, микробного обсеменения половых путей и функционального состояния системы мать–плацента–плод. Полученные результаты позволяют научно объяснить клиническую эффективность предлагаемой методики, что дает нам право рекомендовать ее для широкого применения в практическом здравоохранении.

Ключевые слова: невынашивание, метаболический синдром, профилактика.

Preventive maintenance abortion at women with a metabolic syndrome E.K. Radionova

Results of the spent researches testify, that use of offered algorithm of treatment-and-prophylactic actions, in the first time, positively influences on основне biochemical changes in 1 trimester of pregnancy that is shown by essential decrease frequencies abortion. In the subsequent use given techniques mother-placenta-fruit allows to warn decompensation changes from the party system immunity, microbic sexual ways and from the party functional conditions of system. The received results allow to explain scientifically clinical efficiency of an offered technique, that grants to us is right recomend it for wide application in practical public health services.

Key words: abortion, a metabolic syndrome, preventive maintenance.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению. – РМЖ. – 2001. – 9 (2). – С. 56–62.
2. Венцовский Б.М. Организационные и медицинские проблемы невынашивания вагітності / Б.М. Венцовский, І.Б. Венцовська // Невиношування вагітності: 36. наук. праць. – К., 1997. – С. 45–48.
3. Вишляева Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии. – М.: МИА, 2002. – 768 с.
4. Владимирова Н.Ю. Роль генитальной вирусной инфекции в привычном невынашивании беременности / Н.Ю. Владимирова, Е.П. Когут, Е.Б. Наговицына и др. // Акушерство и гинекология. – 1997. – № 6. – С. 23–25.
5. Гинзбург М.М. Ожирение. Влияние на развитие метаболического синдрома. Профилактика и лечение. / М.М. Гинзбург, Н.Н. Крюков. – М.: МЕДПРАКТИКА-М. – 2002. – 127 с.
6. Голота В.Я. Гинекология / В.Я. Голота, В.О. Бенюк. – 2004. – 504 с.

Коррекция дисбиоза половых путей у сексуально активных подростков

Ю.П. Вдовиченко, Е.Н. Голчук

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

В статье приведены результаты исследования, посвященного оценке эффективности селективного пробиотика Биокап Феми для нормализации дисбиоза половых путей у сексуально активных подростков.

Ключевые слова: лечение, профилактика, пробиотик, Биокап Феми.

Подростковый возраст определяет физическое и нравственное состояние человека в будущем. В настоящее время биологическое взросление подростков происходит раньше, чем в предыдущих поколениях, но личность при этом не достигает еще психологической и социальной зрелости. С этим связано резкое увеличение числа «сексуально активных» подростков во всем мире.

Раннее начало половой жизни, раскованные формы сексуального поведения являются причинами катастрофического роста у молодежи заболеваний, передающихся половым путем, и медицинских аборт. Первое место в структуре гинекологических заболеваний занимают воспалительные процессы половых органов, причем в возрасте моложе 15 лет половой дебют происходит у 10–14% девочек. Среди живущих половой жизнью 21,9% вступили в сексуальные отношения в 13 лет, 40% – в 14 лет, 21% – в 15 лет и 17,1% – старше 15 лет [3].

На фоне банального бактериального вульвовагинита участились случаи бактериального вагиноза у сексуально активных подростков и у девочек после перенесенных экстрагенитальных инфекционных заболеваний на фоне астенизации организма при чрезмерных психоэмоциональных или физических нагрузках [3, 7]. Раннее начало половой жизни на фоне несформировавшихся естественных факторов защиты способствует возникновению воспалительных заболеваний микст-инфекционной этиологии.

Микробиоценоз является весьма чувствительным индикатором, реагирующим количественными и качественными изменениями на любые сдвиги внешней и внутренней среды.

Клинические наблюдения свидетельствуют, что длительное существование вагинального дисбактериоза приводит к неблагоприятным последствиям для здоровья девочек в настоящем и будущем. Дисбиотические нарушения состава микрофлоры поддерживают существующие патологические процессы, снижают колонизационную резистентность влагалища и создают реальную возможность для развития воспалительных заболеваний органов малого таза [1].

При бактериальном вагинозе число бифидо- и лактобактерий катастрофически уменьшается, либо они практически исчезают из влагалищной микрофлоры, а освободившаяся средовая ниша занимает строгими анаэробными бактериями. Продукты жизнедеятельности этих микроорганизмов обуславливают изменение кислой среды влагалища в сторону щелочной. Создавшиеся условия являются идеальной почвой для активного размножения анаэробной микрофлоры. С данным состоянием ассоциируются такие анаэробные бактерии, как анаэробные грамположительные кокки, бактерии, фузобактерии, вейллонеллы, мобилункус и некоторые другие, в т.ч. гарднереллы в комплексе с другой микрофлорой [3].

Несмотря на то, что бактериальный вагиноз является дисбактериозом влагалища, обусловленным условно-патогенной микрофлорой, он требует лечения, т.к. при ослаблении защитных функций слизистой оболочки на его фоне возможно развитие других воспалительных процессов влагалища [5].

Учитывая общие особенности возбудителей данного заболевания, для лечения бактериального вагиноза применяют препараты, обладающие антианаэробным действием. В настоящее время существует много схем и различных препаратов, используемых для лечения дисбиоза влагалища. Наиболее популярными средствами, применяемыми для этой цели, являются препараты из класса 5-нитроимидазола, клиндамицина, фторхинолоны.

Отмечено, что на фоне приема метронидазола число лактобактерий во влагалищном содержимом увеличивается [9]. Однако при монотерапии препаратами группы 5-нитроимидазола частота рецидивов достигает 40–65%, а в 20% случаев развивается кандидозный вульвовагинит. Системное применение клиндамицина осложняется диареей, а местное зачастую приводит к полной элиминации лактобактерий. Учитывая данные состояния, схема лечения бактериального вагиноза, особенно в подростковом возрасте, должна обеспечивать адекватную поддержку и восстановление нормобиоценоза всех слизистых оболочек. Ведущими средствами для его восстановления служат бактериальные препараты [6].

Оценка результатов использования пробиотиков с позиций доказательной медицины не всегда представляется бесспорной, т.к. чаще всего она проводится непосредственно после окончания лечения, когда концентрация бактерий использованного препарата еще высока. В то же время в ряде исследований показано, что при бактериологическом контроле, проведенном через 10 дней и более после окончания курса пробиотикотерапии вагинального дисбактериоза, концентрация пробиотических лактобацилл быстро снижается и дисбактериоз рецидивирует [7]. Все это требует от врача поиска и устранения факторов, способствующих возникновению дисбактериоза, а также использования для коррекции дисбиоза наиболее эффективных препаратов. Недостаточная эффективность существующих препаратов, дороговизна и специфичность действия бактериофагов привели ученых к разработке принципиально новых препаратов. Такими, к примеру, являются биоэнтеросептики – живые микроорганизмы, не встречающиеся в составе облигатной микрофлоры человека, но способные к элиминации оппортунистической инфекции.

Целью данного исследования явилась оценка эффективности коррекции дисбиоза половых путей у сексуально активных подростков после лечения инфекций, передающихся половым путем (ИППП), и бактериального вагиноза пробиотическим препаратом Биокап Феми.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на базе женской консультации ЦРП Печерского района г. Киева.

Критерии включения – возраст от 16 до 18 лет включительно, проводимое лечение по поводу бактериального ва-

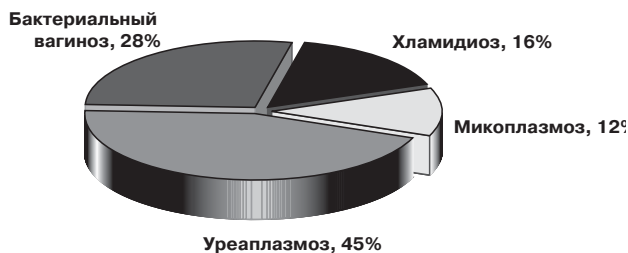


Рис. 1. Распределение по диагнозам пациенток, включенных в исследование

гиноза (9 пациенток) или ИППП (хламидиоз – 5 пациенток, уреаплазмоз – 14, микоплазмоз – 4), диагностируемый дисбактериоз слизистых оболочек половых путей (рис.1).

В исследовании участвовали 32 девушки в возрасте от 16 до 18 лет (средний возраст – 17,2 года), получавшие лечение по поводу ИППП или бактериального вагиноза. Все пациентки с ИППП (23 пациентки) получали антибактериальную терапию (макролиды, фторхинолоны) в течение 7–14 дней. Пробиотическая терапия в виде препарата Биокап Феми применялась на протяжении всего курса антибиотикотерапии. Девушки принимали Биокап Феми по 2 капсулы интравагинально, однократно на ночь. Все подруги были сексуально активными.

Бактериологическое исследование производилось трижды – до начала лечения, через 1 мес после окончания специфического лечения и в конце пробиотической терапии.

С целью коррекции дисбиоза нами был использован селективный пробиотик Биокап Феми, производства Winclove Bio Industries (Голландия). Препарат выпускается в капсулах, каждая капсула содержит комбинацию живых пробиотических бактерий родов *Bifidobacterium* и *Lactobacillus*, т.е. углеводсбраживающих анаэробов и микроанаэрофилов. Пять селективных штаммов бактерий являются ключевыми компонентами защитной облигатной микрофлоры слизистых оболочек открытых полостей человеческого организма, в том числе и влагалищного биотопа. Бактерии Биокап Феми проявляют высокую антагонистическую активность к широкому кругу патогенных и условно-патогенных микроорганизмов, в том числе дрожжеподобных грибов. Это определяет лечебно-профилактический потенциал препарата при его применении с целью нормализации микробиоценоза пищеварительного тракта и женских половых органов. Бактерии препарата начинают действовать сразу после их введения в организм, что значительно усиливает их лечебно-профилактическую эффективность.

Входящий в состав препарата Лактоферрин разрушает клеточную мембрану грибов *Candida Spp.*, предупреждает внедрение возбудителя в эпителий влагалища и возникновение резистентности возбудителя к флуконазолам. В связи с этим, препарат может эффективно применяться у пациенток с вагинальным кандидозом.

Механизм терапевтической эффективности препарата многофакторный и вместе с прямым влиянием на микрофлору включает стимуляцию репаративных процессов в слизистой оболочке влагалища, повышение иммунологической реактивности и общей неспецифической резистентности организма. Препарат Биокап Феми применяли интравагинально 1 раз в день по 2 капсулы на ночь во время антибиотикотерапии, а затем в течение 5 дней после менструации на протяжении 3-х последовательных месяцев.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Жалобы на беловато-серые, мутные, с неприятным запахом выделения из половых путей предъявляли 72% (23) обследованных. Визуальная оценка состояния половых органов показала наличие выделений, преимущественно сероватого цвета, с неприятным запахом в количестве от умеренного до обильного на фоне отсутствия клинических признаков воспалительного процесса у 60% пациенток.

Бактериоскопическое исследование, произведенное до начала терапии, выявило преобладание гарднерелл и бактероидов над всей анаэробной микрофлорой – 78% и 39,1% соответственно. Несколько реже встречались кишечная палочка, дифтероиды и фузобактерии. Лактобактерии не были обнаружены ни у одной из обследованных. Ключевые клетки при исходном исследовании были обнаружены у 40% больных; pH влагалищных выделений соответствовал щелочной среде.

Всем больным была назначена специфическая терапия (антибактериальная, антипротозойная, противовоспалительная, десенсибилизирующая). В базовую схему на фоне антибиотикотерапии (макролиды, фторхинолоны) был включен селективный пробиотик Биокап Феми. Препарат применялся по схеме 1 раз в день по 2 капсулы интравагинально на ночь во время антибактериальной терапии, а затем в течение 5 дней после менструации на протяжении 3-х последовательных месяцев.

На фоне лечения у 61% (19 пациенток) в течение 1-го месяца исчезли жалобы на выделения из половых путей и явления дискомфорта. После 2-го месяца удовлетворительное состояние отмечали уже 83% (26 пациенток). После 3-х последовательных месяцев приема пробиотического препарата Биокап Феми патологических выделений из влагалища не отмечено у 94% (30 пациенток), при этом отсутствовали и субъективные жалобы (рис. 2).

При бактериоскопии контрольных мазков, окрашенных по Граму, условно-патогенная анаэробная микрофлора не определялась после окончания лечения. Ни у одной больной в нашем исследовании за время наблюдения не отмечено развития вагинального кандидоза, несмотря на отсутствие антимикотической терапии. При pH-метрии установлено постепенное окисление влагалищной среды.

При микроскопии влагалищных мазков в процессе наблюдения выявлена положительная динамика – восстановление естественной микрофлоры и клеточного состава половых путей. Все это свидетельствовало о хорошей регенерации слизистой оболочки влагалища после проведенной терапии. При контрольном обследовании ни у одной боль-

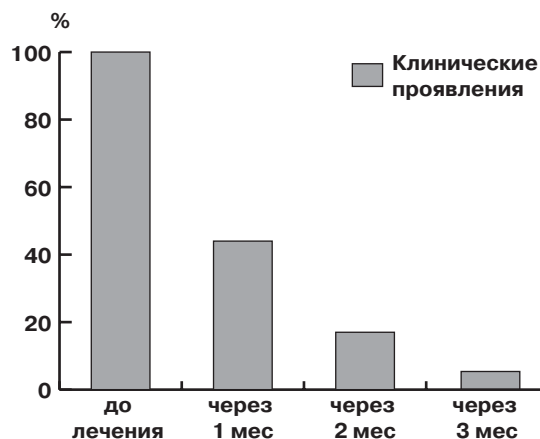


Рис. 2. Динамика клинических проявлений на фоне пробиотической терапии Биокапом Феми

Ecologic ®

Биосар Femi

Биокап Феми

СЕЛЕКТИВНЫЙ МЕСТНЫЙ ПРОБИОТИК для профилактики и лечения вагинальных инфекций

- Эффективно восстанавливает вагинальную микрофлору
- Угнетает рост патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (в том числе дрожжеподобных грибов рода *Candida*)
- Препятствует внедрению возбудителя в эпителий влагалища

ВНИМАНИЕ!
ОПАСНО ДЛЯ CANDIDA!
СОДЕРЖИТ ЛАКТОФЕРРИН!



Состав. 1 капсула (550 мг) содержит: высокоэффективную комбинацию живых пробиотических бактерий (*Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus casei*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus*) - не менее $1,0 \times 10^7$ КОЕ / г, крахмал, мальтодекстрин, лактоферрин.

Живые пробиотические бактерии, входящие в состав Биосар Femi являются обязательной составляющей вагинальной микрофлоры. При введении во влагалище бифидо- и лактобактерии подавляют рост патогенных и условно-патогенных

микроорганизмов (в том числе дрожжеподобных грибов рода *Candida*).

Способ применения. Биосар Femi применяют интравагинально 1 раз в сутки по 2 капсулы на ночь в течение 3-5 дней. Длительность применения составляет 3 последовательных месяца (после окончания менструации).

Противопоказания. Индивидуальная чувствительность к любому компоненту.

Производитель. Winclove Bio Industries bv, Papaverweg 36B, 1031 KJ Amsterdam, The Netherlands, тел.: +31 (0) 20 6208928.

Эксклюзивный представитель: ООО «Универсальное агентство «Про-Фарма», Украина, 03115, Киев, ул. М. Котельникова, 1, тел.: (044) 495-76-80

PRO PHARMA

ной не отмечено заселения влагалища патогенной микрофлорой.

Необходимо отметить хорошую переносимость терапии и отсутствие побочных реакций.

Выводы

На основании результатов проведенного исследования необходимо отметить, что селективный пробиотик Биокап Феми способствует эффективному восстановлению вагинального микробиоценоза и угнетает рост патогенных и условно-патогенных микроорганизмов.

Высокие показатели эффективности и многоплановый оздоровительный эффект пробиотического препарата Биокап Феми, дают возможность широко использовать его в акушерско-гинекологической практике.

Рациональным является включение пробиотика Биокап Феми в комплексную терапию многих гинекологических заболеваний, что будет оказывать содействие повышению терапевтического эффекта и ускорению процесса реконвалесценции.

Корекція дисбіозу статевих шляхів у сексуально активних підлітків

Ю.П. Вдовиченко, Є.Н. Гопчук

У статті приведені результати дослідження, присвяченого оцінці ефективності селективного пробіотика Біокап Феми для нормалізації дисбіозу статевих шляхів у сексуально активних підлітків.
Ключові слова: лікування, профілактика, пробіотик, Біокап Феми.

Correction of disbiosis of sexual ways for sexually-active teenagers

Yu.P. Vdovychenko, E.N. Gopchuk

The results of research, devoted the estimation of efficiency selective probiotic Biokap Femi for normalization of disbiosis

of sexual ways for sexually-active teenagers are resulted in the article.

Key words: treatment, prophylaxis, probiotic, Biokap Femi.

ЛИТЕРАТУРА

1. Байракова Г.Р., Прилепская В.Н. Современные принципы диагностики и лечения бактериальных вагинозов // Вестн. Рос. Ассоц. акушеров-гинекологов. – 1996. – № 4. – С. 102–104.
2. Бляхер М. С., Лопатина Т. К., Жукова В. М. Влияние пробиотиков на продукцию интерферонов и лимфокинов. Пробиотические микроорганизмы – современное состояние вопроса и перспективы использования. Материалы конф. – М., 2002. – С. 29.
3. Изучение бифидофлоры влагалища у женщин репродуктивного возраста / Коршунов В.М., Гудиева З.А., Ефимов Б.А. и др. // Журн.микроб., эпидем. и иммун. – 1999. – № 4. – С. 74–78.
4. Кира Е.Ф., Берлев И.В., Молчанов О.Л. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с дисбиотическими нарушениями влагалища // Журнал акушерства и женских болезней. – 1999. – Вып. 2, т. XLVII. – С. 8–11.
5. Константинова О.Д., Кремлева Е.А., Черкасов С.В., Чертков К.Л. Микрофлора репродуктивного тракта женщин при внутриматочных вмешательствах // Журн. микроб., эпидем. и иммун. – 2000. – № 2. – С. 98–100.
6. Мазанкова Л.Н., Шевелева С.А., Лыкова Е.А. Пробиотики на современном этапе – клинические подходы и области применения: Пособие для врачей. – М., 2005. – 40 с.
7. Микроэкология влагалища / Коршунов В.М., Володин Н.Н., Ефимов Б.А. и др. Коррекция микрофлоры при вагинальных дисбактериозах. – М., 1999. – 123 с.
8. Hilton E, Isenberg HD, Alperstein P, et al. Ingestion of yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* as prophylaxis for candidal vaginitis. *Ann Intern Med* 1992; 116: 353–7.
9. McLean N.W., Rosenstein I.J. Characterisation and selection of a *Lactobacillus* species to re-colonise the vagina of women with recurrent bacterial vaginosis//*J. Med. Microbiol.* – 2000. – V. 49 (6). – P. 543–552.
10. Mehta A., Talwalkar J., Shetty C.V. et al. Microbial flora of the vagina // *Microecology and Therapy.* – 1995. – 23. – P. 1–7.
11. Perdigon G, Alvarez S, Rachid M, et al. Immune system stimulation by probiotics // *J Dairy Sci.* – 1995. – V. 78. – P. 1597–606.

Причины и следствия маточных кровотечений у подростков

В.А. Товстановская, И.В. Гужевская, В.Н. Воробей-Виховская, А.В. Воробей

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

В последнее время все большую актуальность приобретает вопрос гинекологической заболеваемости у подростков. Именно девочки пубертатного возраста в ближайшее время должны стать матерями нового поколения. Именно они сегодня являются главным демографическим резервом нации. Тем не менее состояние здоровья подростков продолжает ухудшаться. Количество абсолютно здоровых девушек составляет 6,3%, в то время как еще 20 лет назад эта цифра была 28,3% [19, 21]. Речь идет как о соматической патологии, так и о заболеваниях репродуктивной системы. В частности, выявляемость гинекологической патологии у девушек 15 – 17 лет в последние годы варьирует в пределах 15,2–31,65% [18, 21]. У 75% школьниц (в предыдущие десятилетия – у 54,2%) наблюдаются хронические заболевания, которые могут негативно влиять на репродуктивную функцию [19]. К ним относятся заболевания сердечно-сосудистой, кроветворной, пищеварительной, дыхательной, мочевыделительной, эндокринной систем. У девочек с заболеваниями репродуктивной системы в 63–75% случаев имеется 2–3 хронических экстрагенитальных заболевания [18].

В пубертатный период происходит созревание репродуктивной системы. Процесс становления менструальной функции не всегда протекает в рамках физиологических норм. В течение первого года после менархе менструальный цикл часто бывает нерегулярным, высока частота ановуляторных циклов. Репродуктивная система находится под тщательным контролем гипоталамических центров. Нормальная регуляция может измениться в результате влияния соматической патологии, алиментарной недостаточности, негативных эмоций и психоэмоционального стресса, а также в результате влияния на гормональную функцию яичников инфекций, передаваемых половым путем. Поэтому нарушение менструального цикла является одной из самых распространенных патологий подросткового возраста и занимает второе место (41,9%) в структуре гинекологической заболеваемости после воспалительных заболеваний наружных и внутренних половых органов [18]. Ювенильные маточные кровотечения (ЮМК) – наиболее часто встречающийся вариант нарушения менструальной функции у подростков. В настоящее время маточные кровотечения пубертатного периода (МКПП) встречается чаще, чем у каждой второй девушки с нарушениями менструаций [16]. Они составляют 20–30% среди всех гинекологических заболеваний [11]. Согласно данным российской медицинской статистики, МКПП являются причиной свыше 50% всех обращений девочек-подростков к гинекологу [2].

Столь распространенная патология приходится на ответственный период формирования личности. Ведь именно в подростковом возрасте человек определяет главные жизненные установки и приоритеты. Затяжное и рецидивирующее течение ЮМК приводит к тому, что у девушек из-за частой утраты трудоспособности снижается образовательный уровень, необходимый для продолжения учебы и дальнейшей профессиональной реализации. При длительных и обильных кровотечениях развивается пост-

геморрагическая анемия, в связи с чем появляются слабость, головокружение, снижение работоспособности. Изменяется и психическое состояние девушки: возникают подавленность, психологическое напряжение, связанное с невозможностью вести полноценный образ жизни и с постоянным ожиданием следующего кровотечения, сопровождающегося различными врачебными манипуляциями.

Не менее серьезной проблемой является сохранение нарушений менструального цикла, в том числе рецидивов маточных кровотечений (МК) у 85% женщин в последующие годы их жизни [16]. Рецидивирующие МК имеют и более отдаленные последствия: 82% пациенток с МКПП в анамнезе страдают первичным бесплодием, 8% – невынашиванием беременности и лишь каждая десятая имеет ребенка [5, 10, 14, 15]. Таким образом, вопросы лечения и реабилитации пациенток с ЮМК весьма актуальны, так как рецидивы заболевания ухудшают прогноз в отношении генеративной функции, что является социальной и экономической проблемой [11].

Несмотря на то что МК у подростков давно находятся в поле зрения гинекологов, до сих пор среди специалистов нет единого мнения о терминологии и четком определении данной патологии. В ныне действующей Международной классификации болезней и причин смерти (МКБ-10) нарушения менструального цикла, в том числе в подростковом возрасте, отнесены к подразделу «Невоспалительные болезни женских половых органов (N80–N99)». Притом дисфункциональные МК, возникающие с менархе до периода половой зрелости, в МКБ-10 трактуются как обильные менструации или маточные кровотечения в пубертатном периоде (N92.2) с клиническими вариантами: обильные кровотечения с началом менструации (с менархе); пубертатные циклические кровотечения (меноррагии) и пубертатные ациклические кровотечения (метроррагии). Специалистами стран СНГ этот тип нарушений менструаций традиционно обозначается как ювенильные маточные кровотечения [16]. При определении типа МК у девочек-подростков учитываются те же клинические особенности, что и у женщин репродуктивного возраста. Меноррагией (гиперменореей) обозначают МК у больных с сохраненным ритмом менструаций, у которых продолжительность кровяных выделений превысила 7 дней и кровопотеря – более 80 мл, имеется незначительное количество сгустков крови в обильных кровянистых выделениях, отмечено появление гиповолемических расстройств в менструальные дни, а также наличие железодефицитной анемии средней и тяжелой степени выраженности. Метроррагия и менометроррагия – МК, не имеющие ритма, часто возникающие после периодов олигоменореи и характеризующиеся периодическим усилением кровотечения на фоне скудных или умеренных кровяных выделений. Некоторые авторы выделяют также полименорею – МК, возникающие на фоне регулярного укороченного менструального цикла (<21 дня) [2].

В соответствии с международными критериями маточным кровотечением следует обозначать:

- продолжительные кровяные выделения из влагалища меньше 2 или больше 7 дней на фоне укорочения (менее 21–24 дней) или удлинения (более 35 дней) менструального цикла;
- обильные кровяные выделения с кровопотерей более 80 мл или субъективно более выраженные по сравнению с обычными менструациями;
- наличие межменструальных или посткоитальных кровянистых выделений.

Патогномичным признаком МКПП является отсутствие структурной патологии эндометрия и подтверждение ановуляторного менструального цикла в период возникновения МК (уровень прогестерона в венозной крови на 21–25-й день менструального цикла менее 9,5 нмоль/л, монофазная базальная температура, отсутствие преовуляторного фолликула по данным эхографии) [2].

Однако не все ученые и клиницисты признают отсутствие органической патологии основополагающим диагностическим критерием. В соответствии с международными клиническими рекомендациями МКПП следует обозначать маточные кровотечения, возникшие у девушек в течение 3 лет с менархе вне связи со специфическими гинекологическими заболеваниями, беременностью, абортными и родами [26, 28, 30]. По мнению ряда российских авторов, любое МК в возрасте от 10 до 20 лет можно обозначать МКПП, поскольку в этот возрастной период органические и функциональные причины наиболее взаимосвязаны [4, 12].

Вопрос этиологии МКПП в настоящее время находится в сфере пристального внимания исследователей. Так как регуляция менструального цикла обеспечивается многими взаимосвязанными факторами, нарушение функционирования любого из звеньев сложной регуляторной цепи может стать причиной ЮМК. Вышеизложенное позволяет считать МКПП полиэтиологичным заболеванием. В изысканиях современных ученых можно выделить два основных направления. Первое из них – это поиск первопричин данной патологии в сфере нейрогуморальной регуляции, второе – разработка гипотезы инфекционно-воспалительного генеза заболевания. Две основные гипотезы не отрицают, а взаимодополняют друг друга, объясняя также патогенетическую роль других, менее глобальных факторов.

Ведущей причиной дисфункциональных кровотечений в этом возрасте является функциональная незрелость ЦНС и нарушения регуляции овариально-менструального цикла на уровне гипоталамо-гипофизарной системы. Гормональные изменения в яичниках возникают параллельно с изменениями в ЦНС в результате созревания репродуктивных органов и их регуляторных механизмов. Именно в данный период жизни гормональный баланс чрезвычайно нестабилен, так как процесс полового созревания гормонозависим и сопровождается значительными колебаниями уровней гормонов. Наиболее аргументированной и логически завершенной до настоящего времени является теория об изменении порога чувствительности гипофизотропных структур гипоталамуса и гипофиза к эстрогенным гормонам яичников. Низкий уровень эстрогенов в детстве тормозит секрецию гонадотропинов. В пубертатный период порог чувствительности гипофизотропных структур гипоталамуса снижается, выделение гонадотропинов увеличивается и опосредованно возрастает продукция эстрогенов яичниками.

Выделяют три периода созревания гипофизарно-яичниковой системы. В препубертатный период (7–9 лет) наблюдается ациклический выброс гонадотропинов через

каждые 5–7 дней, эпизодическое выделение незначительного количества РГ-ЛГ, ЛГ и ФСГ. Секреция эстрогенов низкая.

В первой фазе пубертатного периода (10–13 лет) происходит формирование суточной цикличности и увеличение выделения гонадотропинов. Устанавливается циркадный ритм выделения РГ-ЛГ. Увеличение выбросов ЛГ и ФСГ стимулирует возрастающую секрецию эстрогенов. Увеличивается число рецепторов к половым стероидам. Внешние изменения заключаются в быстром увеличении окружности таза, округлении ягодиц, появлении жировой ткани на бедрах. В 10–11 лет начинается увеличение молочных желез, появляется начальное лобковое оволосение. В 12 лет происходит пубертатный скачок роста, появляется аксиллярное оволосение. Этот период заканчивается мощным выбросом гонадотропинов и менархе в 12–13 лет.

Во второй фазе пубертатного периода (14–17 лет) формируется циклический характер выделения гонадотропинов, которому присущ высокий овуляторный выброс ЛГ и ФСГ на фоне относительно монотонной базальной секреции. Менструальный цикл имеет овуляторный характер. Устанавливается стабильный тип секреции РГ-ЛГ, его выбросы происходят каждые 70–100 мин. Ритм этот получил название цирхорального. До 16–18 лет заканчивается процесс роста, формируется «взрослый» внешний вид [3, 6, 21, 24, 25].

Первичным звеном нарушений гормонального гомеостаза в репродуктивной системе у девушек с ЮМК могут быть как изменения функции гипоталамических структур с последующим нарушением функции яичников, так и, вероятно, нарушения стероидогенеза в яичниках, приводящие по механизмам обратных связей к нарушениям секреции гонадотропинов. У девочек-подростков с МК имеется дефект отрицательной обратной связи яичников и гипоталамо-гипофизарной области ЦНС. Характерное для периода полового созревания увеличение уровня эстрогенов не приводит к уменьшению секреции гонадотропных гормонов (ФСГ и/или ЛГ), что, в свою очередь, вызывает неадекватное и ациклическое развитие полостных фолликулов. Сохранение более высокой, чем в норме, секреции ФСГ является фактором, обуславливающим преждевременную атрезию полостных фолликулов, а паразитарные пики ЛГ тормозят развитие доминантного фолликула, но сохраняют пул одновременно созревающих полостных фолликулов [16]. Средние значения ЛГ превышают возрастную норму у больных с МКПП в возрасте 12–13 лет, а уровень секреции ФСГ – в возрасте 13–16 лет. Во II фазе пубертатного периода (16–18 лет), особенно при рецидивах МК, выявляется монотонный низкий или повышенный уровень экскреции ЛГ [15]. В итоге независимо от первопричины развиваются нарушения нормального ритма секреции гипоталамических, гипофизарных и яичниковых гормонов, которые и лежат в основе патогенеза ЮМК [4].

Классическая гинекологическая литература, основываясь на множестве научных трудов, свидетельствует, что маточные кровотечения происходят на фоне абсолютной или относительной гиперэстрогении при персистенции или атрезии доминантного фолликула. Проявления либо атрезии, либо персистенции фолликулов зависят от преобладающего влияния ФСГ или ЛГ. У 57,7% девушек с МК имеются клинические проявления атрезии фолликулов, а у 42,3% – персистенции фолликула [22, 29]. В том и в другом случае наблюдается пролонгация первой фазы менструального цикла. Затяжное воздействие эстрогенов на эндометрий приводит к его значительной пролифера-

ции. Отсутствие полноценной лютеиновой фазы делает слизистую оболочку матки не готовой к отторжению. Итогом таких изменений эндометрия становится обильное кровотечение.

Однако ряд современных исследований выявили несколько иную картину. Их авторы с учетом абсолютного уровня эстрогенной насыщенности у девочек с МКПП выделяют три клинических типа заболевания. Согласно упомянутым исследованиям, наиболее часто выявляется гипоестрогенный тип МКПП (в 41,3% случаев). Концентрация эстрадиола при подобном типе кровотечения колеблется в пределах 28–189 пмоль/л, что в 2–2,5 раза ниже возрастных нормативных значений. Таким девушкам присуще «хрупкое» телосложение, степень развития вторичных половых признаков у них значительно отстает от возрастной нормы. Заслуживает внимания значительное несоответствие ювенильного облика и довольно высокого уровня психологического развития с элементами так называемого перфекционизма (стремление превосходить окружающих во всем). Матка в объеме значительно отстает от возрастной нормы (до полутора раз), эндометрий тонкий, яичники, скорее, симметричные и в объеме немного превышают нормальные показатели. Концентрация кортизола в плазме крови значительно превосходит нормальные значения.

Второе место по частоте выявления занимает нормоэстрогенный тип МКПП (в 37,5% случаев). Данные антропометрии и степень развития вторичных половых признаков у представительниц этого типа свидетельствуют об их гармоничном развитии. Однако размеры матки у них меньше возрастной нормы. По всей видимости, это служит причиной, по которой данный тип МКПП некоторые исследователи относят к гипоестрогенному. Особенностью гормонального фона является нормативное содержание эстрадиола (194–324 пмоль/л) при гиперсекреции ЛГ и кортизола. Повышенное содержание кортизола свидетельствует о высокой вероятности эмоционально-стрессового происхождения нормоэстрогенных маточных кровотечений. Подобный тип МКПП встречается в основном у пациенток в возрасте от 13 до 16 лет.

Согласно данным указанных исследований, гиперэстрогенный тип наблюдается у 21,2% больных с МКПП. В этом случае уровень эстрадиола колебался в пределах 329–732 пмоль/л, что в полтора раза выше возрастной нормы. У девочек происходит дисгармоничное ускорение развития эффекторных органов и тканей репродуктивной системы в сочетании с физической акселерацией. Функциональные нарушения, скорее, обусловлены задержкой формирования полноценного взаимодействия всех звеньев ЦНС. Внешне такие больные выглядят физически вполне развитыми, но в психологическом плане могут обнаруживать незрелость в суждениях и поступках. Роль психологического дистресса в происхождении гиперэстрогенных МКПП сомнительна, так как уровень концентрации кортизола находится в пределах нормативных значений. Наибольшая вероятность развития гиперэстрогенного типа МКПП в начале (11–12 лет) и конце (17–18 лет) пубертатного периода [1, 16, 22].

Таким образом, возможно множество индивидуальных патогенетических вариантов нарушения гормонального гомеостаза, однако в любом случае роль эндокринного фактора в этиологии МКПП остается бесспорной.

В настоящее время активно разрабатывается гипотеза воспалительного генеза МК у подростков. Исследователи, изучавшие МК у девочек, отметили ведущую роль в инициации МКПП токсического и иммуносупрессивного прямого и опосредованного влияния микробных аген-

тов на фоне возникновения или обострения различных воспалительных заболеваний экстрагенитальной локализации (частые ОРВИ, тонзиллит, бронхит, пиелонефрит и т.д.). Острые и хронические инфекции, сопровождающиеся интоксикацией, могут оказывать неблагоприятное воздействие как на гипоталамические функции, так и непосредственно на яичники и матку [11].

Гипотеза подтверждается статистикой. Среди девушек, обследованных по поводу ЮМК, выявлен больший процент экстрагенитальной патологии (43,5–50%). Анализ перенесенных острых и хронических заболеваний показал, что наибольший удельный вес принадлежит простудным заболеваниям, в том числе тонзиллиту (42%) и ОРЗ (61,3%). Большой процент составляют ангины (19,3%). Из перенесенных заболеваний ведущее место занимают инфекционные: корь, ветряная оспа, эпидемический паротит, краснуха. Интересно отметить, что 8% пациенток, поступивших в стационар по поводу ЮМК, накануне переболели ангиной и ОРВИ с высокой температурой [11].

Эта теория особенно актуальна ввиду широкого распространения воспалительных заболеваний репродуктивной системы у подростков. Как было указано выше, воспалительные заболевания половых органов занимают ведущее место в структуре гинекологической патологии и составляют 46,2% всех гинекологических заболеваний у девочек пубертатного возраста. В большинстве случаев причиной развития воспалительных процессов являются ИППП. По данным Центра контроля и профилактики ИППП, у 21,8% обследованных в возрасте до 22 лет выявлены ИППП. Хламидийная инфекция составила 26,9%, папилломавирусная инфекция – 22,7%, трихомониаз – 19,4%, сифилис – 12,2%, гонорея – 11,4%, герпес – 7%, ВИЧ – 0,3%. При этом 75% опрошенных считают, что у них нет риска заразиться ИППП [18, 21]. Столь высокую степень инфицирования объясняют низкий уровень культуры сексуальных отношений, промискуитет, раннее начало половой жизни (около 15% подростков в 12 лет уже имеют сексуальный опыт). Более 30% подростков имеют более двух половых партнеров [6].

Ответной реакцией организма на воспаление является иммунная перестройка в системе общего и местного иммунитета. В этой связи любые провоцирующие факторы, например менструальная реакция или пролонгированное кровотечение, усугубляют эти изменения. В эндометрии содержится множество лейкоцитов, в том числе макрофагов, количество которых варьирует в зависимости от фазы менструального цикла и достигает максимума во время менструации. При пролонгации кровотечения и/или персистенции хронической бактериально-вирусной инфекции происходит активация локальных факторов иммунитета. На этом фоне повышенная продукция провоспалительных цитокинов, простагландинов и гистамина активирует тромбофилические реакции, вызывает विकарную гипертрофию эндометрия с воспалительными реакциями в нем, усугубляя кровопотерю [7].

Многими исследователями [17, 20, 27] обсуждается роль эндометрия в возникновении кровотечений. В течение каждого овуляторного цикла происходят специфические изменения морфологических, биохимических и функциональных характеристик эндометрия. Различные клетки эндометрия способны синтезировать разные факторы роста и цитокины, которые, в свою очередь, выступают как посредники проявления различных стероидзависимых функций. Факторы роста влияют на пролиферацию клеток эндометрия, дифференцировку и ангиогенез [31]. Когда пролиферирующий эндометрий переполняет

полость матки, на отдельных участках возникают нарушения его кровоснабжения, появляются очаги застойного полнокровия, гипоксии, ишемии, некроза с последующим неравномерным отторжением эндометрия и кровотечением [4]. Кровотечение поддерживается повышенным образованием простагландинов в длительно пролиферирующей эндометрии.

Таким образом, изменения, выявленные в эндометрии при МКПП, подтверждают наличие как воспалительных процессов, так и гормонального дисбаланса. Эндометрий активно реагирует на системные изменения в организме и местные повреждающие факторы, претерпевая соответствующие функциональные перестройки, которые, безусловно, имеют морфологическую основу. Суммирование и анализ приведенных выше данных ставит под сомнение утверждение об отсутствии структурных изменений эндометрия как обязательного признака МКПП. Вероятно, корректнее полагать, что основной отличительной чертой МКПП является практически полная обратимость морфофункциональных изменений репродуктивной системы. Обратимость может быть спонтанной за счет резервных возможностей молодого организма, но чаще восстановление состояния эндометрия и функции репродуктивной системы достигается своевременным и адекватным медицинским вмешательством [16].

Маточное кровотечение у подростков может возникнуть как симптом таких системных гематологических заболеваний, как болезнь Верльгофа, Виллебранда или гемофилия. Однако при истинном МКПП наблюдаются лишь местные изменения гемостаза. Эндокринный дисбаланс и воспалительное поражение эндометрия приводят к неполноценности сосудистого гемостаза. Кроме изменений в сосудах, возникновению кровотечений способствует повышение чувствительности эндометрия к эстрогенам при одновременном снижении сократительной способности матки, что в период полового созревания наблюдается особенно часто [23].

Наличие в полости матки некротизированных тканей и сгустков крови способствует не только распространению восходящей инфекции и развитию эндометрита, сальпингоофорита с развитием вторичного иммунодефицита, но и изменениям гемокоагуляции и фибринолиза в сосудистом русле, способствующим продолжению кровотечения [4, 8, 16]. Обильное МК может вызвать также возникновение вторичных дефектов гемостаза за счет усиленного потребления факторов свертывания крови, что, в свою очередь, приводит к продолжению кровотечения [16]. Исследователями отмечено некоторое снижение показателя тромбоцитов, а также уменьшение уровня естественного антикоагулянта – антитромбина III [9].

Многие исследователи признают возможность психологического генеза МКПП [1, 13]. Неустойчивая психика подростков весьма уязвима для разного рода психотравм. В пубертатном возрасте происходит сложный процесс гендерной самоидентификации личности. Возрастающая учебная нагрузка, стремление соответствовать окружению или собственным установкам, поиск себя в социуме добавляют напряженности в психическое состояние подростка. Устойчивость к стрессовым ситуациям зависит от индивидуальных адаптационных способностей. Состояние остро или хронического стресса способно посредством влияния на ЦНС нарушить баланс нейрогуморальной регуляции. Подобные ситуации пагубно сказываются на общей сопротивляемости организма, повышая восприимчивость к заболеваниям инфекционного и неинфекционного генеза, способствуют хронизации уже имеющихся болезней.

Подобный эффект оказывают и вредные привычки. Обращает на себя внимание высокий процент курящих пациенток среди девушек, страдающих гиперплазией эндометрия, в 4 раза превышающий число потребителей никотина среди тех, у кого данная патология отсутствует, что позволяет отнести эту вредную привычку к факторам риска патологии эндометрия [13].

Демографические показатели отражают отсутствие достоверных различий по возрасту наступления менархе, антропометрическим показателям в различных группах обследуемых [13].

Поиск факторов риска ЮМК продолжается. Новые исследования позволяют достигать все более глубокого понимания природы заболевания, а значит, и постоянно повышать эффективность лечения данной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Веселова Н.М. Оценка эффективности различных методов регулирующей терапии у девочек-подростков с маточными кровотечениями пубертатного периода. Проблемы репродукции. Материалы первого международного конгресса по репродуктивной медицине. – М.: Медиа сфера, 2006. – С. 38–39.
2. Веселова Н.М., Мешкова И.П., Сальникова И.А., Уварова Е.В. К вопросу о стандартах диагностики и терапии маточных кровотечений пубертатного возраста // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17, № 25.
3. Головкин В.В., Головкин А.В., Головкин В.А. Лекарственные средства для местной терапии в детской и подростковой гинекологии. – Запорожье, 2004.
4. Гуркин Ю.А. Гинекология подростков. – СПб.: Фолитант, 2005. – 560 с.
5. Гуркин Ю.А. Концепция «перинатального следа» в детской гинекологии. Сб. науч. тр. 4 Всероссийской конференции по детской и подростковой гинекологии «Современные профилактические, диагностические и терапевтические технологии в клинике детской гинекологии». – М., 2000. – С. 55.
6. Гуркин Ю.А. Детская и подростковая гинекология. – М., 2009.
7. Дебольская А.И. Оптимизация алгоритма ведения девочек-подростков с рецидивирующими маточными кровотечениями. – М., 2009.
8. Дебольская А.И., Веселова Н.М. Некоторые спорные вопросы классификации, этиологии и патогенеза маточных кровотечений пубертатного периода // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2006. – № 1. – С. 28–32.
9. Дифференцированный подход к терапии дисфункциональных маточных кровотечений у подростков / Пасман Н.М., Снисаренко Е.А., Теплицкая А.Л. и др. <http://www.medicalexpress.uz>
10. Кобозева Н.В., Кротин П.Н. Генеративная функция женщин, страдающих ювенильными маточными кровотечениями / Вторая Всероссийская конференция по гинекологии детей и подростков: Тезисы докладов. – М., 1990. – С. 91.
11. Коколина В.Ф. Ювенильные маточные кровотечения. Лечение и профилактика рецидивов // Доктор.Ру. 2005. – № 1.
12. Коколина В.Ф. Гинекологическая эндокринология детей и подростков. – М.: МИА, 2007. – С. 154–212.
13. Коколина В.Ф. Ювенильные маточные кровотечения // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1995. – № 2. – С. 88–94.
14. Кузнецова И.В. Патогенез, диагностика и принципы лечения эндокринных гинекологических заболеваний у женщин с патологическим становлением менструальной функции: Дис.: ... д-ра мед. наук. – М., 1999. – С. 200.
15. Миронова В.А. Особенности репродуктивной системы женщин детородного возраста с ювенильными маточными кровотечениями в анамнезе: Автореф. дис.: ... кан. мед. наук. – М., 1996. – С. 27.
16. Объективность и адекватность гормонального лечения девочек с маточными кровотечениями в пубертатном периоде / Е.В. Уварова, Н.М. Веселова, И.П. Белоконов, И.А. Сальникова, И.М. Лободина // Трудный пациент. – 2008. – № 8.
17. Саидова Р.С., Макацария А.Д. Патогенез ювенильных маточных кровотечений у больных с латентными формами нарушений системы гемостаза // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 2000. – № 3. – С. 34–38.
18. Сергиенко М.Ю., Яковлева Э.Б., Шпатусько Н.И., Кузнецова

ва И.А. Репродуктивное здоровье девочек донецкой области // Здоровье женщины. – 2009. – № 8 (44). – С. 181–182.
 19. Синчихин С.П., Коколина В.Ф., Мамиев О.Б. Беременность и роды у несовершеннолетних // Педиатрия. – 2004. – № 3. – С. 93–96.
 20. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. – М.: Медицинское информационное агентство, 2000. – 592 с.
 21. Товстановская В.А., Воробей-Виховская В.Н., Крук О.Ю. Причины возникновения дисплазии шей-

ки матки у девочек-подростков // Здоровье женщины. – 2010. – № 2 (44).
 22. Уварова Е.В. Веселова Н.М. Маточные кровотечения пубертатного периода (междисциплинарное решение гинекологической проблемы) // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2005. – № 3. – С. 30–38.
 23. Чайка В.К., Матыцина Л.А. Диагностика и лечение гинекологических заболеваний у девочек и девушек. – Донецк, 1996. – 137 с.
 24. Чеботарева Ю.Ю., Яценко Т.А. гинекология детского и подростково-

вого возраста. – Ростов-на-Дону, 2003.
 25. Яковлева Э.Б. Семiotика и диагностика детей и подростков. – Севастополь, Донецк, 2001.
 26. Bayer S.R., DeCherney A.H. Clinical manifestations and treatment of dysfunctional uterine bleeding // JAMA. – 1993. – V. 269. – P. 1823–1828.
 27. Bonduelle M., Walker J.J., Calder A.A. A comparative study of danazol and norethisterone in dysfunctional uterine bleeding presenting as menorrhagia // Postgrad Med J. – 1991. – V. 67. – P. 833.

28. Cameron I.I. Dysfunctional uterine bleeding // Baillieres Clin. Obstet. Gynecol. – 1989. V. 3. –P. 403–419.
 29. Duflos-Cohade C., Amandruz M., Thibaud E. Pubertal metrorrhagia // J Pediatr Adolesc Gynecol. – 1996. – V. 9. – P. 16.
 30. Strickland J.L., Wall J.W. Abnormal uterine bleeding in adolescents // Obstet Gynecol Clin North Am. 2003; 30: 321–35.
 31. Whitehead M.I., Hillard T.C., Crook D. The role and use of progestagens // Obstet. Gynecol. – 1990; 75: Suppl.4: 59–76.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»

- Статья должна быть напечатана на одной стороне страницы через 2 интервала (поля слева — 3,5 см, справа — 1 см, сверху и снизу — по 2,5 см).
- Статья подается на русском языке 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 и домашний телефоны, факс).
- 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.
- 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 по адресу:

Адрес: 04108, г. Киев, проспект Правды, 31-А, офис 383

Тел./факс: (044) 220-15-66, 220-15-67.

«Издательский дом и РА «Профессионал», e-mail: office@zdr.kiev.ua

Эффективность препарата Ив Кер при дисфункциональных маточных кровотечениях у девочек-подростков

В.А. Товстановская, И.А. Сахарова

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Дисфункциональные маточные кровотечения (ДМК) – полиэтиологическое заболевание. Его возникновению способствуют самые различные причины: возрастные особенности организма, нервно-психические факторы, профессиональные вредности, эндокринные факторы, острые и хронические инфекционные заболевания, хронические воспалительные процессы органов половой сферы и др.

Влияние эндогенных и экзогенных факторов на разные уровни системы гипоталамус – гипофиз – яичники в свою очередь оказывает повреждающее воздействие на эти структуры.

Нарушение гормональной регуляции в организме может произойти: 1) в результате расстройства высшей нейрогормональной регуляции деятельности той или иной эндокринной железы; 2) вследствие первичного поражения при инфекции, интоксикации, травме, опухоли и т.д.; 3) как проявление недостаточности субстрата или ферментной стимуляции гормонообразования в определенных железах; 4) в результате нарушения доставки тех или иных гормонов к месту их действия; 5) вследствие нарушения условий действия гормонов; 6) в результате изменения реактивности к действию тех или иных гормонов.

Все перечисленные факторы играют определенную роль в возникновении ДМК.

В основе развития маточного кровотечения лежат нарушения процесса овуляции (отсутствия овуляции) как результат нарушения продукции гормонов яичников. Вследствие дефицита прогестерона не образуется желтое тело, не происходит секреторная трансформация эндометрия.

Повышенная продукция эстрогенов и их длительное воздействие приводит к разрастанию эндометрия. Это проявляется развитием полипоза или железисто-кистозной гиперплазии. Затем происходит спад уровня эстрагенов, вследствие чего в течение длительного времени отторгается эндометрий. Кровотечение продолжается до тех пор, пока весь эндометрий не отторгнется.

Выделяют три типа ДМК:

- кровотечения ювенильного периода (у девушек до 18 лет);
- кровотечения репродуктивного периода;
- кровотечения климактерического периода, или преме-нопаузальные кровотечения, возникающие в период угасания половой функции.

У девушек кровотечения обычно связаны с нарушениями функции системы гипоталамус – гипофиз – яичники. У женщин детородного возраста ДМК чаще обусловлены воспалительными заболеваниями половых органов, в климактерический период – нарушением регуляции менструальной функции.

Для всех кровотечений характерен один признак – болезненные, различной интенсивности кровотечения из половых путей. Ювенильные кровотечения и кровотечения в детородном возрасте, как правило, совпадают по срокам с очередной менструацией, их отличает только большое коли-

чество теряемой крови. В других случаях цикл нарушается, менструации нерегулярные.

Для климактерического кровотечения характерно его возникновение после периода отсутствия месячных. В любом возрасте ДМК чреваты тем, что при больших потерях крови развивается анемия.

Опасность климактерических кровотечений, как и любых других маточных кровотечений, заключается в том, что в этом возрасте могут быть и другие причины. Самая опасная из них – злокачественные новообразования.

Лечение ДМК преследует две основные цели: остановку кровотечения и профилактику повторных кровотечений. Прекращения кровотечения добиваются с помощью выскабливания полости матки и/или введения гормональных препаратов. В детородном возрасте выскабливание производят в зависимости от конкретной ситуации (длительность, сила кровотечения и т.д.).

В последние годы в лечении ДМК ведущее место принадлежит гормональной терапии, однако в результате ее применения могут развиваться нежелательные побочные эффекты (нарушение свертывания крови, бактериальный вагиноз и т.д.) [2, 3]. Развитие побочных последствий обуславливает актуальность поиска безопасных методов терапии, особенно при ювенильных кровотечениях.

Представляет интерес комбинированный препарат растительного происхождения Ив Кер производства фирмы «Хималай Драг Ко» (Индия). Необходимо отметить, что данный препарат не содержит гормонов. Входящие в его состав растительные ингредиенты оказывают противовоспалительное, спазмолитическое и гемостимулирующее действие при заболеваниях женских половых органов.

Экстракт *Sacara india* (ашока), входящий в состав препарата Ив Кер, способствует регенерации эндометрия и оказывает стимулирующее действие на секреторную функцию яичников. Экстракт *Symplocos racemosa* (додра) способствует нормализации менструального цикла; экстракт *Voerhaavia diffusa* – повышению уровня гемоглобина. Экстракты *Symplocos* (додра) и *Bombas* (шалмали) применяют при кровотечениях. Они оказывают стимулирующее действие на сократительную функцию матки [2–4].

В группу исследования были включены 25 подростков в возрасте от 15 до 18 лет с ДМК.

Тщательно собранный гинекологический анамнез позволил выяснить особенности становления менструальной функции, характер менструального цикла. Были проведены общее обследование, гинекологический осмотр, лабораторные исследования (клинический анализ крови и мочи, коагулограмма, этиохимическое исследование, мазки из канала шейки матки, заднего свода и уретры).

Всем обследуемым обязательно проводили УЗИ внутренних половых органов (определяли величину матки, яичников, размеры фолликулов, состояние эндометрия).

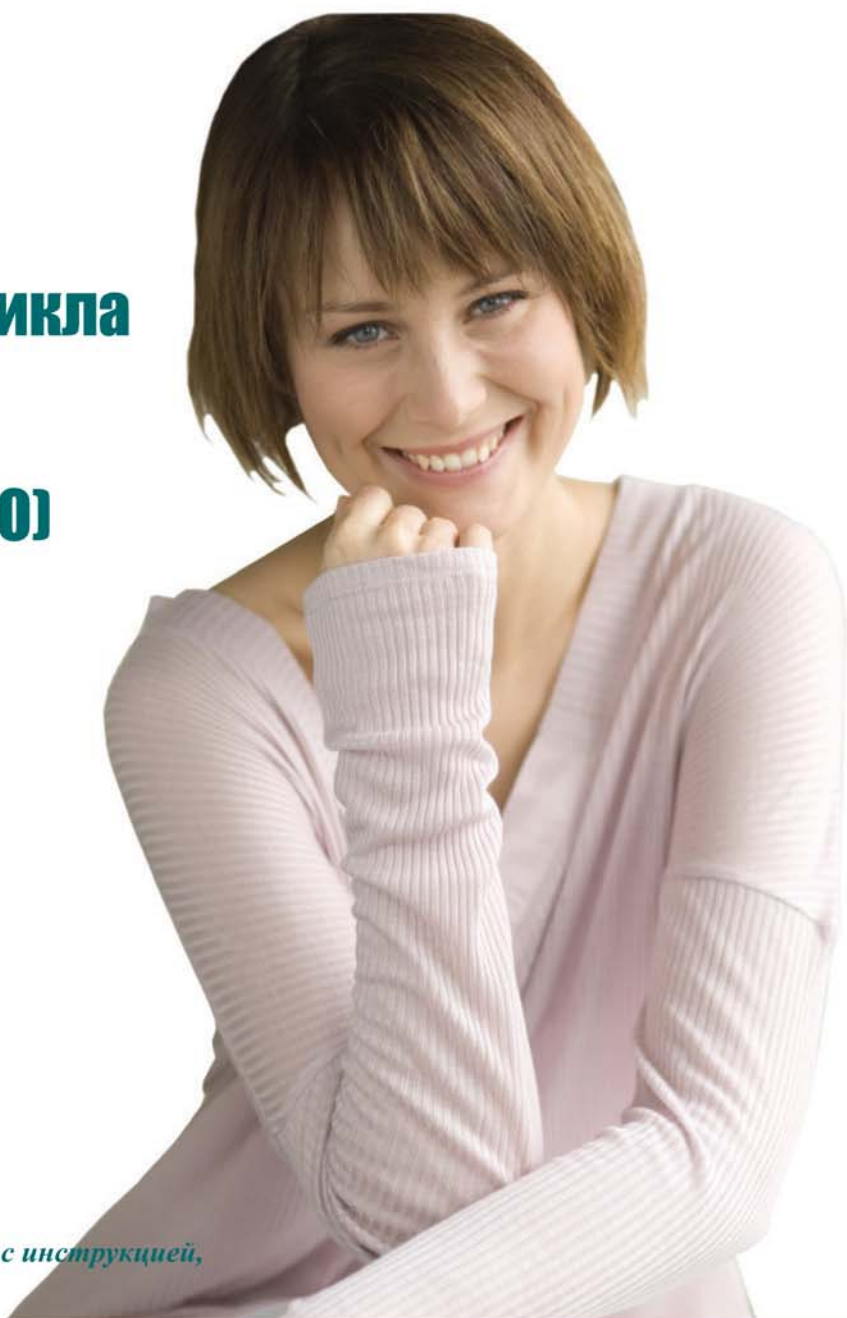
Для подтверждения диагноза определяли уровень фолликулостимулирующего (ФСГ) и лютеинизирующего (ЛГ)

Ив Кер®

НЕГОРМОНАЛЬНЫЙ ФИТОПРЕПАРАТ

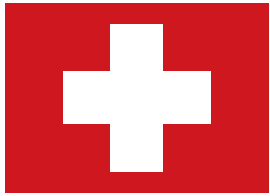
**ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ
И ПРОФИЛАКТИКИ:**

- **Нарушений
менструального цикла**
- **Воспалительных
заболеваний (ВЗПО)**
- **ПМС**



*Перед применением внимательно ознакомьтесь с инструкцией,
проконсультируйтесь с врачом-гинекологом.*

ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО T.A.I.PHARMA LTD
Украина, 03057, г.Киев, ул. Металлистов, 20 тел. (044)5851367
e-mail: pm1@taipharma.com.ua www.himalaya1.ru



Продукт
из Швейцарии

Gynofit®

Для профилактики
возвратных
бактериальных
вагинозов



- Гигиена
- Очищение
- Увлажнение
- Восстановление pH

вернется со вздохом
облегчения...

заключение государственной санитарно-эпидемиологической экспертизы № 05.03.02.03/50649 от 14.08.2009г

PH-TAI Ukraine/Genofit presa/
March 2010/Genofit.pdf/AR

ПРЕДСТАВИТЕЛЬСТВО T.A.I.PHARMA LTD
e-mail: pm1@taipharma.com.ua www.ginofit.ch
Украина, 03057, г.Киев, ул. Металлистов, 20 тел. (044)5851367

гормонов, эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови. Исследования проводили радиоиммунологическим методом с помощью стандартных наборов реактивов. Все исследования проводили до лечения и через 3 мес после его окончания.

Пациентки принимали препарат Ив Кер внутрь по 1 капсуле 2 раза в сутки в течение 3 менструальных циклов.

При изучении уровней ФСГ и ЛГ в сыворотке крови у девушек до лечения нами не выявлено характерной цикличности, а их уровень был достоверно снижен.

Необходимо отметить, что гемостатический эффект был достигнут у 17 подростков на 6-й день лечения, у 5 – на 4-й день и у 3 – на 8-й день. Что касается восстановления цикличности секреции гормонов, то она отмечена у 60% девушек после 2-месячного приема препарата, у 20% – после полного курса приема препарата. У остальных 20% девочек-подростков была проведена гормональная коррекция менструального цикла.

При определении уровня эстрадиола выявлено, что у 80% пациенток его содержание превышало норму.

Что касается уровня прогестерона в сыворотке крови, то отмечено достоверное его снижение.

Проведенные гормональные исследования после 3-месячного курса позволили сделать заключение о восстановлении гормонального баланса (эстрадиола и прогестерона).

Кроме того, проведенное лечение препаратом Ив Кер позволило улучшить показатели крови (уровень гемоглобина, эритроцитов).

Таким образом, при изучении результатов лечения подростков с ДМК отмечена высокая эффективность при ис-

пользовании препарата Ив Кер. Об этом свидетельствуют клиническая картина (быстрый гемостатический эффект, нормализация менструального цикла), нормализация гормонального баланса, что подтверждает целесообразность его применения.

С целью профилактики рецидива ДМК через 3 мес был проведен повторный курс препаратом Ив Кер по приведенной выше схеме.

Исходя из вышеизложенных данных, необходимо отметить, что комбинированный препарат растительного происхождения Ив Кер производства фирмы «Хималаи Драг Ко» (Индия) является эффективным при лечении ДМК, может быть использован в комплексной терапии для нормализации менструального цикла, с целью гемостаза. Тот факт, что препарат является натуральным, делает возможным его применение практически без противопоказаний.

ЛИТЕРАТУРА

1. Грищенко В.И., Данько О.П. Препарат Ив Кер в лечении дисфункциональных маточных кровотечений. Фармакология / За ред. И.С. Чекмана. – К.: Вища школа, 2001. – 598 с.
2. Asha Swarup M.D., D.G.O., Umadevi K., M.D., D.G.O. Evaluation of EveCare in the Treatment of Dysmenorrhoea and Premenstrual Syndrome // *Obstet. and Gynecol. Today.* – 1998. – Vol. III, № 6. – P. 369–371.
3. Mitra S.K., Gopumadhavan S., Venkataranganna M.V. et al. Uterine tonic activity of U-3107 (EVECARE) a herbal preparation, in rats. *Probe V.XXXIX*, 2000. – № 2. – P. 90–95.
4. Suma Venugopal M.B., B.S., M.D. (OBG). Effect of EveCare in Oligomenorrhoea // *The Antiseptic.* – 1998. – Vol. 95, № 10. – P. 329–330.

Захворюваність і поширеність хвороб серед дитячого населення Чернівецької області

І.Д. Шкробанець

Головне управління охорони здоров'я Чернівецької обласної державної адміністрації

У статті представлено стислий аналіз первинної і загальної захворюваності дітей 0–14 років за 14 класами захворювань за МКБ=10.

Ключові слова: захворюваність, поширеність захворювань, дитяче населення.

Проблема збереження здоров'я населення, у першу чергу дитячого як генофонду нації, з кожним днем набуває все більшої актуальності. Виклики, зумовлені поширенням окремих хвороб і патологічних станів серед молоді, що пов'язані із коливаннями соціоєкологічної якості середовища існування людей та відповідними стрімкими змінами способу їх життя, вимагають невідкладних і адекватних змін у діяльності системи захисту, охорони і розвитку їх здоров'я [4]. Тому контроль і аналіз динаміки хвороб, особливо пов'язаних із найбільш чутливою та важливою системою – нервовою, як носіїв наведених якісних ознак здоров'я та соціального функціонування вимагають постійного ретельного відстеження частоти їх появи і накопичення в країні в цілому та в її окремих регіонах [2].

Мета дослідження – провести порівняльний аналіз захворюваності та поширеності хвороб у дітей з віковою стратифікацією даних, оцінити місце і значимість серед них хвороб нервової системи.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Представлені матеріали суцільного дослідження захворюваності і поширеності хвороб (за 1–14 класами за МКХ-10) дитячого населення Чернівецької області: усього 151 167 дітей, у тому числі стратифіковано на вікові групи 0–6 років – 68 006 дітей, та 7–14 років – 83 161 [1]. Для обробки матеріалів використані традиційні методи санітарної статистики.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Захворюваність як показник проявів здоров'я населення репрезентує можливість адаптації населення до чинників довкілля, тоді як поширеність захворювань переважно віддзеркалює накопичення запущеної і хронічної патології. Коливання величин цього показника зумовлено ефективністю диспансерного спостереження за хворими в амбулаторно-поліклінічних закладах, успіхами в їх лікуванні в поліклінічних та стаціонарних умовах, дотриманням стандартів лікування, а також налаштованості хворих до дотримання певних обмежень у способі життя (за рівнем санітарної освіти). Останнє переважно стосується батьків і керованості ними чинної поведінки власних дітей.

Такий широкий спектр взаємно пов'язаних чинників, які зумовлюють поширеність хвороб, виносить на перший план підвищення ефективності роботи первинної ланки амбулаторно-профілактичних закладів, з одного боку, а з іншого – пошук конструктивних методів спостереження за перебігом хронічної патології та її наслідками для визначення слабких ланок у діяльності галузевих заходів.

Слід зазначити, що чинники, які формують перебіг процесів здоров'я населення, і зокрема дитячого, є стійкою динамічною системою, і змін відповідних показників можна очікувати виключно за умов цільового і тривалого впливу на неї.

У 2008 р. у дитячого населення Чернівецької області (0–14 років) було зареєстровано 245 698 випадків захворюваності (за 1–14 класами МКХ-10), у тому числі 181 596 випадків уперше в житті. Отже, за цими даними первинна захворюваність становила 1201,3‰ (табл. 1), загальна – 1625,3‰ (табл. 2).

За віком усі випадки захворювань (за наведеними класами) у дітей розподілилися наступними чином: у віці від 0 до 6 років –

101 859 випадків, або поширеність хвороб становила 1497,8‰, у віці 7–14 років – відповідно 143 839 випадків і 1729,6‰. Первинних випадків у віці 0–6 років було 85 216, у віці 7–14 років – 96 380, тобто первинна захворюваність становила відповідно 1253,1‰ і 1159,0‰.

Отже, переважна частина (73,9%) первинних звернень з приводу захворювань припадала на нові, уперше виявлені хвороби. У віці до 6 років ця частка становила 83,7%, з 7 до 14 років – 67%. Останній показник свідчить про суттєву хронізацію перебігу хвороб вже у перші шкільні роки – вона збільшується порівняно з дошкільним періодом у 2 рази, що може свідчити про бажаність суттєвих змін у лікарській опіці школярів, починаючи з перших років навчання, необхідність більшої вимогливості до профілактичних оглядів, диспансеризації (патронажі) дітей усіх вікових груп і особливо школярів, залученні до цієї роботи батьківських громад і вчителів, створенні належних умов для оздоровлення дітей протягом усього року, а не тільки під час літніх канікул. Організаційною формою такого оздоровлення можуть стати шкільні (міжшкільні) профілакторії, що будуть виконувати функції медико-фізкультурних закладів диспансерного типу. Їх назва може бути іншою, але зміст роботи повинен визначатися популяційними регіональними параметрами здоров'я дітей. Водночас для дітей із неврологічною патологією, враховуючи найвищу частоту формування хронічної патології та інвалідності в них, необхідно надати можливості стаціонарної реабілітації [1, 2]. Для переважної кількості інших дітей можливий економічно більш доцільний варіант – не створюючи нових структур, відповідні функції можуть бути покладені на існуючі фізкультурні диспансери із суттєвим поширенням їх фізкультурно-оздоровчих підрозділів.

Суттєва більшість абсолютних і відносних показників захворюваності дитячої порівняно з хлопчиками, як показав цільовий поглиблений аналіз, пов'язана переважно з гормонально-психологічними відмінностями, що належить урахувувати як у підготовці лікарів первинної ланки (сімейних лікарів і педіатрів), так і діяльності дитячих лікувально-оздоровчих закладів.

Стратифікований розподіл хвороб у вікових групах 0–6 років і 7–14 років має наступні відмінності: у віці 0–6 років удвічі переважають у структурі первинної захворюваності хвороби крові та кровотворних органів, на 7–11% – інфекційні та паразитарні хвороби, а також хвороби органа слуху. Слід звернути увагу на те, що у віці 7–14 років у структурі захворюваності удвічі більше хвороб нервової системи. Це свідчить, скоріше за все, про недостатню їх діагностику в попередній віковий періоді [1]. Також значно більше патології системи кровообігу, органів травлення, сечостатевої системи, травм та отруєнь, на 34% більше спостерігається випадків хвороб органа зору і більше ніж у 4,5 рази хвороб кістково-м'язової системи. Водночас переважна частка хвороб в обох вікових групах – це хвороби органів дихання: 73,9% – у віці 0–6 років, 71% – у віці 7–14 років. Хоча загальний адаптаційний період сьогоденної молоді до чинників зовнішнього середовища, суттєвим проявом яких є хвороби органів дихання, становить близько 17,3 року з моменту народження [3], такий обсяг їх поширення свідчить про недостатню увагу педіатричної служби до профілактичних заходів як в організованих дошкільних і шкільних колективах, так і на сімейному рівні, про необхідність суттєвого перегляду і контролю функціональних обов'язків педіатрів, дитячих неврологів, сімейних лікарів і середніх медичних працівників в організованих колективах, більшу налаштованість усієї служби на проведення загальних і індивідуальних оздоровчих заходів, у першу чергу – на родинному рівні.

Таблиця 1

Стратифікована структура і показники первинної захворюваності дитячого населення Чернівецької області за нозологією*

Клас (МКХ-10)/	Назва нозологій	Вікові групи								
		0-6 років			7-14 років			Разом (0-14)		
		Абс. число	%	%	Абс. число	%	%	Абс. число	%	%
1	Інфекційні і паразитарні хвороби	3397	4	49,9	3163	3,3	38	6560	3,6	43,4
2	Новоутворення	123	0,1	1,8	104	0,1	1,3	227	0,1	1,5
3	Хвороби крові	2054	2,4	30,2	1114	1,2	13,4	3168	1,7	21
4	Хвороби ендокринної системи,	1830	2,1	26,9	2326	2,4	28,0	4156	2,3	27,5
5	Розлади психіки і поведінки	128	0,1	1,9	331	0,3	0,4	459	0,3	3
6	Хвороби нервової системи	841	1,0	12,4	1693	1,7	20,4	2534	1,4	16,8
7	Хвороби органа зору	2519	3	37,0	3775	3,9	45,4	6294	3,5	41,6
8	Хвороби органа слуху	2612	3,1	38,4	2338	2,4	28,1	4950	2,7	32,7
9	Хвороби системи кровообігу	269	0,3	4	710	0,7	8,5	979	0,5	6,5
10	Хвороби органів дихання	62959	73,9	925,8	68384	71	822,1	131343	72,3	868,9
11	Хвороби органів травлення	2313	2,8	34	4115	4,3	49,5	6428	3,5	42,5
12	Хвороби шкіри і підшкірної клітковини	4719	5,5	69,4	4728	4,9	56,9	9447	5,2	62,5
13	Хвороби кістково-м'язової системи	344	0,4	5,1	1601	1,7	19,3	1945	1,1	12,9
14	Хвороби сечостатевої системи	1108	1,3	16,3	1998	2,1	24,0	3106	1,7	20,5
	Разом	85216	10,0	1253,1	96380	100	1159	181596	100	1201,3

Примітка: * – розрахунки показників захворюваності (%) по всіх нозологіях проведені на 1000 населення чинної вікової групи; інші класи не бралися з приводу їх невідповідності.

Таблиця 2

Структура і показники загальної захворюваності дитячого населення Чернівецької області (0-14 років) за нозологією*

Клас (МКХ-10)/	Назва нозологій	Вікові групи								
		0-6 років			7-14 років			Разом (0-14 років)		
		Абс. число	%	%	Абс. число	%	%	Абс. число	%	%
1	Інфекційні і паразитарні хвороби	3730	3,7	54,8	3681	2,6	44,3	7411	3,0	49,0
2	Новоутворення	526	0,5	7,7	636	0,4	7,6	1162	0,5	7,7
3	Хвороби крові	6091	6	89,6	3971	2,8	47,8	10062	4,1	66,6
4	Хвороби ендокринної системи,	4545	4,5	66,8	11476	8	138,0	16021	6,5	106
5	Розлади психіки і поведінки	752	0,7	11,1	2987	2	35,9	3739	1,5	24,7
6	Хвороби нервової системи	2089	2,1	30,7	6887	4,8	82,8	8976	3,6	59,4
7	Хвороби органа зору	3342	3,3	49,1	7913	5,5	95,2	11255	4,6	74,5
8	Хвороби органа слуху	2735	2,7	40,2	2821	2	33,9	5556	2,3	36,8
9	Хвороби системи кровообігу	713	0,7	10,5	2444	1,7	29,4	3157	1,3	20,9
10	Хвороби органів дихання	64868	63,7	953,8	73950	51,4	889,2	138818	56,5	918,3
11	Хвороби органів травлення	3774	3,7	49,6	12330	8,6	148,3	16104	6,6	106,5
12	Хвороби шкіри і підшкірної клітковини	6161	6	90,6	5574	3,9	67,0	11735	4,8	77,6
13	Хвороби кістково-м'язової системи	638	0,6	9,4	4433	3,1	53,3	5071	2	33,5
14	Хвороби сечостатевої системи	1895	1	27,9	4736	3,2	56,9	6631	2,7	43,9
	Разом	101859	100,0	1497,8	143839	100,0	1729,6	245698	100	1625,3

Примітка: * – розрахунки показників захворюваності (%) по всіх нозологіях проведені на 1000 населення.

Структура загальної захворюваності (або поширеності хвороб) відбиває ті ж тенденції, що спостерігалися за структурою захворюваності у вікових групах 0-6 і 7-14 років, у разі їх співставлення (див. табл. 2). Водночас у шкільні роки (7-14 років) суттєво, майже вдвічі, зросла частка поширеності хвороб ендокринної системи і розладів харчування (8,% проти 4,5%), у 3 рази – розладів психіки і поведінки. Ще більше нарощується хронічна патологія, пов'язана з хворобами системи кровообігу, органів травлення, хворобами органа зору. Зменшується відносна (але не абсолютна) частка поширеності хвороб органа слуху і суттєво – хвороб органів дихання, останні становлять 51,4% проти 63,7% у молодшій віковій групі (0-6 років).

Отже, отримані дані свідчать про поширення провідних системних хвороб, що пов'язано з неадекватними заходами загальнооздоровчого напрямку на виклики з боку соціоекологічного середовища, з ослабленням багьківського впливу на спосіб життя школярів і необхідністю відновлення і стрімкого поширення комплексних заходів з боку регіональних громад на контроль і поточну корекцію загальних і цільових оздоровчих заходів, створення належної сучасної інформаційної бази даних, скринінгових систем і, головне, дієвих і контрольованих медико-соціальних програм.

ВИСНОВКИ

1. Визначені порівняльні відмінності захворюваності та поширеності хвороб 1-14 класів за МКХ-10 у дитячого населення Чернівецької області. Виявлена недостатня діагностика неврологічної патології в дітей у віці 0-6 років.

2. Запропоновані організаційні форми удосконалення оздоровчих заходів у дитячого населення 0-14 років.

Перспективи подальших досліджень. Проведення подальших поглиблених досліджень захворюваності та поширеності серед дитячого населення буде сприяти визначенню організаційних та ресурсних змін у поточній і перспективній діяльності педіатричної служби регіону.

Заболеваемость и распространенность болезней у детского населения Черновицкой области И.Д. Шкробанец

В статье представлен краткий анализ первичной и общей заболеваемости детей 0-14 лет по 14 классам заболеваний МКБ-10.

Ключевые слова: заболеваемость, распространенность болезней, детское население.

Morbidity and prevalence of diseases at children population of Chernivtsi region. I.D. Shkrobanets

In the article the short analysis of incidence and prevalence of general morbidity in children 0-14 years for to 1-14 classes of diseases of ICD-10 was presented.

Key words: morbidity, prevalence of diseases, children population.

ЛІТЕРАТУРА

1. Диагностика и лечение болезней нервной системы у детей / Под ред. В.П. Зыкова. – М.: Трида-Х, 2006. – 256 с.
2. Моїсєєнко Р.О. Проблеми дитячої інвалідності і смертності в Україні та шляхи їх зниження // Здоровье женщины. – 2009. – № 3 (39). – С. 13-17.
3. Основні показники діяльності педіатричної служби в Чернівецькій області (статистично-аналітичний довідник 2006-2008рр.). – Чернівці: ЧОДА-ОДЖЛ, 2009. – 307с.
4. Таралло В.Л. Біологічні ритми перебігу процесів виживання населення: медико-соціальний погляд / Науковий вісник Чернівецького університету: Зб. наук. пр. – Вип. 39: Біологія. – Чернівці: ЧДУ, 1999. – С. 114-122.

Применение Лавомакса в лечении хронической рецидивирующей урогенитальной герпес-вирусной инфекции

Д.Ю. Минович, Ю.И. Жданюк, В.Г. Воробьева

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького
Научно-исследовательский институт медицинских проблем семьи

У 56 больных (30 женщин и 26 мужчин) с хронической рецидивирующей урогенитальной герпес-вирусной инфекцией изучена эффективность применения Лавомакса в комплексной антивирусной терапии. После лечения с применением Лавомакса отмечено значительное ($p < 0,05$) уменьшение длительности симптомов и снижение числа рецидивов заболевания, улучшение показателей Т-клеточного иммунитета и интерфероновый статуса. Отмечено иммуностимулирующее действие Лавомакса на Т-звено иммунной системы и продукцию интерферонов. Рекомендовано применение Лавомакса для лечения хронической рецидивирующей урогенитальной герпес-вирусной инфекции, протекающей на фоне Т-клеточного иммунодефицита и снижения уровня интерферона.

Ключевые слова: хроническая рецидивирующая урогенитальная герпес-вирусная инфекция, иммунодефицит, интерферон, Лавомакс.

Лечение больных с хронической урогенитальной герпетической инфекцией представляет одну из актуальных проблем современной практической медицины. Согласно данным литературы, рецидивирование хронических вирусных инфекций, вызванных группой Herpes, обусловлено снижением общей иммунореактивности, особенно клеточного звена иммунной системы [4, 6]. Клеточный иммунодефицит является патогенетической основой для развития хронических вирусных инфекций, поэтому их успешное лечение возможно только при сочетании противовирусной и иммуномодулирующей терапии [1–7]. Следовательно, оптимальная коррекция клеточного звена иммунной системы – обязательное условие для эффективного лечения герпес-вирусных инфекций, в том числе и вызванных вирусом II типа [3, 5, 6]. В связи с этим очевидна актуальность апробации и внедрения в клиническую практику высокоэффективных препаратов, обладающих иммуномодулирующим действием [2, 3, 6, 8].

Одним из наиболее перспективных для клинического применения в лечении хронических вирусных инфекций является препарат Лавомакс, обладающий свойством индуцировать продукцию интерферона 3 типов: α , β и γ . Иммуностимулирующий эффект Лавомакса обусловлен его γ -интерферониндуцирующим действием, что вызывает активацию Т-лимфоцитов, усиление антителообразования и стимуляцию фагоцитоза макрофагами. Противовирусное действие Лавомакса реализуется в результате α - и β -интерферонпродуцирующего эффекта, что приводит к угнетению внутриклеточного размножения вирусов в инфицированных клетках и защите неинфицированных от проникновения вирусов.

Цель исследования – изучение эффективности и безопасности применения Лавомакса при лечении больных с хронической рецидивирующей урогенитальной герпес-вирусной инфекцией (УГВИ), вызванной вирусом герпеса II типа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено у 56 мужчин и женщин в возрасте от 21 года до 50 лет с рецидивами УГВИ. Из него были исключены беременные, кормящие матери, больные, получавшие по поводу герпес-вирусной инфекции другие методы лечения в течение предыдущих 6 мес, пациенты с сопутствующей тяжелой соматической патологией.

Эффективность лечения оценивали по следующим параметрам:

- снижение числа рецидивов;
- увеличение длительности ремиссии;
- уменьшение длительности рецидивов;
- снижение тяжести рецидива: ослабление субъективных ощущений (зуд, жжение, болезненность), редукция полиморфизма высыпаний;
- отсутствие ДНК герпеса II типа при повторном исследовании методом полимеразной цепной реакции (ПЦР);
- положительная динамика при исследовании иммунного статуса до лечения и после него;
- положительная динамика при исследовании антител иммуноглобулинов класса G к вирусу герпеса II типа.

Безопасность оценивали на основании следующих критериев: клинико-лабораторных показателей и отсутствия побочных эффектов применения препаратов. Во время первого осмотра у пациентов были уточнены сопутствующие заболевания, что стало обоснованием в интерпретации клинического состояния, а также любых других отклонений от нормы, возникающих во время применения исследуемого препарата.

Изучение гематологических показателей проводили в начале и в конце лечения (через 50 дней), исследование УГВИ методом ПЦР – до лечения и после лечения (через 50 дней).

Под наблюдением находились 56 больных хроническим рецидивирующим урогенитальным герпесом (ХРУГ): 30 женщин (53,6%) и 26 мужчин (46,4%) в возрасте от 21 года до 50 лет, из них 31 (55,4%) были моложе 30 лет (табл. 1).

Важной клинической характеристикой у пациентов с ХРУГ являются частота и длительность рецидивов. У 18 пациентов (32%) отмечена легкая степень тяжести (1–3 рецидива в год), у 22 (39%) – средняя (4–6 рецидивов в год), у 16 (29%) – тяжелая (больше 6 рецидивов в год). Длительность обострения у 23,2% пациентов была 3–5 дней, у 46,4% – 5–10 дней, у 30,4% – 10 дней и более, что также является объективным показателем тяжести течения заболевания (табл. 2).

Таблица 1
Распределение пациентов с ХРУГ по возрасту

Возраст (лет)	Женщины	Мужчины	Всего
21-30	17	14	31
31-40	8	9	17
41-50	5	3	8

Таблица 2

Распределение пациентов с ХРУГ в зависимости от длительности рецидива

Длительность, дней	Число больных	
	Абс. число	%
3-5	13	23,2
5-10	26	46,4
10 и больше	17	30,4

Таблица 3

Методика применения препаратов у пациентов с ХРУГ

Группа больных	Число пациентов	Препарат, доза
1-я	30	Лавомакс по 125 мг 1 раз в день в первые 2 дня, затем по 125 мг через 48 ч – всего 50 дней Ацикловир СТАДА по 400 мг 3 раза в день в течение 6 мес
2-я	26	Ацикловир СТАДА по 400 мг 3 раза в день в течение 6 мес

Таблица 4

Динамика симптомов заболевания в процессе лечения

Симптом	Длительность редукции симптомов (сутки) при использовании	
	Ацикловир СТАДА	Ацикловир СТАДА + Лавомакс
Жжение	5,4±0,3	3,2±0,3*
Болезненность	6,5±0,2	4,7±0,4*
Разрешение элементов	7,2±0,4	5,6±0,3*

Примечание: * – p<0,05 при сравнении 1-й и 2-й групп.

В ходе клинического изучения эффективности и переносимости Лавомакса пациентов разделили на 2 группы. В 1-ю группу вошли 30 больных (16 женщин и 14 мужчин), которые получали комбинированную терапию Лавомаксом и противовирусным препаратом валтрексом. Легкое течение заболевания имели 3 женщины и 3 мужчин, средней тяжести – 8

женщин и 7 мужчин, тяжелое – соответственно 5 и 4. Во 2-ю группу (группа сравнения) вошли 26 больных (14 женщин и 12 мужчин), которые проходили монотерапию Ацикловиром СТАДА. Легкое течение болезни было у 3 мужчин и 5 женщин, средней тяжести – у 5 мужчин и 6 женщин, тяжелое – у 4 и 3. Методика лечения приведена в табл. 3.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе изучения клинических проявлений на 10–15-е сутки терапии ХРУГ (по данным клиники, общего самочувствия) выявлена положительная динамика разрешения симптомов заболевания. Результаты лечения оценивали через 50 дней после начала лечения. При оценке результатов установлено, что применение в комплексной терапии с противовирусным препаратом Ацикловир СТАДА Лавомакса обеспечило существенное снижение длительности симптомов болезни (табл. 4).

Также отмечено, что использование в комплексе с анти-вирусным препаратом Лавомакса обусловило существенное снижение числа рецидивов УГВИ после окончания лечения при наблюдении в течение полугода (табл. 5).

Изучение клеточного иммунитета по экспрессии молекул дифференциации мононуклеаров показало наличие у обследованных больных Т-клеточного иммунодефицита, который корректировался в группе пациентов, получавших Лавомакс (табл. 6).

Следует отметить, что применение в комплексной терапии Лавомакса в сочетании с Ацикловиром СТАДА обусловило существенное повышение обоих анализируемых клеточных маркеров, характеризующих популяции Т-лимфоцитов и Т-хелперов-индукторов. В то же время использование только Ацикловира СТАДА такого эффекта не обеспечило.

Изучение интерферонового статуса также показало его повышение в группе пациентов, получавших Ацикловир СТАДА и Лавомакс, тогда как в группе сравнения динамика продукции интерферона (ИНФ) была статистически не достоверной (табл. 7).

Таким образом, использование в комплексной терапии больных ХРУГ Лавомакса обусловило существенное укорочение срока манифестации проявлений заболевания (жжение, болезненность) при значительном (p<0,05) снижении частоты рецидивов после проведенного 50-дневного курса терапии. Данный эффект был получен на фоне серьезного улучшения (p<0,05) показателей клеточного звена иммуни-

Таблица 5

Частота рецидивов ХРУГ в зависимости от проведенного лечения

Схемы лечения	Группа больных	Количество больных	Количество рецидивов	
			До лечения	После лечения
Ацикловир СТАДА	2	26	8,2±0,8	7,3±0,5
Ацикловир СТАДА + Лавомакс	1	30	7,9±0,6	5,2±0,4*

Примечание: * – p<0,05 при сравнении результатов лечения в 1-й группе.

Таблица 6

Показатели клеточного звена иммунитета у пациентов с ХРУГ и их динамика в зависимости от проведенной терапии

Схемы лечения	Группа больных	Количество больных	Уровень экспрессии (%)			
			CD3		CD4	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Ацикловир СТАДА	2	26	53±5,1	54±6,4	18±2,3	24±2,6
Ацикловир СТАДА + Лавомакс	1	30	52±4,6	71±6,2**	19±3,4	33±3,1*

Примечание: * – p<0,05 при сравнении 1-й и 2-й групп; ** – p<0,01 при сравнении 1-й и 2-й групп.

Показатели уровня интерферона у пациентов с ХРУГ и их динамика в зависимости от проведенной терапии

Схемы лечения	Группа больных	Количество больных	Уровень ИНФ в сыворотке крови, ед/мл			
			ИНФ-α		ИНФ-γ	
			До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Ацикловир СТАДА	2	26	2,6±0,15	2,8±0,18	4,7±0,26	4,9±0,28
Ацикловир СТАДА + Лавомакс	1	30	2,4±0,16	4,6±0,21*	4,8±0,23	6,5±0,26*

Примечание: * – $p < 0,01$ при сравнении результатов лечения в 1-й группе.

тата и интерферонового статуса ($p < 0,01$). Полученные результаты сокращения длительности клинических проявлений и снижения числа рецидивов УГВИ при добавлении в комплекс терапии Лавомакса обосновывают необходимость применения его в лечебных и профилактических схемах у пациентов, страдающих данным заболеванием.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что использование Лавомакса при лечении ХРУГ значительно повышает показатели клеточного звена иммунитета и продукцию ИФН.

2. Применение Лавомакса у больных ХРУГ в сочетании со специфическим противовирусным препаратом Ацикловир СТАДА обуславливает существенное уменьшение длительности симптомов ($p < 0,05$) и снижение числа рецидивов ($p < 0,05$) заболевания.

3. Результаты проведенных исследований эффективности и безопасности применения Лавомакса в комплексной терапии УГВИ позволяют рекомендовать его для широкого применения в клинической практике.

Використання Лавомаксу в лікуванні хронічної рецидивуючої уrogenітальної герпес-вірусної інфекції

Д.Ю. Минович, Ю.І. Жданюк, В.Г. Воробйова

У 56 хворих (30 жінок і 26 чоловіків) на хронічну рецидивуючу уrogenітальну герпес-вірусну інфекцію вивчена ефективність використання Лавомаксу в комплексній антивірусній терапії. Після лікування з використанням Лавомаксу відзначено значне ($p < 0,05$) зменшення тривалості симптомів і зниження кількості рецидивів захворювання, покращання показників Т-клітинного імунітету та інтерферонового статусу. Відзначена імуностимулююча дія Лавомаксу на Т-ланку імунної системи та продукцію інтерферонів. Рекомендовано використання Лавомаксу для лікування хронічної рецидивуючої уrogenітальної герпес-вірусної інфекції, яка перебігає на тлі Т-клітинного імунодефіциту і зниження рівня інтерферону.
Ключові слова: хронічна рецидивуюча уrogenітальна герпес-вірусна інфекція, імунодефіцит, інтерферон, Лавомакс.

Application of lavomax in treatment of patients with chronic recurrence urogenital herpes-viral infection

D.Yu. Mirovich, Yu.I. Zhdanjuk, V.G. Vorobyova

Among 56 patients (30 women and 26 men) with chronic recurrence urogenital herpes-viral infection studied the effect of application for lavomax in complex antiviral therapy. Note considerable ($p < 0,05$) reduce of clinical symptoms and decrease of relapses for disease also improvement indexes of T-cellular immunity and interferon status after treatment with lavomax application. Note immunostimulation effect of lavomax to T-cell part of immune system and interferon production. Recommend application of lavomax for treatment of chronic recurrence urogenital herpes-viral infection passing with T-cellular immunodeficiency and decrease of interferon level.

Key words: chronic recurrence urogenital herpes-viral infection, immunodeficiency, interferon, lavomax.

ЛИТЕРАТУРА

1. Башлыкова М.В., Масюкова С.А., Каримова И.М. Совершенствование современных методов диагностики и лечения герпетической инфекции и цитомегаловирусной инфекции // Вестник дерматологии и венерологии. – 2001. – № 5. – С. 12–14.
2. Ершов Ф.И. Антигерпетика // Российский журнал кожных и венерических болезней (приложение «Герпес»). – 2006. – № 1. – С. 5–11.
3. Джумиго П.А., Семенова Т.Б., Федоров С.М., Мичурин С.А. Лечение рецидивирующего герпеса // Вестник дерматологии и венерологии. – 1991. – № 2. – С. 67–68.
4. Каримова И.М. Герпесвирусная инфекция. Диагностика, клиника, лечение. – М., 2004.
5. Кубанова А.А., Аковбян В.А., Федоров С. М. Противовирусная и химиотерапия больных рецидивирующим генитальным герпесом: Пособие для врачей. – М., 1997.
6. Марченко Л.А. Современные подходы к диагностике и лечению генитального герпеса // Проблемы репродукции. – 1997. – № 1. – С. 28–33.
7. Носик Н.Н., Чешик С.Г. Лекарственная терапия при герпетической и цитомегаловирусной инфекции // Врач. – 1995. – № 3. – С. 3–7.
8. Халдин А.А., Комратова О.Н., Киселев А.В. Современные возможности и перспективы вторичной профилактики простого герпеса интерферонотерапией // Российский журнал кожных и венерических болезней (приложение «Герпес»). – 2006. – № 2. – С. 44–48.

ЛАВОМАКС

МАКСИМУМ у імунокорекції



- лікування уrogenітальних інфекцій
- лікування запальних захворювань уrogenітального тракту

Ця інформація є рекламою лікарського засобу.
Виробник: ВАТ «Нижфарм», Росія. Р.П. UA/7375/01/01 від 04.12.2007, видане МОЗ України.
Представництво в Україні: м. Київ, вул. Велика Васильківська, 9/2 оф. 52.
Перед застосуванням уважно прочитайте інструкцію та проконсультуйтеся з лікарем.
Препарат має протипоказання. Дотримуйтеся рекомендованих доз. Зберігати у місці недоступному для дітей. За більш докладною інформацією зверніться до лікаря.

 **НИЖФАРМ**
ГРУППА КОМПАНІЙ STADA

Азитромицин (Сумамед) в контексте комплаенса антибиотикотерапии урогенитальной патологии

Ю.П. Вдовиченко

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Обсуждаются уникальные фармакокинетические характеристики макролидов, в частности разработанного в Хорватии азитромицина – одного из наиболее покупаемых в мире антибиотиков. Подчеркивается его иммуномодулирующее действие и роль как базового средства в антибиотикотерапии некоторых заболеваний, передающихся половым путем, воспалительных заболеваний органов малого таза, в том числе при беременности и в подростковой гинекологии, в профилактике раневых инфекций после хирургических вмешательств. Подчеркивается высокий комплаенс азитромицина и высокая степень приверженности пациентов к этому виду лечения.

Ключевые слова: урогенитальная патология, антибиотикотерапия, макролиды, азолиты, азитромицин (Сумамед), комплаенс.

«Когда антибактериальные препараты имеют равную клиническую эффективность, выбор следует остановить на том антибиотике, который имеет более простой и легкий режим дозирования».
(N. Cockburn [14])

Со времени разработки в Хорватии в 1981 г. на основе эритромицина азитромицина («Сумамед» – Pliva*, Хорватия) – нового эффективного макролидного антибиотика из класса азалидов – этот препарат все чаще выступает в качестве базового средства для лечения самой различной урогенитальной патологии [1, 3, 5, 8, 11, 12].

Макролиды в высоких концентрациях накапливаются в фагоцитах, которые быстро доставляют антибиотик в очаг инфекции. Свойства макролида азитромицина (Сумамед) следует отметить особо. Он обнаруживается в воспаленных тканях уже через несколько часов после приема и сохраняется в высоких эрадикационных концентрациях в течение нескольких дней, что позволило использовать этот препарат сначала коротким (3-дневным) курсом, а в последнее время и однократно как у взрослых, так и у детей [6, 9, 10, 13–15].

«Второе дыхание» макролидам дало открытие их позитивного иммуномодулирующего действия [4,14] на угнетенные звенья иммунитета, усиление первичного иммунного ответа (дегрануляция нейтрофилов, продукция оксидантов, IL-1b, IL-4, IL-2, т.д.), восстановление баланса Т-хелперов и т.п.

Отличительной чертой действия азитромицина является так называемая ранняя реакция иммуномодуляции – стимуляция «оксидативного взрыва» в макрофагах – потребления кислорода, необходимого для получения энергии и осуществления функций макрофагов в антиинфекционной защите и в повышении антиинфекционного барьера [12].

Наличие инъекционной формы с высокой биодоступностью (почти 100%), возможность применения ступенчатой терапии, сокращение длительности госпитализации и про-

должительности антибиотикотерапии в целом, а также многогранность действия в сочетании с безопасностью, высоким комплаенсом и, следовательно, высокой приверженностью пациентов к лечению этим препаратом обеспечили во всем мире широкую популярность и высокую репутацию азитромицина как одного из наиболее покупаемых антибиотиков.

Имеется много разных вариантов азитромицина, но наиболее известным из препаратов азитромицина является Сумамед. Именно в отношении этого препарата накоплен самый большой опыт по лечению разнообразных форм хламидийной инфекции. С использованием оригинального азитромицина проведена основная масса фармакологических и клинических исследований азитромицина во всем мире.

Азитромицин входит во все основные протоколы и является препаратом выбора при лечении инфекций, вызванных *C. trachomatis*, как у взрослых, так и у подростков. Он активен в отношении многих грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, является наиболее сильным антихламидийным препаратом. Высокая терапевтическая концентрация Сумамеда в тканях достигается после однократного приема стандартной дозы и сохраняется в местах воспаления более 5 сут. Препарат обладает длительным периодом полувыведения (до 68 ч). Важным свойством Сумамеда является обеспечение высокого комплаенса.

Иммуномодулирующие и противовоспалительные свойства азитромицина усиливают его антибактериальную активность. Азитромицин имеет двухфазное действие – в острую фазу воспалительного процесса он усиливает защитные механизмы организма и подавляет рост возбудителей, а в более поздний срок индуцирует апоптоз нейтрофилов, снижает концентрацию провоспалительных цитокинов и ограничивает воспаление.

Следует отметить высокую активность (85–96%) азитромицина в отношении *M. genitalium* при однократном применении в дозе 1 г, которое является наиболее эффективным и рациональным средством лечения *M. genitalium* [10].

Низкая токсичность и высокая клиническая и микробиологическая эффективность препарата обусловили его использование для лечения воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) у взрослых [6, 8, 11, 12, 14, 21] и у детей [6, 9, 20].

Внедрение в клиническую практику новой лекарственной формы Сумамеда для внутривенной инфузии значительно расширило возможности эффективного антибактериального лечения ВЗОМТ, в том числе и в подростковом возрасте: отмечена 90% клиническая эффективность такой терапии [3].

Рандомизированные контролируемые исследования показали, что при лечении азитромицином ВЗОМТ чем короче число приемов лекарства, тем выше его привлекательность для пациенток: лучший комплаенс является дополнительным и немаловажным преимуществом азитромицина [5, 12, 17].

Проведенные исследования свидетельствуют и о целесообразности использования Сумамеда в схемах антибактериальной профилактики послеоперационных инфекционных

* В декабре 2008 г. компания Pliva вошла в состав компании Teva.

осложнений при влагалищных гинекологических вмешательствах [2, 16].

Большое значение имеет Сумамед в современной антибиотикопрофилактике эндометрита после кесарева сечения, а также других хирургических раневых инфекций. Рандомизированные контролируемые исследования показали, что профилактика, включающая добавление азитромицина к стандартной схеме использования антибиотиков узкого спектра, существенно сокращает частоту развития эндометрита после кесарева сечения и возникновение других хирургических раневых инфекций [13, 18, 19].

Вопрос переносимости становится одним из основных при выборе препарата для лечения хламидийной инфекции у беременных. Если доксицилин, офлоксацин и левофлоксацин противопоказаны беременным, то, как свидетельствуют клинические практика и исследования, азитромицин безопасен и эффективен [7], что нашло отражение и в последних трех фундаментальных руководствах: российском («Рациональная фармакотерапия заболеваний кожи и инфекций, передаваемых половым путем», под редакцией А.А. Кубановой, 2005 г.), европейском («Европейское руководство по ИППП», 2001 г.) и американском («Руководство по лечению ИППП» CDC, 2006 г.).

Явным преимуществом азитромицина является возможность его однократного назначения, что особенно актуально у беременных. По данным V. Simunic и соавторов, эффективность 1 г азитромицина при лечении хламидийной инфекции у беременных составила 92,1%, а у дневного курса эритромицина – 87,5%. При этом комплаентность и переносимость терапии азитромицином были гораздо лучше, а исходы беременности в группах достоверно не отличались.

В другом исследовании (С.Д. Adair и соавт.) также был показан сравнимый терапевтический эффект азитромицина и эритромицина – 88,1% и 93%. Но переносимость курса лечения с применением азитромицина оказалась гораздо выше, чем при использовании эритромицина. Меньшая частота развития побочных эффектов при приеме азитромицина отчасти связана с однократным приемом этого препарата. Никаких патологических влияний проведенной терапии на новорожденных зафиксировано не было.

В исследовании M.R. Bush и соавторов (1994) побочные эффекты при приеме эритромицина отмечали у всех больных, при назначении азитромицина – ни у одного.

Приходится констатировать, что пока еще эритромицин «по старинке» все-таки чаще, чем азитромицин, используют в случае необходимости у беременных. Но благодаря отсутствию тератогенного и мутагенного действия, низкой токсичности и безопасности для плода, основным препаратом для лечения урогенитальной хламидийной инфекции у беременных в ближайшем будущем несомненно повсеместно станет азитромицин.

Азитромицин (Сумамед) у контексті комплаєнсу антибіотикотерапії урогенітальної патології **Ю.П. Вдовиченко**

Обговорюються унікальні фармакокінетичні характеристики макролідів, зокрема розробленого у Хорватії азитромицину – одного з тих антибіотиків, що найбільш купуються у світі. Підкреслюється його імунно-модуюча дія і роль як базового засобу в антибіотикотерапії деяких захворювань, які передаються статевим шляхом, запальних захворювань органів малого таза, у тому числі під час вагітності та в підлітковій гінекології, у профілактиці раньових інфекцій після хірургічних втручань. Підкреслюється високий комплаєнс азитромицину та високий ступінь прихильності пацієнтів до такого виду лікування.

Ключові слова: урогенітальна патологія, антибіотикотерапія, макроліди, азоліди, азитромицин (Сумамед), комплаєнс.

Azithromycin (Sumamed) in the context of antibiotic therapy compliance of urogenital pathologies **Yu.P. Vdovychenko**

The unique pharmacokinetic characteristics of macrolides, especially developed in Croatia azithromycin – one of the best bought antibiotics in the world are discussed. It is underlined its immunomodulatory action and its role of basic agent in antibiotic therapy of some diseases, sexually transmitted diseases, inflammatory diseases of pelvic organs, including at pregnancy and in teenage gynecology, in preventive maintenance of wound infections after surgical interventions. It is underlined high azithromycin compliance and high degree of patient's commitments to this kind of treatment.

Key words: urogenital pathology, antibiotic therapy, macrolides, azolides, azithromycin (Sumamed), compliance.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аковбян В.А. Азитромицин (Сумамед) как препарат первого выбора при лечении урогенитального хламидиоза // *Клин. дерматол. и венерол.* – 2006. – № 1. – С. 18–23.
2. Вдовиченко Ю.П., Гопчук О.М., Майдан С.Б., Шевага О.Я. Ефективність застосування препарату Сумамед для внутрішньовенного введення з метою профілактики запальних ускладнень при гінекологічних втручаннях у пацієнок із запальними захворюваннями органів малого таза в анамнезі // *Здоров'я жінчини.* – 2009. – № 9 (45). – С. 114–118.
3. Данкович Н.А., Гопчук Е.Н. Опыт применения азитромицина для внутривенной инфузии в комплексной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза у подростков // *Здоровье женщины.* – 2008. – № 3 (35). – С. 86–90.
4. Карпов О.И. Макролиды: новая парадигма – фармакодинамика/ иммуномодуляция // *Клин. фармакол. и терапия.* – 2005. – № 15 (5).
5. Касымов О.И., Муниева С.Х. Сравнительная эффективность использования препаратов азитромицин (Сумамед) и доксицилин при урогенитальном хламидиозе // *Тезисы 1 Форума медицины и красоты.* – М., 2008.
6. Демченко О.И., Плиева З.А., Уварова Е.В. Урогенитальный хламидиоз у девочек (обзор литературы) // *Здоровье женщины.* – 2009. – № 3 (39). – С. 136–148.
7. Соловьев А.М., Голдберг М.А. Новое в рекомендациях по лечению хламидийной инфекции во время беременности // *Леч. врач / www.lvrach.ru.*
8. Страчунский Л.С., Козлов С.П. Макролиды в современной клинической практике. – Смоленск, 1998. – 302 с.
9. Филин В.А., Рудинцева Н.В., Ситкина Л.Н. Инфекция, вызванная *Chlamydia trachomatis* у детей: частота выявления, диагностика и лечение // *Педиатрия. Ж. им. Г.Н. Сперанского.* – 1999. – № 1. – С. 4–5.
10. Хрянин А.А., Решетников О.В. Частота выявления *Mycoplasma genitalium* у мужчин и эффективность однократного приема Сумамеда (азитромицина) в лечении микоплазменной инфекции // *Клин. дерматол. и венерол.* – 2005. – № 4. – С. 115–119.
11. Шиманская И.Г. Методики применения препарата Сумамед® в лечении воспалительных заболеваний кожи и слизистых мочеполювых органов // *Мед. панорама.* – 2008. – № 2 (85). – С. 30–33.
12. Amcden G. Anti-inflammatory effects of macrolides // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2005. – Vol. 55 (1). – P. 10–21.
13. Andrews W.W., Hauth J.C., Cliver S.P., Savage K., Goldenberg R.L. // *Obstet. Gynecol.* – 2003. – Vol. 101 (6). – P. 1183–1189.
14. Cockburn N. et al. Determinants of macrolides // *Br. J. Med.* – 1987. – Vol. 295. – P. 814–818.
15. Girard D., Finegan S., Dunne M., Lame M. Enhanced efficacy of single-dose versus multi-dose azithromycin regimens in preclinical infection models // *J. Antimicrob. Chemother.* – 2005. – Vol. 56 (2). – P. 365–371.
16. Guashino S., De Santo D., De Seta F. New perspective in antibiotic prophylaxis for obstetric and gynaecological surgery // *J. Hosp. Inf.* – 2002. – №50, Suppl. A. – S. 13–S16.
17. Powland K., Ewigman B. // *J. Family Pract.* – 2007.
18. Tita A.T., Hauth J.C., Grimes A., Owen J., Stamm A.M., Andrews W.W. // *Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 111 (1). – P. 51–56.
19. Tita A.T., Owen J., Stamm A.M., Grimes A., Hauth J.C., Andrews W.W. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2008. – Vol. 199 (3). – P. 303.
20. Workowski K.A., Berman S.M. // *Sex. Transm. Dis. Treat. Guid.* – 2006.
21. Wulker C.K., Sweet R.L. et al. Anaerobes in pelvic inflammatory diseases: implication for the Centers for disease Control and Prevention's guidelines for treatment of sexually transmitted diseases // *Clin. Infect. Dis.* – 1999. – Vol. 28 (suppl. 1). – P. S29–S36.

Взаємозв'язок гормонального дисбалансу та недостатності імунного гомеостазу у ВІЛ-інфікованих жінок груп ризику

В.В. Подольський, В.Л. Дронова, Р.С. Теслюк

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

У статті викладено основні причини та особливості виникнення гормонального дисбалансу та недостатності імунного гомеостазу у ВІЛ-інфікованих жінок груп ризику, описано їх взаємозв'язок. Особливо суттєві гормональні зсуви спостерігаються в жінок, які вживають психоактивні сполуки.

Ключові слова: ВІЛ-інфіковані жінки, гормональний дисбаланс, імунний гомеостаз, групи ризику.

ВІЛ-інфекція, подібно до пожежі, охопила зараз майже всі континенти. За дуже короткий час вона стала проблемою номер один для Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ), відтісняючи на друге місце рак та серцево-судинні захворювання [1, 4].

Епідемія ВІЛ/СНІД захопила в даний час і Україну. Кількість ВІЛ-інфікованих зростає в 36 разів. В епідемії ВІЛ-інфекції велику роль відіграють ко-фактори, тобто фактори, які сприяють її поширенню. Основні джерела інфікування – споживачі ін'єкційних наркотиків (СІН) та їх сексуальні партнери. Особливо полегшують поширення епідемії хронічні запальні захворювання статевих органів [2, 5, 6, 9].

У реалізації специфічних функцій жіночого організму вирішальне значення належить гормональному статусу, у першу чергу – функціональній системі гіпоталамус–гіпофіз–яєчники. Гормони цієї системи забезпечують фізіологію менструального циклу, майбутнє материнство, визначають сексуальний стан жінки [2, 3].

У той же час повинен існувати тісний зв'язок між ендокринною та імунною системою. Зміни імунного статусу можуть стати причиною порушень процесів овуляції, формування лютеїнової фази циклу, невиношування вагітності. ВІЛ-інфікування призводить до ураження та руйнування імунної системи людини. Дія вірусу на імунну систему, у першу чергу на лімфоцити, комплексна і незворотна, проте стадія безсимптомного носійства може продовжуватися до 10 років [7, 8]. З огляду на те, що жінки репродуктивного віку груп ризику складають майже половину всіх ВІЛ-інфікованих, дослідження взаємозв'язку гормонального та імунологічного забезпечення їх менструальної функції представляється актуальним.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено у 83 жінок репродуктивного віку, інфікованих ВІЛ, із них 20 жінок вживали психоактивні речовини наркотичної дії (1-ша група), 19 були з алкогольною залежністю (2-га група), 21 жінка мала обтяжений сексуальний анамнез, пов'язаний із причетністю до сексуального бізнесу (3-тя група), у 23 жінок діагностовано інфекції, що передаються статевим шляхом (4-та група), та 30 здорових жінок (група контролю).

Концентрацію статевих гормонів – естрадіолу (E_2), прогестерону (P) та гормонів гіпофіза – гонадотропних гормонів – фолікулостимулюючого (ФСГ) та лютеїнізуючого (ЛГ), а також пролактину (ПРЛ) у крові досліджено імуноферментним методом із використанням тест-систем вироб-

ництва фірми «Eguirag» (Італія). Оптичну щільність вимірювали на фотометрі MSR-1000 при довжині хвилі 450 нм. Дослідження зазначених гормонів проведено з урахуванням фаз менструального циклу.

За допомогою триколірової проточної цитометрії вимірювали вміст CD4 та CD8-лімфоцитів та обчислювали їх співвідношення – коефіцієнт CD4/CD8; дослідження вмісту МІР 1b у крові було проведено за допомогою тест-набору для імуноферментного аналізу.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати дослідження показали, що ановуляція та недостатність лютеїнової фази (НЛФ) менструального циклу є основними порушеннями менструальної функції в жінок репродуктивного віку груп ризику, інфікованих ВІЛ і відповідно спостерігаються у 32,3% та 50,8% випадків. Менструальна функція є одним із головних показників репродуктивного здоров'я жінки, ановуляція та НЛФ супроводжуються такими клінічними симптомами, як порушення менструального циклу, аменорея, альгодисменорея, дисфункціональні кровотечі, безплідність.

Слід відзначити, що виникнення порушення процесів овуляції у ВІЛ-інфікованих жінок спричиняють негативні зміни імунного гомеостазу, у першу чергу дією вірусу на клітинну ланку.

Було виявлено, що в жінок, інфікованих ВІЛ, спостерігались певні зміни в секретії гонадотропних гормонів. Так, у жінок перших трьох груп спостерігалась тенденція до зниження концентрації ФСГ та ЛГ у I фазу менструального циклу. Разом зі зменшенням концентрації гонадотропних гормонів спостерігались порушення ритму їх секретії, особливо значні в жінок, які вживали психоактивні сполуки. У цих пацієнток концентрація гонадотропних гормонів у II фазі циклу, на відміну від здорових жінок, не тільки не зменшувалась, але мала тенденцію до збільшення. Концентрація ЛГ у крові жінок 2-ї групи у II фазу циклу була вище, ніж у жінок контрольної групи, і становила $(10,2 \pm 1,2)$ МО/л проти $(4,1 \pm 0,4)$ МО/л; $p < 0,05$.

Концентрація ПРЛ у здорових жінок контрольної групи становила $13,6 \pm 2,6$ нг/мл, проте у ВІЛ-інфікованих жінок, що вживають наркотичні речовини, цей показник становив $18,9 \pm 1,0$ нг/мл ($p < 0,05$). Це, з одного боку, могло сприяти порушенню біосинтезу та ритму секретії гонадотропних гормонів, а з другого – свідчило про певне напруження стреслімітуючої ланки адаптаційних механізмів у жінок, які вживають наркотичні сполуки.

Проведений аналіз даних дослідження виявив зміни регуляторної гіпофізарної ланки, які супроводжувались певними зсувами секретії статевих стероїдних гормонів, особливо в жінок, які вживали психоактивні речовини наркотичної дії.

Так, у жінок контрольної групи середня концентрація E_2 в I та II фази циклу достовірно не відрізнялась. Концентрація P у II фазу менструального циклу була в 11,3 рази вищою, ніж у I фазу.

У всіх пацієнток із ВІЛ-інфекцією виявлено порушення процесів стероїдогенезу. Концентрація E_2 у крові жінок 1-ї групи в ІІ фазу менструального циклу була достовірно нижчою, ніж у здорових, відповідно $0,28 \pm 0,04$ нмоль/л проти $0,38 \pm 0,06$ нмоль/л ($p < 0,05$). У жінок 2-ї та 3-ї груп концентрація E_2 у динаміці менструального циклу не відрізнялась від аналогічних показників жінок контрольної групи. У жінок 4-ї групи секреція E_2 у ІІ фазу циклу була значно підвищена і становила $0,51 \pm 0,04$ нмоль/л.

Результати досліджень виявили суттєві зміни щодо секреції ІІ у ІІ фазу менструального циклу. Якщо в І половині циклу цей показник у жінок усіх груп не відрізнявся від норми, то в ІІ фазу циклу концентрація ІІ у крові жінок перших трьох груп була значно нижче, ніж у контрольній групі, відповідно у 1-й групі – $11,7 \pm 2,1$ нмоль/л, у 2-й – $10,1 \pm 1,9$ нмоль/л, у 3-й – $17,5 \pm 3,2$ нмоль/л і в контрольній – $28,3 \pm 4,5$ нмоль/л. Якщо в жінок контрольної групи концентрація ІІ у другу фазу циклу збільшувалася в 11,3 рази, то в жінок 1-ї групи лише в 3,8 рази, 2-ї – у 3,2 рази, 3-ї – у 6 раз та 4-ї – у 5,6 рази.

Ці результати свідчили про порушення процесів дозрівання доміантного фолікула та формування жовтого тіла, про наявність недостатності ІІ фази циклу в більшості обстежених жінок.

Паралельно з визначенням гормонального забезпечення менструальної функції проводили дослідження імунного гомеостазу ВІЛ-інфікованих жінок.

Аналіз даних показав, що виникнення репродуктивних порушень визначається двома факторами: ступенем імунодефіциту та його прогресуванням. Найбільш вагомими щодо прогресування імунодефіциту є імунологічні показники співвідношення CD4/CD8-лімфоцитів та фактора МІР 1b у крові, вірогідне зменшення яких поєднується із розладами менструальної функції в жінок репродуктивного віку, зокрема виникнення ановуляції та недостатності ІІ фази циклу.

Слід зазначити, що в усіх пацієнток із ВІЛ-інфекцією були порушення процесів імунного забезпечення. Значне зниження коефіцієнта CD4/CD8-лімфоцитів виявлено в жінок 1-ї, 2-ї та 4-ї груп і було достовірно нижчим, ніж у здорових, відповідно: 0,14, 0,21, 0,18, проти 1,3 ($p < 0,05$). Дані дослідження підтверджують наявність недостатності ІІ фази менструального циклу у ВІЛ-інфікованих.

Разом із зменшенням коефіцієнта CD4/CD8-лімфоцитів спостерігалася зниження концентрації сироваткового фактора МІР 1b у крові, особливо значне в жінок, які вживали психоактивні сполуки та в пацієнток з генітальними інфекціями. У цих жінок концентрація МІР 1b, на відміну від здорових, була вірогідно знижена і становила ($51 \pm 3,2$) пг/мл і ($54 \pm 2,6$) пг/мл проти ($130 \pm 4,6$) пг/мл; $p < 0,05$. Це свідчить про припинення розвитку фолікула на різних стадіях його дозрівання та виникнення ановуляторного циклу.

Отже, особливо суттєві зміни гормонального балансу та імунного статусу спостерігались у ВІЛ-інфікованих жінок з генітальними інфекціями, у тих, що вживали психоактивні сполуки наркотичної дії та знаходились під дією алкогольної інтоксикації.

ВИСНОВКИ

1. У жінок із ВІЛ-інфекцією функціональний стан гіпофізарно-яєчникової системи – основної системи репродукції – порушений і проявляється відсутністю циклічної секреції гонадотропних гормонів та достовірним зниженням концентрації прогестерону в крові в ІІ фазу менструального циклу.

2. Порушення гормонального гомеостазу у ВІЛ-інфікованих жінок значною мірою залежить від додаткових негативних чинників: вживання психоактивних речовин (наркотики, алкоголь), інфекцій, які передаються статевим шляхом, обтяженого сексуального анамнезу. Особливо суттєві гормональні зсуви мають жінки, що вживають психоактивні сполуки, найменш виражені – з обтяженим сексуальним анамнезом.

3. Дисфункції імунного гомеостазу в жінок з ВІЛ-інфекцією характеризувались зниженням показників співвідношення CD4/CD8-лімфоцитів, зниженням рівня сироваткового фактора МІР-1b у крові та спричинювали розлади менструальної функції в пацієнток репродуктивного віку, зокрема виникнення ановуляції та недостатності ІІ фази менструального циклу.

Взаимосвязь гормонального дисбаланса и недостаточности иммунного гомеостаза у ВИЧ-инфицированных женщин групп риска В.В. Подольский, В.Л. Дронова, Р.С. Теслюк

В статье изложены основные причины и особенности возникновения гормонального дисбаланса и недостаточности иммунного гомеостаза у ВИЧ-инфицированных женщин групп риска, описана их взаимосвязь. Особенно существенные гормональные сдвиги наблюдаются у женщин, которые употребляют психоактивные соединения.

Ключевые слова: ВИЧ-инфицированные женщины, гормональный дисбаланс, иммунный гомеостаз, группы риска.

Interconnection hormonal disbalance and insufficiency of immune status at HIV infected women of risk groups

V.V. Podol'skij, V.L. Dronova, R.S. Tesluk

The article is expounded principal reasons and features of origin of the hormonal disbalance and insufficiency of immune status at HIV infected women of risk groups, their interconnection is described. Especially substantial hormonal changes have women, which use psychoactive substances.

Key words: HIV infected women, hormonal disbalance, immune status, risk groups.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аряев Н.Л., Котова Н.В. Перинатальная трансмиссия ВИЧ. Проблема всемирная и национальная // Лечение та диагностика. – 2004. – № 1. – С. 39–43.
2. ВІЛ-інфекція в Україні / Інформаційний бюлетень № 28. – К., 2007. – 23 с.
3. Гилязутдинова И.А., Гилязутдинова З.Ш. Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве. – М: МЕДпресс-информ, 2006. – 416 с.
4. Запорожан В.М., Аряев М.Л. ВІЛ-інфекція і СНІД. – К.: Здоров'я, 2004. – 636 с.
5. Марциновская В.А. Эпидемиологические особенности ВИЧ-инфекции у женщин репродуктивного возраста в Украине // Репродуктивное здоровье женщины. – 2005. – № 4 (24). – С. 33–37.
6. Особливості взаємозв'язку мікробіоценозу уrogenітальних органів та сексуального здоров'я у жінок груп ризику по передачі ВІЛ інфекції / Подольський В.В., Дронова В.Л., Геревич Г.Й., Тетерін В.В. та ін. // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: «Інтермед», 2007. – С. 542–543.
7. Подольський В.В., Дронова В.Л., Теслюк Р.С., Чернишов В.П. Спосіб корекції імунного гомеостазу у ВІЛ-інфікованих жінок фертильного віку // Декларативний патент № 39846 від 10.03.09.
8. Результати імунологічного контролю ВИЧ-положительных пациентов / Макашева Е.В., Морозова Е.В., Иванова Н.И. и др. // Иммунология. – № 4. – 2007. – С. 11–16.
9. Щербінська А.М., Коломієць Г.П., Зятюк Я.С. ВІЛ-інфекція: медичні аспекти подолання епідемії ВІЛ/СНІДу в Україні // Журнал практичного лікаря. – 2006. – № 4. – С. 2–6.

Контрацептивна і лікувальна ефективність комбінованого орального контрацептиву «Джаз»

В.П. Квашенко, І.А. Данькина, С.О. Джеломанова

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

У даний час комбіновані оральні контрацептиви користуються великою популярністю в усьому світі, забезпечуючи, по-перше, високу контрацептивну надійність і, по-друге, додаткові неконтрацептивні лікувальні ефекти. Нами вивчена дія гормонального препарату «Джаз». Проведене дослідження свідчить про високу контрацептивну і лікувальну ефективність даного препарату.

Ключові слова: переносимість, препарат «Джаз», лікувальна і контрацептивна ефективність.

У даний час комбіновані оральні контрацептиви (КОК) користуються великою популярністю в усьому світі, забезпечуючи, по-перше, високу контрацептивну надійність і, по-друге, додаткові неконтрацептивні лікувальні ефекти [1]. Перш за все, це використання КОК з метою регуляції менструального циклу й лікування передменструального синдрому в поєднанні з гіперандрогенними станами [4].

У кінці 60-х років, коли з'явилися перші КОК, жінок, перш за все, цікавила надійність методу контрацепції. У даний час надійність КОК не береться під сумнів, і жінки стали вимогливішими до зручності застосування і додаткових переваг препаратів, наприклад: вплив на масу тіла, стан шкіри, волосся тощо [3]. Оскільки естрогенним компонентом усіх сучасних КОК є етинілестрадіол, основні клінічні відмінності між сучасними контрацептивами зумовлені властивостями прогестагенів, що входять до їх складу [2]. Очевидно, що найближчим до ідеалу компонентом орального контрацептиву стане гестаген, характеристики якого максимально відповідатимуть властивостям ендogenous прогестерону [4]. Саме тому в усьому світі проводяться дослідження, присвячені синтезу нових прогестинів.

Останніми роками був синтезований новий гестаген – дроспіренон, який є похідним спіронолактону. За властивостями дроспіренон найбільш схожий до ендogenous прогестерону, оскільки володіє гестагенною, антиандрогенною та антимінералокортикоїдною активністю. Дроспіренон є першим синтетичним прогестином, що входить до складу контрацептивних препаратів, який нейтралізує дію альдостерону так само, як і ендogenous прогестерон, що, безумовно, розширює його лікувальні ефекти.

Механізм дії дроспіренону полягає в блокуванні скріплення ендogenous альдостерону з мінералокортикоїдними рецепторами, що призводить до підвищення діурезу. Крім того, завдяки антиандрогенній активності дроспіренон ефективно впливає на стан шкіри. Відомо, що андрогени стимулюють діяльність сальних залоз, сприяючи, таким чином, виникненню вугрового висипу (acne vulgaris), себореї [4]. Дія андрогенів на орган-мішень (зокрема, на шкіру), як і інших стероїдів, реалізується тільки через рецептори. Дроспіренон блокує рецептори андрогенів, впливаючи, таким чином на стан шкіри.

Дроспіренон входить до складу комбінованого орального контрацептиву «Джаз» (Bayer Schering Pharma), який є монофазним оральним контрацептивом, що складається з 24 гормональних пігулок, кожна з яких містить 0,02 мг етиніл-

естрадіолу і 3 мг дроспіренону, а також 4 пігулок плацебо. На сьогоднішній день «Джаз» є препаратом з надійним контрацептивним ефектом і широким лікувальним спектром дії.

Мета дослідження – оцінка контрацептивної і лікувальної ефективності, а також переносимості препарату «Джаз».

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під нашим спостереженням перебували 37 пацієнток у віці від 17 до 40 років, які протягом 6 міс одержували препарат «Джаз» у циклічному режимі за загальноприйнятною контрацептивною схемою.

Проведений аналіз показав, що 12 пацієнток приймали препарат «Джаз» з метою контрацепції, а 25 одержували препарат для регуляції менструального циклу, із них у 20 (60%) причиною порушення менструального циклу був синдром полікістозних яєчників (СПКЯ).

Через 6 міс терапії оцінювали динаміку маси тіла, артеріального тиску (ПЕКЛО), наявність набряклого синдрому в лютеїнову фазу менструального циклу, а також стан шкіри і волосся. У пацієнток із СПКЯ проводили динамічне вимірювання об'єму яєчників шляхом ультразвукового дослідження (УЗД) на апараті «Toshiba-Hario» з використанням вагінального датчика від 6 до 8 мГц в режимі двомірної візуалізації. Статистичну обробку матеріалу проводили на персональному комп'ютері. У роботі використані стандартні методи статистичного аналізу, комп'ютерна програма «Microsoft Excel-2003».

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Усі прийняті в дослідження пацієнтки завершили його повністю. Проведений аналіз показав, що вперше одержували КОК 12 (32,4%) пацієнток, 25 (67,6%) пацієнток раніше застосовували інші КОК. З них у 21 (84%) пацієнтки були скарги на головний біль, набряки, депресію і зниження лібідо в лютеїнову фазу циклу, які вони пов'язували з прийомом гормональних контрацептивів, що й було чинником їх переходу на препарат «Джаз». Лише в 4 (16%) пацієнток не було таких побічних ефектів у разі застосування КОК. Їх перехід на препарат «Джаз» був зумовлений наявністю acne vulgaris на шкірі лица і спини.

Один з основних побічних ефектів гормональних контрацептивів є міжменструальні кров'яні виділення, що було тільки у 2 (5,4%) пацієнток протягом перших 2 міс прийому препарату; ці жінки приймали КОК уперше, були інформовані лікарем про можливе ускладнення і продовжили прийом препарату «Джаз». У подальші 4–6 циклів міжменструальних кровомазань у них не спостерігалось. Контрацептивний ефект був повний і за 6 міс лікування не було настання вагітності.

Вплив на масу тіла. До лікування маса тіла пацієнток становила в середньому $58,5 \pm 1,5$ кг з індивідуальними коливаннями від 45 до 80 кг. Дефіцит маси тіла (індекс маси тіла – ІМТ > 18,5) був у 7 пацієнток, надмірна маса тіла (ІМТ < 30) –

у 10. Через 6 міс прийому препарату «Джаз» втрата маси тіла була у 20 (55%) пацієнток. Збільшення маси тіла виявлено в 3 (8%) пацієнток, що спочатку мали дефіцит маси тіла (ІМТ>18,5), яка в середньому становила 3,5 кг. У 14 (37%) пацієнток маса тіла на фоні прийому препарату залишилася незмінною.

Вплив на артеріальний тиск (АТ). До лікування АТ у 36 (98%) пацієнток був у межах нормативних значень з коливаннями від 120/80 до 90/60 мм рт.ст. і в процесі лікування показники АТ не змінювалися. У 1 (2%) пацієнтки початковий АТ становив 130/90 мм рт.ст. Пацієнтка пред'являла скарги на виражений набряклий синдром у другу фазу менструального циклу. На фоні прийому препарату «Джаз» набряклий синдром купірувався, АТ стабілізувався на рівні 120/70 мм рт.ст. після 2 циклів прийому препарату без додаткової терапії.

Вплив на затримку рідини. Основною скаргою в більшості жінок (41–82%) до прийому препарату «Джаз» була виражена набряклість у лютеїнову фазу менструального циклу або в разі застосування інших КОК. На фоні прийому препарату «Джаз» через 3 цикли набряклий синдром купірувався у 21 (56,7%) жінки і після 6 міс лікування набряки зберігалися тільки в 3 пацієнток (8,1%). Необхідно відзначити, що при цьому знизилася вираженість симптоматики, тобто в жінок були незначні набряки безпосередньо перед менструацією, але вони їх не турбували. Отже, через 6 циклів прийому препарату «Джаз» частота набряків у спостережуваних жінок достовірно знизилася.

Вплив на стан шкіри і волосся. Початково скарги на вугровий висип (аспае vulgaris), підвищену сальність шкіри і волосся пред'являли 27 (72,9%) пацієнток. Аналіз змін даних симптомів проводили виключно на підставі суб'єктивних оцінок пацієнток. Після прийому препарату «Джаз» чітко простежувалася тенденція до нормалізації стану шкіри і волосся, що зумовлене антиандрогенною активністю дроспіренону. Зниження сальності шкіри і волосся, зменшення аспае vulgaris відзначили 25 (92,6%) пацієнток через 4 міс прийому КОК. Повне купірування прояв аспае vulgaris було після 6 циклів прийому препарату. Лише у 2 (7,4%) жінок після 6 міс лікування зберігалися шкірні висипання, але вони були набагато менш вираженими.

Вплив на об'єм яєчників у пацієнток із СПКЯ. У 20 (60%) пацієнток причиною порушення менструальної функції був СПКЯ. Нами проведено аналіз зміни об'єму яєчників на фоні прийому КОК. За даними УЗД до лікування препаратом «Джаз» середній об'єм кожного з яєчників становив $14,9 \pm 0,5 \text{ см}^3$ (індивідуальні коливання від 10 до $21,5 \text{ см}^3$). Через 6 міс терапії було виявлено достовірне зменшення об'єму яєчників у середньому до $10,1 \pm 0,3 \text{ см}^3$ (від 14,1 до $6,5 \text{ см}^3$). Проведений індивідуальний аналіз показав, що позитивна динаміка об'єму яєчників була у 18 (90%) пацієнток, у 2 (10%) – стан придатків був без змін.

Переносимість препарату «Джаз» оцінена пацієнтками як хороша й дуже хороша. Міжменструальні кров'яні виділення були тільки у 2 (5,4%) пацієнток, що одержували КОК уперше. Особливо високо оцінили переносимість препарату «Джаз» пацієнтки, які раніше приймали інші КОК,

що в першу чергу пов'язане з відсутністю симптомів затримки рідини. Такі побічні ефекти, як нудота і головний біль, не виявлені, що можна пов'язати з інноваційним методом прийому препарату «Джаз». Завдяки режиму 24+4 зменшується безгормональний проміжок та знижуються коливання ендогенних гормонів, що призводить до зниження прояви негативної симптоматиці звичної для інших гормональних контрацептивів з режимом 21/7.

ВИСНОВКИ

Отже, проведено дослідження свідчить про високу контрацептивну й лікувальну ефективність препарату «Джаз». Позитивний вплив препарату на набрякову форму передменструального синдрому, на стан шкіри і волосся за відсутності збільшення маси тіла роблять «Джаз» препаратом вибору для контрацепції в жінок з передменструальним синдромом і гіперандрогенією. Максимальний ефект терапії був одержаний к 6-му місяцю лікування, що дозволяє рекомендувати призначення препарату тривалістю не менше 6 циклів. Одержані нами позитивні результати впливу препарату «Джаз» на об'єм яєчників у пацієнток із СПКЯ ще більше розширюють лікувальні можливості препарату.

Контрацептивная и лечебная эффективность комбинированного орального контрацептива «Джаз»

В.П. Квашенко, И.А. Данькина, С.А. Джеломанова

В настоящее время комбинированные оральные контрацептивы пользуются большой популярностью во всем мире, обеспечивая, во-первых, высокую контрацептивную надежность и, во-вторых, дополнительные не контрацептивные лечебные эффекты. Нами изучено действие гормонального препарата «Джаз». Проведенное исследование свидетельствует о высокой контрацептивной и лечебной эффективности данного препарата.

Ключевые слова: переносимость, препарат «Джаз», лечебная и контрацептивная эффективность.

Contraceptive and medical efficiency combined oral contraceptive «Jazz»

V.P. Kvashenko, I.A. Dankina, S.A. Dzhelomanova

The presently combined oral contraceptives use large popularity in a whole world, providing, at first, high contraceptive reliability and, secondly, additional no contraceptive medical effects. By us action of the hormonal preparation «Jazz» is studied. The conducted research testifies to high contraceptive and medical efficiency of this preparation.

Key words: bearable, preparation «Jazz», medical and contraceptive efficiency.

ЛІТЕРАТУРА

1. Избранные лекции по акушерству и гинекологии / Под ред. А.Н. Стрижакова и др. – М.: Медицина, 2003. – 427 с.
2. Руководство по охране репродуктивного здоровья. – М.: Триада-Х, 2005. – 568 с.
3. Серов В.Н. Гинекологическая эндокринология. – М.: Медицина, 2004. – 520 с.
4. Нікітін С.В. Нові можливості лікувальної дії комбінованих оральних контрацептивів / Метод. посібник. – К.: Здоров'я, 2005. – 120 с.

Тактика ведения пациенток позднего репродуктивного возраста с бесплодием на фоне генитального эндометриоза

И.И. Чермак

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л.Шурика

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о сложности лечения бесплодия на фоне генитального эндометриоза у пациенток позднего репродуктивного возраста. Эффективность лечения бесплодия зависит от стадии процесса и сопутствующей гинекологической патологии. Необходимо принимать во внимание значительное снижение овариального резерва у данного контингента пациенток, в первую очередь важно разработать программы восстановительного лечения, направленные на сохранение имеющегося фолликулярного резерва. Актуален пересмотр тактики применения вспомогательных репродуктивных технологий при эндометриозе. Полученные результаты указывают на необходимость использования индивидуального подхода для решения этой сложной задачи современной репродуктологии.

Ключевые слова: бесплодие, поздний репродуктивный возраст, генитальный эндометриоз.

Изменение социального положения женщин во многих странах мира, без сомнения, можно считать одним из значительных достижений последних лет. Получение образования, карьера, достижение определенного общественного статуса потребовали от них изменить отношение к такому важнейшему их предназначению, как продолжение рода. Откладывание рождения ребенка на более поздний период жизни привело к тому, что к моменту, когда женщина решает на этот шаг, ее возможности в реализации репродуктивной функции весьма ограничены. Эта проблема имеет социальную обусловленность, так как все большее число женщин позднего репродуктивного возраста обращаются по поводу лечения бесплодия, и эта тенденция растет.

Вместе с тем существует ряд клинических аспектов, осложняющих деторождение в старшем возрасте, а именно: состояние соматического и гинекологического здоровья женщины, обуславливающее возможность проведения лечения, проблемы вынашивания беременности и рождения здорового ребенка [2–6]. Учитывая физиологическое снижение фертильности у женщин позднего репродуктивного возраста, актуальными являются оценка эффективности лечебных мероприятий и разработка алгоритма лечения бесплодия у этого контингента больных, особенно при наличии генитального эндометриоза.

Цель настоящего исследования – изучить особенности лечения бесплодия на фоне генитального эндометриоза у пациенток позднего репродуктивного возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленной задачи были изучены основные особенности лечения бесплодия у 80 пациенток позднего репродуктивного возраста с генитальным эндометриозом.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Основную группу пациенток с генитальным эндометриозом составили 80 женщин, у которых было выявлено соче-

тание процесса (эндометриозидные кисты и аденомиоз I–II степени распространения). Следует отметить, что женщины, имеющие сочетание эндометриозидного поражения матки и яичников, были более старшего возраста, чем пациентки с генитальным эндометриозом. Возраст этих пациенток колебался от 39 до 49 лет, в среднем $44,1 \pm 3,3$ года, т.е. большинство данной группы находилось за пределами критического 42-летнего возраста. Пациентки были разделены на 2 подгруппы: в 1-ю вошли 12 пациенток в возрасте 39 лет – 41 года; во 2-ю – 68 пациенток 42–49 лет.

Всем пациенткам проводили оценку овариального резерва по следующим параметрам:

1) концентрация ФСГ, Е2 в сыворотке крови на 2–3-й день менструального цикла, определяемая радиоиммунным методом;

2) УЗИ яичников с оценкой их объема и числа антральных фолликулов на 2–3-й день менструального цикла (диаметром 2–5 мм), количество зрелых фолликулов (диаметром 18–20 мм) в преовуляторный период. Объем яичников вычисляли по формуле: $V = 0,5236 \times L \times W \times T$,

где: L – продольный, W – переднезадний, T – поперечный размеры яичника;

3) доплерометрическое исследование стромальных сосудов яичников в ранней фолликулярной фазе, анализ кривых показателей кровотока: пульсационного индекса (PI), индекса резистентности (RI), пиковой систолической скорости кровотока (PS).

Полученные данные представлены в таблице.

Показатели овариального резерва в 1-й подгруппе пациенток были расценены как нормальные, что составило 15%; 48 женщин из 2-й подгруппы имели крайне низкий овариальный резерв (60%), 20 женщин – сниженный (25%).

Итак, большинство женщин (68 пациенток) основной группы оказались старше 42 лет и имели сниженный и крайне низкий овариальный резерв. Опираясь на результаты преды-

Оценка овариального резерва у пациенток основной группы

Показатель	1-я подгруппа, n=12	2-я подгруппа, n=68
Объем яичников, см ³	7,9±2,1	3,4±2,5*
Число антральных фолликулов	7,0±2,6	1,7±1,5*
ФСГ на 2-3-й день менструального цикла, МЕ/л	7,9±2,5	11,8±3,2*
Показатели кривых скоростей кровотока в стромальных артериях яичника на 2-3 -й день		
PI	1,006±0,2	1,305±0,506*
RI	0,6±0,09	0,9±0,13*
PS	0,09±0,03	0,076±0,035*

Примечание: * – разность показателей в 1-й и 2-й подгруппах достоверна (p<0,05).

дущих исследований [3], эти пациентки были расценены как бесперспективные для достижения беременности с использованием собственных ооцитов. Им было предложено хирургическое и консервативное лечение с последующим проведением программы ЭКО с использованием ооцитов донора.

Пациентки с нормальным овариальным резервом (12 пациенток) были разделены на 3 подгруппы в зависимости от стадии распространения наружного эндометриоза: 1-я подгруппа – пациентки с эндометриодной кистой одного яичника размером не более 5–6 см, наличием мелких эндометриодных включений на брюшине малого таза, незначительным спаечным процессом в области придатков матки без вовлечения кишечника (стадия II), 2-я подгруппа – пациентки с эндометриодными кистами обоих яичников (более 5–6 см одного яичника и небольшая эндометриома другого), выраженным спаечным процессом в области придатков матки с частичным вовлечением кишечника (стадия III), 3-я подгруппа – пациентки с сочетанными формами эндометриоза яичников – стадия IV (двусторонние эндометриодные кисты яичников больших размеров – более 6 см с переходом патологического процесса на соседние органы, распространенным спаечным процессом). В 1-й подгруппе было 3 пациентки, во 2-й – 5, в 3-й – 4.

В 1-й подгруппе на первом этапе выполняли лапароскопическое удаление эндометриодной кисты. Далее проводили стимуляцию функции яичников по так называемой чистой схеме – стимуляцию суперовуляции начинали со 2–3-го дня менструального цикла с помощью одного из препаратов ЧМГ (в основном меногона фирмы «Ферринг», Германия), ежедневная доза которых составляла 1–3 ампулы. Длительность стимуляции суперовуляции, кратность и дозу вводимого препарата определяли индивидуально на основании данных гормонального и ультразвукового мониторинга до дня введения «овуляторной» дозы Прегнила – 10 000 МЕ. Количество идентифицированных зрелых ооцитов составило $5,3 \pm 0,2$. Качество ооцитов оценивали в процентном соотношении числа оплодотворившихся к числу идентифицированных зрелых ооцитов как процент оплодотворяемости. Перед переносом в полость матки проводили оценку качества эмбрионов на основании количества бластомеров, их соответствия дню культивирования *in vitro* и наличия или отсутствия признаков фрагментации цитоплазмы. Количество дробившихся эмбрионов варьировало до $3,6 \pm 0,3$. Среднее количество перенесенных эмбрионов и эмбрионов с соответствующей дню культивирования интенсивностью дробления («хорошего качества») составило $1,7 \pm 0,2$. Однако беременность не наступила ни в одном случае.

Во 2-й подгруппе пациенткам проводили стимуляцию функции яичников в программе ЭКО по длинной схеме стимуляции суперовуляции: для предварительного подавления репродуктивной системы использовали препарат Декапептил фирмы «Ferring» (Германия) – ежедневно вводили по 0,1 мг подкожно с середины лютеиновой фазы предыдущего менструального цикла (18–24-й дни в зависимости от продолжительности менструального цикла) до дня введения «овуляторной» дозы ХГ. Стимуляцию фолликулогенеза меногоном по 2–5 ампул ежедневно внутримышечно начинали обычно не ранее чем через 10 дней от момента первого введения препарата а-ГнРГ, при снижении уровня плазменного Е2 до 20–30% от исходного уровня. Количество идентифицированных зрелых ооцитов составило $7,3 \pm 0,4$. Количество дробившихся эмбрионов варьировало до $4,6 \pm 0,3$. В последующем проводилась криоконсервация полученных эмбрионов на стадии бластоцисты. Далее проводили лапароскопическое удаление эндометриодных кист, терапию агонистами ГнРГ в течение 3–4 мес и перенос размороженных эмбрионов на фоне заместительной гормональной терапии.

Среднее количество перенесенных эмбрионов составило $2,7 \pm 0,3$. Частота наступления беременности – 14%.

В 3-й подгруппе пациенткам также выполняли лапароскопическое удаление эндометриодных кист, программу ЭКО проводили по ультрадлинной схеме: назначали 3 инъекции депо-декапептила по 3,75 мг через 28 дней с последующим введением подкожно ежедневно декапептила по 0,1 мг. Стимуляцию суперовуляции препаратами ЧМГ по 2–5 ампул (индивидуально) начинали через 14 дней от начала введения декапептила, последнюю инъекцию которого производили в день введения «овуляторной» дозы ХГ. Количество идентифицированных зрелых ооцитов составило $2,5 \pm 0,2$. Количество дробившихся эмбрионов – $1,2 \pm 0,1$. Беременность не наступила ни в одном случае.

Следовательно, при наличии сочетанного поражения эндометриодным процессом яичников и матки у подавляющего большинства пациенток регистрировался сниженный и крайне низкий овариальный резерв, что обусловило необходимость для достижения беременности использовать ооциты донора после предварительной оперативной и консервативной терапии. Несмотря на сохранность фолликуло- и оогенеза, у пациенток с наружным генитальным эндометриозом отмечено снижение активности данных процессов, при этом с возрастанием степени тяжести наружного генитального эндометриоза негативное влияние заболевания усиливается. Показатели оплодотворяемости ооцитов, дробления развившихся в результате оплодотворения эмбрионов у женщин с генитальным эндометриозом значительно снижены, беременность была достигнута лишь в 14% случаев. Поэтому для достижения беременности у женщин данной категории (большинство из которых старше 42 лет) необходимо обсуждение вопроса об использовании ооцитов донора после проведения хирургического и консервативного лечения в необходимом объеме.

ВЫВОДЫ

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о сложности лечения бесплодия на фоне генитального эндометриоза у пациенток позднего репродуктивного возраста. Эффективность лечения бесплодия у данного контингента больных зависит от стадии процесса и сопутствующей гинекологической патологии. Необходимо принимать во внимание значительное снижение овариального резерва у данных пациенток, в первую очередь важно разработать программы восстановительного лечения, направленные на сохранение имеющегося фолликулярного резерва. Актуален пересмотр тактики применения вспомогательных репродуктивных технологий при эндометриозе, включая своевременность проведения ЭКО, использование падающих протоколов ЭКО, криоконсервацию яйцеклеток, полученных эмбрионов и др. Полученные результаты указывают на необходимость использования индивидуального подхода для решения этой сложной задачи современной репродуктологии.

Тактика ведення пацієнок пізнього репродуктивного віку з безплідністю на фоні генітального ендометріозу

І.І. Чермак

Результати проведених досліджень свідчать про складність лікування безплідності на фоні генітального ендометріозу в пацієнок пізнього репродуктивного віку. Ефективність лікування безплідності залежить від стадії процесу й супутньої гінекологічної патології. Необхідно брати до уваги значне зниження овариального резерву в даного контингенту пацієнок, у першу чергу необхідно розробити програми відновлювального лікування, спрямовані на збереження фолікулярного резерву, що є. Актуальний перегляд тактики застосування допоміжних репродуктивних технологій у разі ендометріозу. Отримані результати свідчать

про необхідність застосування індивідуального підходу для вирішення цієї складної задачі сучасної репродуктології.

Ключові слова: *безплідність, пізній репродуктивний вік, геніальний ендометріоз.*

Tactics of conducting patients of late reproductive age with barrenness against genital endometriosis

I.I. Chermak

Results of the spent researches testifies to complexity of treatment of barrenness against genital endometriosis at patients of late reproductive age. Efficiency of treatment of barrenness at the given contingent of patients depends on a stage of process and an accompanying gynecologic pathology. It is necessary to take into consideration considerable decrease ovarial reserve at the given contingent of patients, first of all important to develop the programs of regenerative treatment directed on preservation of the available follicular reserve. Revision of tactics of application of auxiliary reproductive technologies is actual at an endometriosis, including timeliness of carrying out extracorporal fertilisations, use of sparing reports, cryoconservation of oocytes, the received embryos, etc. the Received results specify in necessity of use of an individual approach for the decision of this challenge modern reproductology.

Key words: *barrenness, late reproductive age, genital endometriosis.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамьян Л.В., Курило Л.Ф., Арсланян К.Н., Шуляк И.Ю. Фолликулогенез при некоторых формах эндометриоза // Проблемы репродукции. – 2009. – № 1. – С. 78–85.
2. Колчин А. Психологические аспекты репродукции человека // Проблемы репродукции. – 2005. – № 1. – С. 33–39.
3. Кузьмичев Л.Н., Леонов Б.В., Смольникова В.Ю. Эндометриоз: этиология и патогенез, проблема бесплодия и современные пути ее решения в программе экстракорпорального оплодотворения // Акуш и гин. – 2001. – № 2. – С. 8–10.
4. Сидорова И.С., Коган Е.А., Унанян А.Л., Борисова Е.А. Новые аспекты в патогенезе эндометриоза тела матки. Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. – М., 2004. – С. 116–118.
5. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. – СПб.: СОТИС, 2005. – 134 с.
6. Структура женского бесплодия и прогноз восстановления репродуктивной функции при использовании современных эндоскопических методов / Кулаков В.И., Маргиани Ф.А., Назаренко Т.А. и др. // Акуш. и гин. – 2001. – № 3. – С. 9–33.
7. Шарাপова О.В. Современные проблемы охраны репродуктивного здоровья женщин: пути решения // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2003. – № 2, 1. – С. 7–10.

Н О В О С Т И М Е Д И Ц И Н Ы

ОПЕРАЦИЯ ПО СПАСЕНИЮ РЕБЕНКА В УТРОБЕ МАТЕРИ

Об этом сообщил заведующий отделом медицины плода столичной клиники "Надия" Алексей Соловьев Зеркалу недели.

По его словам, благодаря подобным операциям нерожденные дети, которым из-за пороков развития грозит неминуемая гибель, могут быть спасены и появиться на свет вполне здоровыми.

"Высокая точность такой внутриутробной манипуляции достигается тем, что фетоскопия проводится под двойным контролем - ультразвука (извне) и эндоскопа

(внутри)", - прокомментировал операцию доктор.

По словам Соловьева, в мире пренатальную диагностику делают не столько с целью прервать беременность в случае, если выявлены пороки развития, сколько для того, чтобы отличить неизлечимые пороки (в таком случае возникает вопрос о прерывании беременности) от тех отклонений состояния здоровья, при которых человек может жить, а также тех, которые можно вылечить после его рождения.

"Главная цель медицины плода - максимально точная диагностика и, в случае необходимости, внутриутробное лечение плода, если выявлены какие-либо отклонения в его развитии, до рождения. При этом очень важны согласованные действия с неонатологами, педиатрами, детскими хирургами, кардиохирургами и другими узкими специалистами. В результате этого можно реально добиться уменьшения перинатальной смертности", - подчеркнул медик.

<http://rus.4post.com.ua>

Зміна імунологічного статусу жінок із безплідністю в разі застосування препарату Валавір®

I.В. Каліновська, О.К. Головачук

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Проблема безплідності посідає одне з важливих місць у гінекологічній практиці. У жінок репродуктивного віку найчастішою причиною безплідності є запальні процеси геніталій, що призводять до порушення мікробіоценозу піхви, спайкового процесу в черевній порожнині і як наслідок – до непрохідності маткових труб. На сьогоднішній день основним етіологічним фактором даних патологічних змін є уrogenітальні інфекції, що передаються статевим шляхом, і є важливою причиною захворюваності і смертності в усьому світі. В останні десятиріччя поряд з ростом захворюваності відзначаються і зміни в структурі уrogenітальної патології [1, 2].

Із захворювань, що передаються статевим шляхом, частіше спостерігається вірус герпесу. Згідно з офіційними даними, в Україні на 100 тис. населення фіксується 17 випадків генітального герпесу.

Збудник герпесу являє собою ДНК-утримуючий вірус. У разі зараження ДНК вірусу вбудовується в генетичний апарат клітин жінки, за рахунок чого і забезпечується персестуючий характер інфекції [3, 4]. Вірус герпесу уражає слизову оболонку, ендотелій судин, центральну і периферійну нервову систему, форменні елементи крові. Із атипічних проявів інфекційного ураження спостерігаються вульвовагініт, ендометрит, уретрит, цистит.

Мета дослідження – оцінити зміни імунологічного статусу організму (зміни рівня прозапального ІЛ-2 та протизапального ІЛ-4 у сироватці крові) на тлі застосування препарату Валавір® у жінок із запальними процесами придатків матки та безплідністю з наявністю титра антитіл (Ig G) до вірусу генітального герпесу (ВПГ-2).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було вивчено зміни у 20 жінок, що мають запальні процеси придатків матки та безплідність; хворі, які отримували в комплексній терапії препарат Валавір® (основна група). До контрольної групи включено 25 хворих, які отримували стандартну терапію. Вік пацієнток обох груп – від 18 до 35 років. Для об'єктивної оцінки стану хворих використовували такі критерії: анамнестичні (наявність замерлих вагітностей в анамнезі, самовільних викиднів), дані об'єктивного обстеження та результати УЗД. В основній групі першовагітних було 13, повторновагітних – 7. Із супутніх захворювань у пацієнток основної групи виявлено: у 30% – анемія I ступеня; у 15% – дифузний зоб I–II ступеня, у 6% – вегетативно-судинна дистонія за кардіальним типом. Рівень ІЛ-2 та ІЛ-4 визначали одноразово в кожній групі за допомогою набору реагентів „ProCon ІЛ-2, ІЛ-4”, розроблених у НДІ морфології людини РАМН.

Для лікування хворих основної групи нами застосовувався противірусний препарат Валавір®. Препарат є селективним інгібітором вірусної ДНК-полімерази. В організмі людини Валавір® перетворюється на ацикловір і валін, має високу біодоступність – 54%. Взаємодіючи з вірусною ДНК-

полімеразою, блокує розмноження і реплікацію вірусу. Ефективний щодо вірусів *Herpes simplex*, *Varicella zoster*, цитомегаловірусу. Унаслідок фосфорилування ацикловір перетворюється на активний трифосфат ацикловіру, який конкурентно інгібує синтез вірусної ДНК.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Нами було обстежено 20 хворих із запальними процесами придатків матки та безплідністю. Хворі були розподілені на дві підгрупи. До 1-ї підгрупи включено 11 жінок із тубооваріальними пухлинами придатків матки; до 2-ї – 9 жінок із запальними процесами придатків. Усі хворі скаржилися на біль унизу живота, підвищення температури тіла до 37,5–38 °С, порушення менструального циклу. Середній вік жінок обстеженої групи становив 27,3±2,8 року. Уперше мали запальний процес 68% жінок і 32% пацієнток мали запалення придатків матки протягом останніх 3 років. Під час об'єктивного обстеження в пацієнток 1-ї підгрупи визначалися тубооваріальні утворення в ділянці придатків розміром до 5x4 см, еластичної консистенції, малорухомі, болючі при пальпації. У хворих 2-ї підгрупи визначалися збільшені придатки з одного боку або з обох, болючі при пальпації. За даними обстеження на TORCH-інфекції було виявлено високі титри Ig G до ВПГ-2. Пацієнтам з виявленими високими титрами Ig G до ВПГ-2 виділення та ідентифікацію проводили на культурі клітин (метод ПЛР-полімеразної ланцюгової реакції). Лікування препаратом Валавір® отримували пацієнтки з позитивною ПЛР на герпес. За результатами імунологічного дослідження крові у хворих спостерігався дефіцит ІЛ-4 у сироватці, його рівень у середньому становив 5,61 пг/мл, тоді як рівень прозапального ІЛ-2 зростав до 209,7 пг/мл. Виявлено зниження кількості Т- і В-лімфоцитів та різке підвищення ІЛ-1α, що свідчить про активацію прозапальних цитокінів унаслідок розвитку запального процесу.

Усім пацієнткам із запальними процесами було проведено лікування із застосуванням препарату Валавір® по 500 мг *per os* двічі на добу протягом 5 діб. Клінічну ефективність оцінювали на 12–13-й день після закінчення лікування. **Клінічний успіх було досягнуто в 92,3% хворих із тубооваріальними пухлинами та у 89,5% хворих із запальними процесами придатків матки.** Це проявилось повним зникненням клінічної симптоматики, нормалізацією загально-клінічних показників та позитивною динамікою результатів УЗД. Необхідно зазначити, що у хворих 1-ї підгрупи спостерігалось суттєве зменшення тубооваріальних пухлин, а під час повторного огляду пацієнток через 1 міс – повна ліквідація явищ запального процесу. При проведенні імунологічного дослідження крові після проведеного лікування виявлено, що в 2-й підгрупі спостерігалась нормалізація показників Т- і В-лімфоцитів та ІЛ-1α, ІЛ-1 на 11–12-й день, тоді як у 1-й підгрупі ці показники нормалізувались на 15–16-й день. Побічних ефектів у разі застосування препарату Валавір® у пацієнток не спостерігалось. При проведенні контрольного аналізу після лікування у всіх пацієнток було виявлено зниження титру Ig G до ВПГ-2 у 2,4 рази.

Отримані результати досліджень показали, що сироватковий рівень ІЛ-2, ІЛ-4 є додатковим критерієм у діагностиці, а також прогностичним критерієм високого ризику ускладнень. Високий рівень прозапального ІЛ-2 (цитокінів Th 1) та зниження рівня протизапальних ІЛ-4 (цитокінів Th 2) призводить до ушкодження ендотелію, яке відбувається за рахунок активного впливу цитокінів на реакції системи гемостазу, зокрема на ендотеліальні клітини судинної стінки. Це спричинює порушення проникності та функції капілярів ендотелію, у тому числі продукції тромбоксану, що призводить до стійкого судинного спазму. На цьому фоні виникає ішемія клітин та розвиток запального процесу.

Застосування препарату Валавір® у хворих із запальними процесами придатків матки виявило високу клінічну ефективність, що дало можливість скоротити терміни лікування хворих на 5 днів, нормалізувати показники імунного статусу на 12–15-й день лікування. При спостереженні за хворими протягом **6 міс після проведеного лікування** було виявлено наступні позитивні зміни в репродуктивній сфері: **з 20 хворих завагітніли 15 (75%)**, з яких у 2 вагітність перервалась самовільно в ранній ембріональний період, а в решті 13 жінок вагітність прогресує і перебігає без патологічних ознак.

ВИСНОВКИ

Отже, застосування противірусного препарату Валавір® у хворих із запальними процесами придатків матки та безплідністю виявило:

- 1) високу клінічну ефективність;**
- 2) скорочення терміну лікування хворих на 5 днів;**
- 3) нормалізацію показників імунного статусу на 12–15-й день лікування;**
- 4) відновлення репродуктивної функції.**

Тому препарат Валавір® рекомендований для широкого використання в гінекологічній практиці у хворих з антитілами до вірусу герпесу, безплідністю та хронічними запальними процесами придатків матки.

ЛІТЕРАТУРА

1. Краснопольский В.И., Буянова С.Н., Щукина Н.А. Гнойная гинекология. – М.: Медпресс, 2001.
2. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. – СПб., 2001.
3. Храмова Л.С. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – М.: Медицина, 2004. – С. 46–51.
4. Callen P.W. Ultrasonography in obstetrics and gynecology. WB Saunders company, 2000; 1078.



Насолоджуйся життям
без вірусів!

Реєстраційний номер UA/5386/01/01

Валавір® – противірусний препарат

Valaciclovir

- Діє на усі види герпесу
- Курс лікування:
 - короткий (3-5 днів)
 - зручний (1-2 рази на добу)
- Ефективний для профілактики передачі ВПГ статевим шляхом



Консервативная терапия больных с эндокринным бесплодием

А.Н. Рыбалка, Ю.К. Памфамиров, В.А. Заболотнов, Н.А. Тимофеева, Д.М. Сидоров, З.С. Румянцева, О.И. Боева

Крымский государственный медицинский университет, г. Симферополь

В статье рассматриваются группы лекарственных препаратов, применяемых для стимуляции овуляции у больных с эндокринным бесплодием, и механизм их действия.

Ключевые слова: эндокринное бесплодие, кломифен-цитрат, гонадотропины, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов, антагонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов, бигуаниды, тиазолидиндионы, ингибиторы ароматазы и синтеза пролактина.

Эндокринное бесплодие представляет собой одну из наиболее распространенных форм эндокринопатии. Эта патология обуславливает около 60–75% всех случаев женского бесплодия. Общепринятой патогенетической основой эндокринного бесплодия считается хроническая ановуляция. Полагают, что к хронической ановуляции приводит гетерогенная группа патологических процессов в гипоталамо-гипофизарно-яичниково-надпочечниковой системе. Патогенез этих патологических процессов до конца не изучен, несмотря на большое число предложенных теорий. Не оптимизирована эффективная терапия, приводящая к стойкому восстановлению репродуктивного здоровья пациентки [4, 7].

Бесспорно, большой интерес представляют больные с бесплодием, которое обусловлено синдромом поликистозных яичников, гиперпролактинемией, гипоталамо-гипофизарной недостаточностью или дисфункцией, гиперандрогенией (гипо- и гиперкортицизм, андрогенитальный синдром), а также пациентки с нарушением функции щитовидной железы (гипо- и гипертиреоз).

В последние годы произошла значительная эволюция взглядов и приоритетов в терапии больных с эндокринным бесплодием. Основные методы терапии больных с этой патологией представлены на рис. 1. Главной целью терапии является восстановление полноценной овуляции [23, 34, 36].

Добиться наступления беременности при эндокринном бесплодии можно путем индукции овуляции: применением кломифена цитрата (КЦ), гонадотропинов, агонистов (а-ГнРГ) и антагонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ант-ГнРГ), бигуанидов, тиазолидиндионов, ингибиторов ароматазы и синтеза пролактина [20, 33, 35].

Первым этапом стимуляции овуляции при эндокринном бесплодии можно рассматривать применение кломифена цит-

рата (*клостильбегит*) [23, 31]. Механизм его действия связан с блокадой эстрогенных рецепторов на уровне гипоталамуса. Благодаря этому возрастает сенсibilизация гипофиза к действию гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), прерываются сигналы отрицательной обратной связи между яичником и передней долей гипофиза. Происходит увеличение продукции фолликулостимулирующего гормона (ФСГ). Это стимулирует рост и созревание доминантного фолликула, а увеличение синтеза эстрадиола (E_2) в его гранулезных клетках является сигналом положительной обратной связи для овуляторного выброса лютеинизирующего гормона (ЛГ). Таким образом, в реализации эффекта КЦ играют роль механизмы положительной и отрицательной обратной связи.

КЦ применяется в ранней фолликулярной фазе с 5-го по 9-й или до 14-го дня менструального цикла (МЦ). Доза препарата может быть увеличена либо за счет увеличения дозы на 50 мг/цикл, либо за счет периода интервала приема с 5 до 10 дней. Максимальная доза препарата составляет 150 мг/сут в течение 5 дней. Лечение следует проводить в течение 6 циклов подряд. В случае отсутствия овуляции в первом цикле лечения доза должна быть увеличена до 100–150 мг в сутки.

Во время лечения должны проводиться: УЗИ-мониторинг с целью определения доминантного фолликула и диагностики синдрома гиперстимуляции яичников (СГЯ); овуляторный тест «SOLO»; измерение ректальной температуры, характер которой позволяет оценить функцию яичников и регулировать дозу препарата.

Эффективность лечения КЦ оценивают по наступлению овуляции, которая отмечается примерно в 75–80% случаев, беременность регистрируется значительно реже – в 45–50%. Для усиления эффекта терапия КЦ может сочетаться с применением препаратов хорионического гонадотропина человека – ХГЧ (*трегилл, профаз*). Если овуляция не происходит после нескольких циклов терапии КЦ, пациентка определяется как «кломифенрезистентная» [25, 28].

Если после терапии КЦ менструальный цикл не восстановился и беременность не наступила (отрицательный тест «УЛЬТРА™»), т.е. подтвержден факт КЦ-резистентности, отдается предпочтение назначению гонадотропных гормонов гипофиза.

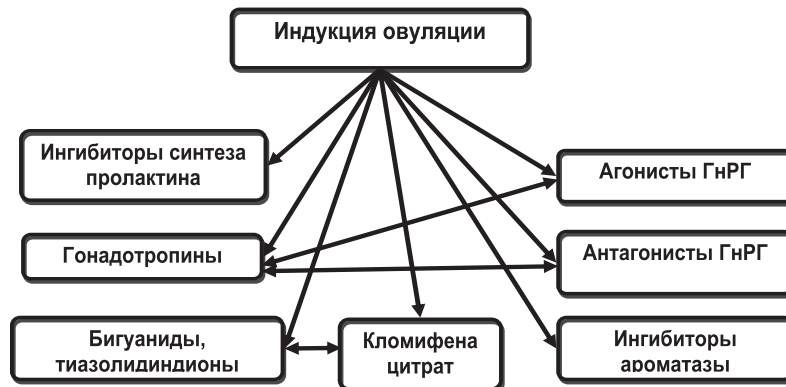


Рис. 1. Выбор методов индукции овуляции при эндокринном бесплодии

К человеческим менопаузальным гонадотропинам (чМГ), содержащим, как правило, 75:75 МЕ ФСГ и ЛГ, относятся: *пергонал*, *хумегон*, *меногон*, *менопул*; содержащим ФСГ – *метродин* (150 МЕ) или высокоочищенный ФСГ – *метродин ВЧ*. К препаратам генной инженерии (рекомбинантные человеческие гонадотропины), содержащим ФСГ (рФСГ), относятся *пурегон* (50 и 100 МЕ), *гонал-ф* (75 МЕ). Недостатком их является необходимость введения препаратов ЛГ как важного компонента развития фолликулов. К препаратам, содержащим ЛГ, относится *луверис* (75МЕ).

Ключевым моментом применения гонадотропинов является теория окна, согласно которой для инициации роста антральных фолликулов уровень ФСГ должен превысить пороговое значение, в результате чего часто происходит преждевременный выброс ЛГ [3]. Под воздействием ФСГ в клетках гранулезного слоя происходит синтез эстрогенов. При достижении фолликулом размеров 10 мм и более под воздействием как ФСГ, так и ЛГ синтез E_2 значительно увеличивается. Высокий уровень E_2 вызывает по механизму отрицательной обратной связи снижение секреции ФСГ. При снижении концентрации ФСГ все фолликулы, не достигшие размеров 10 мм, подвергаются атрезии, созревает лишь доминантный фолликул. В нем синтез эстрогенов увеличивается экспоненциально и возрастает пропорционально размеру фолликула. При достижении максимальной пороговой концентрации эстрогенов по принципу положительной обратной связи происходит овуляторный выброс ЛГ. Длительным экзогенным введением ФСГ можно предотвратить атрезию фолликулов, в связи с чем становятся возможными созревание большого числа фолликулов и суперовуляция.

К недостаткам лечения гонадотропными препаратами относятся частое возникновение мультифолликулярных овуляций, обуславливающих относительно высокий риск возникновения СГЯ и многоплодной беременности [25].

Описано несколько режимов суперовуляции как с использованием чМГ, содержащих ФСГ/ЛГ, так и только препаратов ФСГ. Для оценки овариального резерва используется определение базальной концентрации ФСГ, число базальных фолликулов на 2–3-й день МЦ и общий объем яичника по данным УЗИ. В целом уровень ФСГ можно считать маркером собственно фолликулярного резерва, довольно точно определяющим клиническую ситуацию.

Выделяют следующие клинически значимые концентрации ФСГ (на 2–3-й день МЦ):

- 3–8 МЕ/л – норма, предполагается хороший ответ на стимуляцию;
- 8–10 МЕ/л – ответ может колебаться от нормального до умеренно сниженного;
- 10–12 МЕ/л – низкий овариальный резерв, сниженный ответ на овуляцию;
- 12–17 МЕ/л – плохой ответ на стимуляцию и низкая частота наступления беременности;
- более 17 МЕ/л – очень плохой ответ на стимуляцию.

Другим практически значимым маркером фолликулярного резерва является определяемое по УЗИ на 2–3-й день МЦ число антральных фолликулов до 10 мм в диаметре:

- до 5 фолликулов – предполагается бедный ответ на стимуляцию, высокая частота отмены цикла;
- от 5 до 7 фолликулов – возможен «бедный» ответ, требуется более высокая доза ФСГ;
- 8–12 фолликулов – умеренный ответ, умеренная частота наступления беременности;
- 13–20 фолликулов – хороший ответ на небольшие дозы ФСГ, умеренный риск СГЯ;
- более 20 фолликулов – чрезмерный ответ, высокий риск СГЯ.

Лечение гонадотропинами проводится по двум схемам: традиционной и в режиме низких доз. Эффективность в плане на-

ступления овуляции и беременности при обоих методах лечения практически одинакова: частота стимуляции овуляции составляет 70–85%, а частота наступления беременности – 45–58%.

Повышающий протокол минимальных доз следует рассматривать как наиболее безопасный в отношении риска многоплодия и развития СГЯ. Гонадотропины напрямую стимулируют рост и развитие фолликулов.

Введение гонадотропинов (пурегон) начинается со 2–3-го МЦ по 50–100 МЕ/л в течение 5–6 дней. Если диаметр фолликула при введении ФСГ достигает не менее 10 мм и их число не превышает 4, а концентрация E_2 в сыворотке крови составляет не менее 60 пг/мл, то дозу ФСГ следует оставить неизменной до достижения фолликулом 18–20 мм [26].

При отсутствии стандартной динамики роста фолликула на 5–6-й день МЦ стартовую дозу ФСГ ежедневно повышают на 50 МЕ на протяжении как минимум одной недели до значительного нарастания концентрации E_2 (≥ 500 –1500 пмоль/мл) и УЗИ-признаков созревания фолликулов [10]. Если ответ не регистрируется, дозу повышают.

Низкодозированные и супернизкодозированные повышающие протоколы введения гонадотропинов заключаются во внутримышечном или подкожном введении препарата ФСГ (метродин в дозе 37,5–75 МЕ/сут) на протяжении 10–14 дней. Преимуществом введения гонадотропинов в режиме низких доз является снижение в 1,5–2 раза частоты возникновения СГЯ [32].

Понижающий высокодозовый протокол обеспечивает достижение результата у пациенток с прогнозируемым сниженным овариальным резервом и слабой вероятностью адекватной эффективности низких доз стимуляции (50–100 МЕ). Инициацию развития фолликулов начинают с введения ежедневно в течение 3–4 дней 150–225 МЕ гонадотропинов. После достижения доминантным фолликулом размеров 9–10 мм дозу снижают до 75 МЕ в день для поддержания развития фолликула. Понижающий протокол рекомендуется пациенткам, имеющим два и более из ниже перечисленных критериев: возраст старше 35 лет; уровень ФСГ более 12 МЕ/л на 2–3-й день МЦ; необходимость в увеличении дозы до 150 МЕ и выше при предыдущей индукции овуляции; общий объем яичников менее 8 см³; общее количество фолликулов диаметром до 10 мм менее 5 в обоих яичниках на 2–3-й день МЦ.

При достижении фолликулами размеров 18–20 мм овуляция обеспечивается введением так называемых, триггеров овуляции – овуляторной дозы хорионического гонадотропина (профази, прегнил, хорагон, овитрель) в дозе 10 000 ЕД или рекомбинантного ЛГ (луверис 15–30 ЕД). Необходимыми условиями для введения триггеров овуляции являются: достижение преовуляторным фолликулом размеров 18–22 мм в диаметре; уровень E_2 достигает 1000–1500 пмоль/мл; размеры М-эхо не менее 8 мм, структура эндометрия – трехслойная. Через 36–42 ч после введения препарата рекомендуется искусственная инсеминация или половой контакт, поскольку через 42–44 ч после инъекции произойдет овуляция.

Препараты с содержанием только ФСГ обеспечивают наступление овуляции и беременности с более высокой вероятностью, чем препараты ФСГ/ЛГ. Ряд исследователей продемонстрировали преимущество применения рекомбинантного ФСГ перед мочевыми, однако другими авторами при сравнении применения рекомбинантного ФСГ и мФСГ показана их практически полная идентичность как по результативности, так и по частоте развития осложнений [13, 35].

Все большее клиническое применение при эндокринном бесплодии находят а-ГнРГ (*бусерелин*, *диферелин*, *золадекс*) [7, 8] Для повышения эффективности стимуляции овуляции и исключения преждевременного выброса ЛГ показана предварительная подготовка путем десенситизации гипоталамо-гипофизарной системы с использованием а-ГнРГ [3].

Механизм действия а-ГнРГ заключается в том, что после связывания а-ГнРГ с гипофизарными рецепторами происходит интенсивное высвобождение гормонов гипофиза (ЛГ и ФСГ), а затем и эстрогенов яичника. Этот процесс кратковременный и называется фазой активации («flare-up»-эффект). Воздействие а-ГнРГ на гипофиз в течение нескольких дней приводит к истощению рецепторного аппарата, утрате чувствительности гонадотропных клеток. Наступает фаза десенситизации, характеризующаяся уменьшением секреции ЛГ, а также ЛГ-зависимого синтеза андрогенов в тека-клетках яичников и E_2 [14]. Падение концентрации E_2 ниже менопаузального уровня (менее 100 пмоль/л) происходит в течение 1–3 нед. Это создает физиологические условия для последующей индукции овуляции. Связывание а-ГнРГ-рецепторов происходит в течение 24 ч после введения препарата. В первые 4 ч после первой инъекции препарата наблюдается повышение концентрации гонадотропинов и E_2 в плазме крови. Десенситизация гипофиза начинается к концу первых суток, а полная его блокада достигается к концу 2-й недели введения препарата. Превосходство совместной а-ГнРГ-терапии над чисто гонадотропиновой в настоящее время подтверждено мета-анализом результатов, полученных при различных режимах введения. А-ГнРГ отводится роль так называемой обратимой лекарственной гипофизэктомии, или медикаментозной кастрации («down-регуляция») [13].

Препараты а-ГнРГ применяются как в короткодействующей форме (daily-форме): диферелин 0,1 мг, бусерелин 150 мкг; так и депо-форме: бусерелин-депо, декапептил-депо 3,75 мг, диферелин 3,75 мг и 11,25 мг. Бусерелин выпускается и в виде интраназальной (спрей) формы. Интраназальная форма (спрей) применяется в виде 0,2% раствора по 1 впрыскиванию в каждый носовой ход 3–4 раза в сутки (ежедневная доза составляет 900–1200 мкг). Параллельно проводится мониторинг процессов десенситизации гипофиза: ежедневное определение в плазме крови уровня ЛГ и E_2 до момента снижения на 20–30% от исходного (желательно до концентрации E_2 ниже 100–90 пмоль/л – ниже 1,2 МЕ/л), толщина эндометрия не более 4 мм, отсутствуют или значительно уменьшены кисты в яичниках.

Использование а-ГнРГ может быть различным [9, 12]. При длинном протоколе введение а-ГнРГ (диферелин 0,1 мг) начинают в раннюю фолликулярную фазу или с середины лютеиновой фазы МЦ, т.е. примерно с 21-го дня МЦ, предшествующего овуляции, и продолжают до момента введения овуляторной дозы ХГЧ. Депо-форму в дозе 3,75 мг вводят однократно каждые 4 нед, что обеспечивает постепенное непрерывное поступление в организм необходимой концентрации препарата [2].

Введение гонадотропинов (ФСГ) начинают через 14 дней и продолжают до достижения уровня E_2 до 1000 пмоль/мл или до размеров фолликулов 18–20 мм. В этот момент введение гонадотропинов прекращают и назначают овуляторную дозу ХГЧ. Во всех протоколах с применением а-ГнРГ ввиду блокады гипофиза необходимо проводить поддержку второй фазы МЦ либо препаратами прогестерона, дидрогестероном, утрожестаном, либо кратным введением 500–1500 ЕД ХГЧ через 2–3 дня.

При коротком протоколе введение а-ГнРГ (диферелин 0,1 мг) начинают с 1–2-го дня МЦ, а гонадотропинов (ФСГ) – с 3-го дня МЦ, при этом появление «flare up»-эффекта совпадает по времени с началом стимуляции гонадотропинами [10].

Третьим вариантом применения а-ГнРГ (диферелин 0,1 мг) является ультракороткий протокол: а-ГнРГ вводят только первые 3–4 дня МЦ, а затем отменяют.

При сравнительных исследованиях методов введения а-ГнРГ рядом авторов была отмечена более высокая эффективность наступления беременностей при длинном протоколе [9, 12].

Внедрение ант-ГнРГ способствует улучшению протоколов стимуляции яичников: *ганереликс*, (оргалютран, NV Органон, Нидерланды), *цетрореликс* (цетротид, Аста – Медика, Герма-

ния) [12, 15]. Значительным преимуществом препаратов послужило свойство немедленного подавления выработки гонадотропинов гипофизом. Ант-ГнРГ конкурентно блокируют рецепторы ГнРГ в гипофизе, не влияя на их количество, прочно связываются с рецептором, не вызывая его изначальной или последующей активации, т.е. отсутствует стимулирующий эффект («flare up»). Степень подавления гонадотропной функции напрямую зависит от дозы ант-ГнРГ, последующая отмена приводит к быстрому и прогнозируемому восстановлению функции гонадотрофов гипофиза (после отмены ганереликса в течение 2 сут). Отмечена более высокая эффективность по сравнению с а-ГнРГ подавления «паразитарного» пика ЛГ. Циклы с использованием ант-ГнРГ характеризуются значительно меньшей потребностью в экзогенном ФСГ для стимуляции ввиду отсутствия подавления эндогенного ФСГ до момента введения препаратов и меньшей продолжительностью протоколов [9, 21].

Частота наступления беременностей при использовании ант-ГнРГ составляет приблизительно 30%. Введение препаратов необходимо всего лишь за несколько дней до предполагаемого «паразитарного» пика ЛГ.

Возможны два варианта введения ант-ГнРГ: 1) ежедневно по 0,25 мг подкожно с 5–6-го дня стимуляции до момента, пока фолликулы не достигнут необходимой величины и назначения ХГЧ; 2) однократно подкожно 3 мг на 7–8-й день стимуляции, как правило, до достижения лидирующим фолликулом размера более 16–18 мм в диаметре. Необходимо строго контролировать режим введения препарата из-за скорости выведения и восстановления функции гипофиза. Время между инъекциями не должно превышать 30 ч.

Учитывая патогенетическую роль инсулинорезистентности (ИР) и гиперинсулинемии (ГИ) в развитии эндокринного бесплодия при метаболическом синдроме, можно рассматривать сенситайзеры (бигуаниды и тиазолидиндионы) как препараты группы выбора при лечении метаболических, гормональных нарушений у больных с эндокринной патологией и у тучных КЦ-резистентных женщин [19].

Накоплен опыт успешного применения оральных бигуанидов (*метформин*, *сиофор*) для лечения больных с эндокринной формой бесплодия [3, 24].

Основной механизм действия этой группы лекарственных средств заключается в ингибировании глюконеогенеза в печени, повышении чувствительности периферических рецепторов к инсулину. Параллельно с этим усиливаются эффекты инсулина на транскрипцию, трансляцию и синтез фосфатидилинозитол-3-киназы, ответственной за транслокацию переносчиков глюкозы к плазматической мембране, что приводит к увеличению поглощения глюкозы печеночными, мышечными и жировыми клетками. Они оказывают так же положительное влияние на липидный профиль и вызывают снижение концентрации атерогенных фракций липопротеинов высокой и низкой плотности (ЛПНП, ЛПОНП) [18].

Коррекция ГИ сопровождается нормализацией массы тела за счет уменьшения жировой ткани. Помимо этого, препарат снижает скорость абсорбции глюкозы в тонкой кишке и подавляет аппетит. Эти препараты не только повышают чувствительность к инсулину, но и действуют на β -клетки поджелудочной железы, устраняют дефекты секреции инсулина [11]. Снижение уровня инсулина в крови с сопутствующим улучшением инсулинорезистентности сопровождается снижением активности яичникового фермента Р450с17а. Метформин воздействует на ключевые ферменты андрогенного стероидогенеза – 17- α -гидроксилазу и 17,20-лиазу [29, 30]. Повышается уровень стероидсвязывающего глобулина (ССГ) посредством ингибирующего влияния на иммунореактивный инсулин (ИРИ), на его синтез в печени [27]. Возможно, этим комбинированным действием объясняется нормализация толерантности к глюкозе. Наряду с коррекцией метаболических нарушений бигуаниды положительно

вливают на функцию гипофизарно-яичниковой системы, хотя данные литературы по этому вопросу имеют противоречивый характер. Так, ряд исследователей продемонстрировали снижение содержания ЛГ в сыворотке крови на фоне терапии сиазофеном. Однако другие авторы не обнаружили изменений уровня ЛГ. Общим итогом терапии метформинном является умеренное снижение уровня тестостерона. Это относится к женщинам как с ожирением, так и без избыточной массы тела [24]. У 60% женщин назначение метформина приводит к нормализации МЦ, овуляции и фертильности [36].

С целью сведения к минимуму возникновения побочных эффектов метформина следует назначать с малых доз, принимать во время еды, постепенно увеличивая дозу. Оптимальная доза составляет 2000 мг/сут, продолжительность лечения – 6 мес. Метформин нельзя назначать женщинам с патологией почек, с нарушением функции печени, с тяжелой сердечно-сосудистой недостаточностью, анемией, во время беременности, в случае предстоящего введения рентгенконтрастных препаратов. Основным нежелательным эффектом, возникающим у 10–25% женщин, являются желудочно-кишечные расстройства – тошнота, диарея, редко – кетоацидоз.

В конце 90-х годов для лечения появилась принципиально новая группа антидиабетических препаратов [17, 36] – производных тиазолидинионов (ТЗД): **троглитазон, розиглитазон** (авандья). Соединяясь со специфическими ядерными рецепторами PPAR γ (рецепторы, активируемые пролифератором пероксисом γ), ТЗД способны индуцировать экспрессию генов, кодирующих синтез белков, которые регулируют транспорт глюкозы в клетку и метаболизм липидов, что приводит к снижению ИР, ГИ и тестостерона [16, 22]. Это также ассоциируется со снижением уровня сывороточного ЛГ. Эти рецепторы располагаются преимущественно в ядрах клеток жировой и мышечной ткани. Данный эффект можно объяснить с позиции уменьшения стимулирующего влияния ИРИ на ферментативную активность клеток яичников, в частности на цитохром P450c17 α и, соответственно, на секрецию андрогенов [11]. Инсулиносенсибилизирующие препараты значительно улучшают показатели жирового обмена, эффективно восстанавливают овуляторную функцию (50–57%), повышают уровень ЛПВП и снижают концентрацию атерогенных липидов (ЛПНП и ЛПОНП). Учитывая приведенные данные, можно рассматривать бигуаниды и тиазолидинионы как препараты группы выбора при лечении метаболических и гормональных нарушений у женщин с эндокринным бесплодием [1].

В течение последних лет сообщалось об успешном применении ингибиторов ароматазы (ИА) в целях индукции овуляции [34]. Ароматаза является митохондриальным цитохромом P450, гемопrotein-содержащим ферментным комплексом (продукт гена CYP19), который катализирует ограничивающую реакцию, повышая продукцию эстрогена и эстрадиола посредством конверсии андростендиона и тестостерона. Таким образом, повышение продукции эстрогенов, индуцированное ароматазой, обеспечивает снижение выброса ФСГ гипофизом. На локальном уровне попадание в яичниковый кровоток ИА приводит к транзиторной гиперандрогении и стимулирует генную экспрессию рецепторов ФСГ. В подтверждение этого применение ингибиторов ароматазы обуславливало уменьшение числа ампул ФСГ, требуемых для индукции овуляции, и снижало риск развития СГЯ без оказания негативных антиэстрогенных эффектов на эндометрий в группах как с нормальным, так и с плохим ответом на прием ФСГ.

На центральном уровне ИА действуют за счет уменьшения сывороточных уровней эстрогенов, вызывая, таким образом, положительную обратную связь на гипофизарном уровне и выброс гонадотропинов, индуцирующих фолликулярный рост. Предполагается, что фолликулярный рост и созревание ооцита в ходе применения ИА являются следствием повышения внут-

рифолликулярного уровня андрогенов, усиливающего эффекты ФСГ, и индукции высоких внутрифолликулярных концентраций IGF-1 (инсулиноподобный фактор роста), синергизирующего с ФСГ. ИА полностью всасываются при пероральном применении и попадают в кровоток. Период полувыведения – около 45 ч (диапазон от 30 до 60 ч). Они инактивируются главным образом печенью. Побочные эффекты в основном проявляются желудочно-кишечными нарушениями, хотя из-за них редко ограничивали терапию ИА. Другие неблагоприятные эффекты ИА проявляются астенией, приливами, головной болью и болью в пояснице.

Сегодня антиароматазные агенты третьего поколения представлены двумя нестероидными препаратами – **анастрозолом** (Arimidex® 1мг/сут) и **летрозолом** (Femara® 2,5 мг/сут) и одним стероидным агентом – **эксземестаном**.

Летрозол в целях индукции овуляции обычно назначают в 2 режимах: 1) по 2,5 или 5 мг/сут на 3–7-й дни МЦ; 2) однократно в дозе 20 мг на 3-й день МЦ. При обоих режимах лечение приводит к подавлению яичниковой продукции E₂ (подавление E₂ достигает максимума между 5–7-м днем МЦ) и уменьшению отрицательной эстрогенной обратной связи в гипофизе и медиобазальной области гипоталамуса. Повышенная продукция ФСГ передней долей гипофиза приводит к индукции множественного роста фолликулов. В поздней фолликулиновой фазе эффект ИА снижен, а увеличение продукции E₂ происходит в результате фолликулярного роста. Поскольку ИА не затрагивают эстрогенные рецепторы на центральном уровне, увеличенные концентрации E₂ приводят к нормальному эффекту отрицательной обратной связи на секрецию ФСГ. В результате меньшее число фолликулов достигает размеров доминантного, а основная часть отобранных фолликулов подвергается атрезии, что в большинстве случаев приводит к монофолликулярной овуляции.

Частота наступления беременности колеблется от 9,1 до 44%. Подобная разноречивость полученных результатов свидетельствует об определенной неоднородности включаемых в исследование пациенток с эндокринным бесплодием.

Частота эндокринного бесплодия при гиперпролактинемии составляет в среднем 24,2% и колеблется от 12 до 47%. Гиперпролактинемия – состояние, характеризующееся повышенным содержанием пролактина (ПРЛ). Патологическая гиперпролактинемия, согласно материалам группы экспертов ВОЗ, наблюдается при таких состояниях: опухоли гипофиза – краниофарингеома, синдром Чиари–Фроммеля, Аргонза дель Кастильо и Форбе–Олбрайта, пролактиномы, «пустое турецкое седло»; различные эндокринные заболевания – гипотиреоз, болезнь Кушинга, синдром поликистозных яичников, акромегалия; при применении некоторых лекарственных препаратов – нейролептиков, антидепрессантов, антигипертензивных средств, высоких доз эстрогенов и др.

На долю патологической гиперпролактинемии приходится 55–60% всех случаев заболевания. У 32% больных гиперпролактинемия имеет функциональный характер. Дифференциальный диагноз различных видов гиперпролактинемии основан на данных уровня ПРЛ, компьютерной и магнитно-резонансной томографии головного мозга, исследования глазного дна и полей зрения на белые и цветные метки, функциональных диагностических проб (тиролиберин, метаклопрамид). Гормональный скрининг наряду с определением уровня ПРЛ включает оценку уровня ТТГ, Т₄ гонадотропных гормонов. В группу патологической гиперпролактинемии входят больные с изменениями со стороны турецкого седла, уровнем ПРЛ от 2500 до 10000 мМЕ/л и более, зрительными нарушениями (битемпоральная геманопсия). Консультация нейрохирурга необходима всем пациенткам с макро- или микропролактинемией с целью определения показаний к оперативному лечению. Для больных с бесплодием и функциональной гиперпролактинемией



Рис. 2. Ингибиторы и стимуляторы секреции пролактина

ей характерны повышение уровня ПРЛ не более 2500 мМЕ/л, отсутствие рентгенологических данных о патологии со стороны турецкого седла [4, 6].

Наиболее частыми клиническими проявлениями гиперпролактинемии являются: нарушение МЦ по типу олигоменореи, первичной или вторичной аменореи на фоне хронической ановуляции и гиперэстрогемии; галакторея различной степени; бесплодие.

Лечение бесплодия при гиперпролактинемии дифференцированное в зависимости от формы заболевания. Медикаментозное лечение базируется на применении агонистов дофамина (ДА) и является альтернативой к хирургическому и лучевому методам терапии. Основным пролактинингибирующим фактором является ДА, который секретируется в тубероинфундибулярной ДА-системе аркуатных ядер. К пролактин-рилизинговым факторам относятся также тиреолиберин и вазоактивный интестинальный пептид (рис. 2) [5].

Назначение лекарственных препаратов возможно при всех видах гиперпролактинемии, за исключением клинических ситуаций, требующих экстренного хирургического или лучевого вмешательства. В основе действия препаратов лежит их способность стимулировать рецепторы ДА и снижать уровень ПРЛ.

К препаратам, ингибирующим синтез ПРЛ, относятся: **бромкриптин, парлодел, достинекс, норприлак, абергин**.

Бромкриптин (парлодел) и его аналоги подавляют секрецию ПРЛ посредством стимуляции рецепторов ДА, не влияя на нормальные уровни других гипофизарных гормонов. С целью снижения побочных реакций прием парлодела начинают с 1/4 таблетки в сутки, увеличивая дозу постепенно в течение 5–10 дней до 1 таблетки. В первом цикле лечения парлодел применяют в течение 28–30 дней в дозе 2,5–5 мг в сутки во время еды. Контроль за эффективностью лечения включает определение уровня ПРЛ на 6–8-й день МЦ и показателей тестов функциональной диагностики (базальная температура).

В случае отсутствия эффекта после первого курса лечения (отрицательный овуляторный тест «SOLO», монофазная базальная температура, что свидетельствует о повышенном уровне ПРЛ) суточную дозу парлодела следует увеличить на 2,5 мг и продолжить в течение 28–30 дней. При дальнейшем отсутствии эффекта от проводимой терапии дозу парлодела в каждом последующем курсе увеличивают на 2,5 мг. Однако максимальная доза не должна превышать 10 мг в сутки при лечении в течение 6–8 мес. После появления первого овуляторного МЦ лечение парлоделом следует проводить в той же дозе. У пациенток с функциональной гиперпролактинемией суточная доза парлодела, как правило, не превышает 5 мг (1–2 таблетки), а продолжительность лечения – 6 мес. При микропролактиномах суточная

доза препарата составляет 5–10 мг (2–4 таблетки), продолжительность лечения – не менее 12 мес, при макропролактиномах – соответственно 10–12,5 мг (4–5 таблеток), продолжительность – 18–24 мес [33].

Норприлак – длительно действующий препарат, дофаминомиметик, оказывающий подавляющее действие на ПРЛ, но не влияющий на уровень других гормонов гипофиза. Доза препарата подбирается индивидуально при начальной дозе 0,025 мг 1 раз в сутки в течение 3 дней. Норприлак оказывает положительный эффект у 50% больных, резистентных к терапии парлоделом.

Достинекс (каберголин) – допаминергическое эрголиновое производное, обладающее выраженным и длительным ПРЛ-снижающим эффектом. Препарат ингибирует секрецию ПРЛ путем прямой стимуляции допаминовых (D₂)-рецепторов лактотрофных клеток гипофиза. При приеме более высоких доз достинекс обладает центральным допаминергическим эффектом вследствие стимуляции D₂-рецепторов. Достинекс не влияет на уровни других гипофизарных гормонов. Начинать прием следует с более низких доз – 0,25 мг (1/2 таблетки) или 0,5 мг (1 таблетка) в неделю и в зависимости от терапевтического эффекта и переносимости повышать недельную дозу постепенно – на 0,5 мг с месячным интервалом. Обычно терапевтическая доза составляет 1 мг/нед, но может колебаться от 0,25 до 2 мг/нед. Для лечения пациентов с гиперпролактинемией использовали дозы до 4,5 мг/нед. Достинекс следует принимать во время еды.

Дозу 1 мг в неделю и выше следует принимать в 2 приема (или чаще) в зависимости от переносимости. После того как будет подобран эффективный режим дозирования, желательно регулярно (1 раз в месяц) определять уровень ПРЛ в сыворотке крови. Нормализация уровня ПРЛ обычно наблюдается в течение 2–4 нед лечения. За счет снижения содержания ПРЛ восстанавливаются пульсирующая секреция гонадотропинов и высвобождение ЛГ в середине МЦ, устраняются ановуляторные циклы и повышается концентрация эстрогенов, редуцируется выраженность гипоестрогенных симптомов.

Побочные эффекты: при лечении гиперпролактинемии наиболее часто отмечаются тошнота, рвота, абдоминальная боль, запор, снижение АД, головная боль, резкая общая слабость, потливость, сонливость, психомоторное возбуждение, судороги в икроножных мышцах, психоз, галлюцинации. В случае развития выраженных или непрекращающихся побочных эффектов необходимо временное снижение дозы, применение антагонистов дофамина, промывание желудка.

Противопоказаниями к применению каберголина являются: гиперчувствительность к производным алкалоидов спорыньи, беременность, период лактации, послеродовой психоз.

Учитывая, что эффект Достинекса реализуется путем прямой стимуляции D₂-рецепторов, не рекомендуется одновременное назначение антагонистов дофамина (фенотиазинов, бутирофенонов, тиоксантенов, метоклопрамида), поскольку это может уменьшить клиническую эффективность достинекса.

Частота наступления беременности после приема ингибиторов синтеза ПРЛ составляет 60–85%. Максимальное количество беременностей у 85–90% больных наступает в первые 9–10 мес лечения. При наступлении беременности женщина подлежит постоянному динамическому наблюдению у акушера-гинеколога, исследованию глазного дна и полей зрения 1 раз в месяц. В случае появления постоянной головной боли или изменения полей зрения показана консультация нейрохирурга [20].

Таким образом, несмотря на значительную результативность выше описанных методов коррекции нарушения функции яичников, проблему лечения больных с эндокринным бесплодием до настоящего времени нельзя считать окончательно решенной. Широко используемые методы лечения носят в основном симптоматический характер и дают, как правило, вре-

менный эффект. Не оптимизирована патогенетически обоснованная терапия, приводящая к стойкому восстановлению менструальной и генеративной функций, уменьшению рецидивов заболевания.

Консервативна терапія хворих з ендокринним безпліддям.

А.М. Рибалка, Ю.К. Памфаміров, В.О. Заболотнов, Н.О. Тимофеева, Д.М. Сидоров, З.С. Румянцева, О.І. Боева

У статті розглянуто групи лікарських засобів для стимуляції овуляції у хворих з ендокринною безплідністю та механізм їх дії.

Ключові слова: ендокринна безплідність, кломіфен-цитрат, гонадотропіни, агоністи гонадотропін-релізінг-гормонів, антагоністи гонадотропін-релізінг гормонів, бігуаніди, тiazолідиніони, інгібітори ароматази та синтезу пролактину.

Conservative treatment of patients with endocrine sterility

A.N. Rybalka, Y.K. Pamfamirov, V.A. Zabolotnov, N.A. Timofeeva, D.M. Sidorov, Z.S. Rummyantseva, O.I. Boeva

Some groups of remedies applying for stimulation of ovulation in patients with endocrine sterility and mechanism of their action are considered in this article.

Key words: endocrine sterility, clomiphene citrate, gonadotropins, gonadotrophin-releasing-hormone antagonists, gonadotrophin-releasing-hormone agonists, biguanides, thiazolidinediones, aromatase inhibitors and prolactin inhibitor.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жук С.И., Марциновская В.В. Коррекция инсулинорезистентности при СПКЯ // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – № 4.
2. Калинина Е.А. Особенности развития синдрома гиперстимуляции яичников у пациенток с синдромом поликистозных яичников в программе экстракорпорального оплодотворения // Акуш. и гинек. – 2002. – № 2. – С. 28–32.
3. Карпова Е.А. Применение метформина при СПКЯ. // Трудный пациент. – 2006. – № 9. – С. 45–55.
4. Корнеева И.Е. Клиника, диагностика и лечение бесплодия у женщин с функциональной гиперпролактинемией: Автореф. ... канд. мед. наук, 1994.
5. Овсянникова Т.В. Эндокринное бесплодие у женщин при гиперпролактинемии // Гинекология. – 2004. Т. 6, № 6.
6. Памфаміров Ю.К. Гиперпролактинемия – фактор женского бесплодия. // Вопросы охраны материнства и детства. – 1986. – № 12. – С. 40–43.
7. Применение бусерелина в лечении бесплодия у пациенток с СПКЯ / Назаренко Т.А., Перминова С.Г., Дуринян Э.Р. и др. // Журнал рос. общества акуш.-гинек. – 2005. – № 2. – С. 3–5.
8. Сметник В.П. Самойлова Т.Е., Кузьмичев Л.Н., Акинфиева Н.В. Применение бусерелина –депо – агониста гонадотропін-релізінг гормонів в гинекологии: Пособие для врачей. – М., 2004. – 16 с.
9. Сравнение протоколов стимуляции суперовуляции рекомбинантным ФСГ с агонистами и антагонистами ГнРГ у пациенток с СПКЯ в зависимости от исходного состояния яичников / Кабанова Д.И., Краснопольская К.В., Калугина А.С. и др. // Проблемы репродукции. – 2004. – № 3. – С. 34–41.
10. Чечурова Т.Н. Назаренко Т.А., Дуринян Э.Р., Джабраилова Д.М. Применение агониста релізінг-гормонів гонадотропінів для подготовки к программе индукции овуляции у пациенток с синдромом поликистозных яичников // Акуш. и гинек. – 2002. – № 2. – С. 25–28.
11. Ahren B. et al. Improved meal-related beta-cell function and insulin sensitivity by the dipeptidyl – IV inhibitor vildagliptin in metformin – treated patients with ype 2 diabets over 1 year // Diabets Care. – 2005. – Vol. 28, № 8. – P. 1936–1940.
12. Albano C., Felberbaum R.E., Smitz J. et al. Ovarian stimulation with HMG: results of a prospective randomized phase III European study comparing the luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH)-antagonist cetorelix and the LHRH-agonist buserelin. European Cetorelix Study Group. // Hum Reprod. – 2000. – Mar. – V. 15 (3). – P. 526–531.
13. Bayran N., van Wely M., van der Veen F. Pulsatile gonadotrophin releasing hormone for ovulation induction in subfertility associated with polycystic ovary syndrome // Cochrane Database Syst. Rev. – 2004. – V. 1. – CD 000412.
14. Beckers N., Laven J.,

15. Eijkemans M., Fauser B. // 1bid. – 2000. – Vol. 15, N 1. – P. 43–49.
16. Borm G., Mannaerts B. Treatment with the gonadotrophin-releasing hormone antagonist ganirelix in women undergoing ovarian stimulation with recombinant follicle stimulating hormone is effective, save and convenient: results of a controlled, randomized, multicentre trial. The European Orgalutran Study Group. // Hum Reprod. – 2000. Jul. – V. 15 (7). – P. 1490–1498.
17. Brettenthel N.S. and at. Effect of the insulin sensitizer pioglitazone on insulin resistens, hyperandrogenism and ovulatory dysfunction in women with polycystic ovary syndrome // Clin. Endocrinol. Metabol. – 2004. – Vol. 89, № 8. – P. 3835–3840.
18. Cataldo N.A. Metabolic and ovarian effects of rosiglitazone treatment for 12 weeks in insulin-resistant women with polycystic ovary syndrome // Hum. Reprod. – 2006. – Vol. 21, № 1. – P. 109, 420.
19. Ciaraldi T.P. et al. Regulation of glucose transport and insulin signaling by troglitazone or metformin in adipose tissue of type 2 diabetic subjects // Diabetes. – 2002. – Vol. 51, № 1. – P. 30–36.
20. Chu N.V. et al. Differential effects of metformin and troglitazone on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes // Diab. Care. – 2002. – V. 2593. – P. 542–549.
21. Dragojevič-Diris S, Stanimirovič B. Hyperprolactinaemia problem in Infertile Patient // Gynecol Endocrinol. – 1998. – V. 12 (Suppl. 2). – FS91.
22. Fatemi H. и соавт., Бельгия. Поддержка лютеиновой фазы прогестероном и комбинацией эстрадиол+прогестерон в протоколах стимуляции овуляции рФСГ на фоне использования антагонистов ГнРГ // Проблемы репродукции. – 2007. – № 3. – Fertility and sterility. – 2007. – V. 87. – P. 3.
23. Games H.M. et al. Endocrine-metabolic effects of the treatment with pioglitazone in obese patients with polycystic ovary syndrome // Gynecol. Endocrinol. – 2005. – Vol. 21, № 6. – P. 317–323.
24. Ghazeeri G. et al. Effect of rosiglitazone on spontaneous and clomiphene citrate-induced ovulation in polycystic ovary syndrome. // Fertil. a\nd steril. – 2003. – Vol 79, № 3. –P. 562–566.
25. Hasan J.A., Memon G.U.. Impact of metformin therapy in patients with polycystic ovary syndrome // Coll Physicians Surg Pak. – 2005. – Vol. 15, № 11. – P. 712–715.
26. Hughes E., Collins J., Vandekerckhove P. Gonadotrophin-releasing hormone analogue as an adjunct to gonadotrophin therapy for clomifene-resistant polycystic ovarian syndrome (Cochrane Review). In the Cochrane Library, Issue 1. Oxford Update Software, 2003.
27. Kolibianakis E.M, Papanikolaou E.G, Camus M. Effect of oral contraceptive pill pretreatment on ongoing pregnancy rates in patients stimulated with GnRH antagonists and recombinant FSH for IVF. A randomized controlled trial. // Hum.Reprod. – 2006. – V. 21 (2). – P. 352–357.
28. Maciel G.A. et al. Nonobese women with polycystic ovary syndrome respond better than obese women to treatment with metformin // Fertil. Steril. – 2004. – Vol. 81, № 2. – P. 355–360.
29. Malkawi H.Y., Qublan H.S., Hamaideh A.H. Medical vs. surgical treatment for clomiphene citrate-resistant women with PCOS // Amer.J. Obstet. Gynec. – 2003. – V. 23 (3). – P. 289–293.
30. Marca A. et al. Metformin treatment reduces ovarian citochrome P450c176 response to human chorionic gonadotropin in women with insulin resistance-related polycystic ovary syndrome. // Hum. Reprod. – 2000. – Vol. 15, № 1. – P. 21–23.
31. Morin-Papunen et al. Endocrine and metabolic effects of metformin versus ethinyl estradiol-cyproterone acetate in obese women with polycystic ovarian syndrome // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2000. – V. 85. – P. 3161.
32. Nestler J.E., Jakubowicz D.J., Evans W.S. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene-induced ovulation in the PCOS // N. Engl. J. Med. – 1998. – V. 338 (26). – P. 1876–1880.
33. Nugeni D., Vandekerckhove P., Hughes E. Gonadotropin therapy for ovulation incuction in subfertility associated with PCOS // Cochrane Database Syst. Rev. – 2000. – V. (4). – CD 000410.
34. Parsanezhad M.E., Alborzi S., Namavar Jahromi B. A prospective, double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial of bromocriptin in clomiphene-resistant patients with polycystic ovary syndrome and normal prolactin level. // Int. J. fertile Womens Med. – 2002 Nov-Dec. – V. 47 (6). – P. 272–277.
35. Stephanie A. Fisher и соавт. Рандомизированное двойное слепое сравнение влияния кломіфен цитрата и ингибитора ароматазы летрозолола на овуляцию у здоровых женщин // Проблемы репродукции. – 2003. – № 1 (перевод зарубежного журнала «Fertility and sterility. – 2002. – № 8).
36. Wely M., Bayram N., Veen I., Recombinant FSH in alternative doses or versus urinary gonadotropins for ovulation induction in subfertility associated with PCOS: a systematic review based on a Cochrane review // Hum. Reprod. – 2003. – V. 18 (6). – P. 1143–1149.
37. Yilmaz M. et al. The effects of rosiglitazone and metformine on insulin resistance and serum androgen levels in obese and lean patients with polycystic ovarian syndrome. // J. Endocrinol. Invest. – 2005. – Vol. 28. – Ksil. – P. 1003–1008.

Цитологічна діагностика злоякісних новоутворень щитоподібної залози в житомирському обласному медичному консультативно-діагностичному центрі

О.К. Толстанов, В.Ф. Дімова, С.П. Куйдан, Н.В. Тимчук, Н.Є. Маслюк

Управління охорони здоров'я Житомирської облдержадміністрації,
Житомирський обласний медичний консультативно-діагностичний центр

У статті проведено порівняльний аналіз діагностичної цінності цитологічного та патогістологічного дослідження щитоподібної залози.

Установлено, що тонкогілкова біопсія з наступним цитологічним дослідженням біоптатів є ефективним методом проведення диференціальної діагностики новоутворень щитоподібної залози.

Ключові слова: щитоподібна залоза, диференціальна діагностика новоутворень.

Після Чорнобильської катастрофи спостерігається різке зростання захворюваності на рак щитоподібної залози. Найпоширеніші його форми – папілярна та фолікулярна – після тиреоїдектомії добре піддаються лікуванню радіоактивним йодом, що дозволяє досягти високих результатів щодо виживання порівняно з карциномами іншої локалізації: 20-річний період виживання спостерігається щонайменше у 95% хворих на папілярний рак та у 83% – на фолікулярний (за умови відсутності екстратиреоїдної інвазії та метастазів у лімфовузлах на початок лікування) [1, 3].

На сьогоднішній день на доопераційному етапі методом вибору діагностики раку щитоподібної залози вважається цитологічна діагностика, яка базується на проведенні тонкогілкової аспіраційно-пункційної біопсії (ТАПБ) під контролем ультразвукографії з наступним цитологічним дослідженням пунктату [1, 4, 5].

Саме таке поєднання методів діагностики дозволяє отримати адекватний матеріал навіть з невеликих за розміром вузлів (0,7–1 см) та з різних ділянок новоутворення. Часто такий підхід має вирішальне значення для встановлення правильного діагнозу й дає можливість досліджувати пухлину на початкових етапах її розвитку.

За даної ситуації є необхідністю у широкому впровадженні цитологічних досліджень із метою ранньої діагностики злоякісних новоутворень щитоподібної залози.

Мета дослідження – проаналізувати результати цитологічного дослідження щитоподібної залози при проведенні тонкогілкової аспіраційно-пункційної біопсії під контролем ультразвукографії та співставити їх з даними післяопераційного патогістологічного дослідження новоутворень щитоподібної залози.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

За період 2004–2008 рр. у Житомирському обласному медичному консультативно-діагностичному центрі проведено 4677 ТАПБ з цитологічним дослідженням пунктатів щитоподібної залози. ТАПБ виконували без анестезії з дотриманням правил асептики та антисептики під постійним УЗ-контролем інтраопераційним датчиком 7,5 Мгц на апараті «Аloka-630» методом «вільної руки» з наступним цитоморфологічним дослідженням нативних препаратів. Аспірацію про-

водили голкою 21G із кількох ділянок новоутворення після вибору безпечного акустичного вікна [1, 2, 4, 5].

Для забезпечення ефективності ТАПБ проводився оперативний контроль під час пункції за наявністю достатньої кількості клітинного матеріалу в пунктатах лікарем-цитологом за допомогою біокулярного мікроскопа «Leica DME». З цією метою застосовували метод оптичного контрастування клітин (з використанням об'єктиву x10) на нефіксованих, шойно висушених препаратах, що забезпечує можливість оцінювати адекватність пунктатів папілярних карцином з точністю 89%, вузлових зобів – 85,8%, вогнищ автоімунного тиреоїдиту – 88,5%, пухлин із В-клітин – 93,75% [1].

Препарати, висушені на повітрі, фіксували метанолом протягом 5 хв. Горизонтально розташовані сухі препарати покривали розчином для фарбування на 30 хв (у співвідношенні: 1 мл фарби Романовського-Гімзи на 5 мл буфера рН 6,5), після чого швидко і повністю змивали струменем дистильованої води та сушили на повітрі, ставлячи скельця на ребро (згідно з методикою фарбування, розробленою Інститутом ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка АМН України) [1].

Цитоморфологічне дослідження біоптатів щитоподібної залози проводили за допомогою біокулярного мікроскопа «Leica DME». Забарвлені препарати оцінювалися відповідно до стандартних методів цитологічного дослідження [1–3].

Результати класифікували відносно до злоякісності: доброякісні, сумнівні, злоякісні та малоінформативні.

До доброякісних належали: вузловий зоб, вузловий колідний зоб, вузловий зоб із кістоподібною дегенерацією та вузловий зоб з аденоматозною гіперплазією фолікулярного епітелію.

До сумнівних належали: новоутворення з В-клітинною та мікрофолікулярною структурою, з атипією тиреоїдного епітелію.

До злоякісних належали: папілярна, фолікулярна, медулярна та анапластична карциноми.

До малоінформативних належали препарати з недостатньою кількістю матеріалу для цитологічного заключення (переважно кров, колоїд тощо) [1–3].

Оцінювалися такі цитологічні ознаки злоякісності тиреоїдного епітелію:

- розміри ядра (збільшення та варіації);
- форма ядра (кутаста);
- структура хроматину (пилоподібний, рівномірно розподілений по площі ядра);
- наявність інвагацій ядерної оболонки, що містять цитоплазму (так звані псевдовключення цитоплазми в ядро);
- наявність особливих ядерних борозен (лінійних заглиблень ядерної оболонки) [1–3].

Результати цитологічного дослідження пунктів новоутворень щитоподібної залози

Групи цитологічних заключень	Цитологічний діагноз	Варіанти цитологічних заключень
I	Папілярна карцинома (PC)	PC Підозра на PC PC (fv) - (фолікулярний варіант) Підозра на PC (fv)
II	Рак щитоподібної залози (РЩЗ) - цитологічно не диференційований	Анапластична карцинома (AC) Фолікулярна карцинома (FC) Недиференційована карцинома
III	Сумнівний результат	Новоутворення В-клітинної структури Новоутворення мікрофолікулярної структури Атипія тиреоїдного епітелію

Таблиця 2

Порівняльна характеристика результатів цитологічного та патогістологічного досліджень

Цитологічне заключення	Абсолютна кількість досліджень	Патогістологічне заключення (морфологічний тип новоутворення)								
		PC	FC	PC+FC	MC	AC	Вузловий зоб мікрофолікулярної структури	Вузловий зоб В-клітинної структури	Недиференційований рак щитоподібної залози	Виявлені клітини злоякісної пухлини
I група PC	90	71	9	9	-	-	1	-	-	1
II група РЩЗ	7	2	2	-	-	1	-	-	1	1
III група Сумнівні	5	-	-	-	1	-	-	2	-	-

Примітка: PC – папілярна карцинома; FC – фолікулярна карцинома; PC+FC – папілярна та фолікулярна карцинома; MC – медулярна карцинома; AC – анапластична карцинома.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Із 4677 проведених ТАПБ щитоподібної залози з цитологічним дослідженням пунктів злоякісний процес виявлено в 189 випадках (4,1±0,3%), сумнівний результат – у 106 (2,3±0,2%), доброякісні новоутворення – у 3973 (84,9±0,5%), малоінформативний матеріал отримано в 409 (8,7±0,4%) випадках. З них позитивні та сумнівні цитологічні висновки щодо злоякісності були у 295 (6,3±0,3%) хворих.

Проведено аналіз сумнівних та злоякісних результатів цитологічної діагностики (табл. 1).

До I групи належали випадки з цитологічними ознаками папілярної карциноми, підозри на папілярну карциному, папілярної карциноми (фолікулярний варіант) та підозри на папілярну карциному (фолікулярний варіант). До II групи – випадки з цитологічними ознаками раку щитоподібної залози, який важко верифікувати цитологічно (анапластична, фолікулярна та недиференційована карцинома залози). До III групи – сумнівні результати.

Було проведено аналіз результатів цитологічного дослідження 102 хворих, що були прооперовані в Інституті ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України з наступним патогістологічним дослідженням, на основі якого встановлено морфологічний тип пухлини та стадію захворювання згідно з TNM (табл. 2).

За даними патогістологічного дослідження отримано такі результати.

У I групі хворих (90 осіб) патогістологічним дослідженням підтверджена аденокарцинома щитоподібної залози папілярна в 71 випадку (78,9±4,2%), у 9 випадках (10±3%) морфологічним типом пухлини була аденокарцинома щитоподібної залози фолікулярна, у 9 випадках (10±3%) – аденокарцинома щитоподібної залози фолікулярна та папілярна, в 1 випадку (1,1±1%) – вузловий зоб мікрофолікулярної структури.

У II групі хворих (7 осіб) за даними патогістологічного дослідження у 2 випадках виявлена фолікулярна карцинома, в 1 випадку – папілярна карцинома, в 1 – медулярна карцинома, в 1 – анапластична карцинома, в 1 – недиференційована карцинома та в 1 випадку виявлені клітини злоякісної пухлини.

У III групі хворих (5 осіб) за даними патогістологічного дослідження у 2 випадках виявлена папілярна карцинома, в 1 – медулярна карцинома, у 2 випадках – вузловий зоб В-клітинної структури.

Кількість хворих, в яких гістологічно підтверджено діагноз злоякісного новоутворення, становила 97,1%, причому в 79 хворих (77,5%) захворювання діагностовано на I–II стадії за класифікацією за TNM, у 26 хворих (22,5%) на III–IV стадії.

Двадцятирічний період виживання спостерігали щонайменше в 95% випадках папілярного раку за умов відсутності екстратиреоїдної інвазії та метастазів у лімфовузлах на початок лікування, а за наявності фолікулярної карциноми – у 80%. З цього випливає, що встановлення правильного діагнозу на якомога ранній стадії захворювання є найважливішою передумовою позитивного кінцевого результату лікування.

ВИСНОВКИ

1. На основі проведеного аналізу встановлено, що тонкогolkова аспіраційно-пункційна біопсія з наступним цитологічним дослідженням біоптатів щитоподібної залози є ефективним методом проведення диференціальної діагностики новоутворень щитоподібної залози.

2. Метод дозволяє виявити онкопатологію на початкових етапах розвитку пухлини та заслуговує належної уваги лікарів ендокринологів.

Перспективи подальших розвідок у цьому напрямку полягають у поглибленні та уточненні можливостей діагностики новоутворень щитоподібної залози за допомогою тонкогolkової аспіраційно-пункційної біопсії.

Цитологическая диагностика злокачественных новообразований щитовидной железы в житомирском областном медицинском консультативно-диагностическом центре
А.К. Толстанов, В.Ф. Димова, С.П. Куйдан, Н.В. Тимчук, Н.Е. Маслюк

В статье проведен сравнительный анализ диагностической ценности цитологического и патогистологического исследования щитовидной железы. Установлено, что тонкоигольная биопсия с последующим цитологическим исследованием биоптатов является эффективным методом проведения дифференциальной диагностики новообразований щитовидной железы.

Ключевые слова: щитовидная железа, дифференциальная диагностика новообразований.

Cytological diagnostics of malignant formations of the thyroid gland in the zhytomyr regional medical advisory diagnostic centre
A.K. Tolstanov, V.F. Dimova, S.P. Kuydan, N.V. Timchuk, N.G. Masluk

The comparative analysis of diagnostic value of the cytological and pathohystological research of the thyroid gland is carried out

in article. It is established, that the aspiration biopsy by thin needle with subsequent cytological research of biopsy material is the effective method of differential diagnostics the malignant formations of the thyroid gland.

Key words: thyroid gland, differential diagnostics of malignant formations.

ЛІТЕРАТУРА

1. Божок Ю.М. Цитологічна діагностика новоутворень щитовидної залози. (Атлас). – К., 1997. – 124 с.
2. Нуднов Н.В. Диагностические и лечебные пункции под контролем лучевых методов визуализации // Медицинская визуализация. – 1995. – № 3. – С. 28–29.
3. Променева діагностика, променева терапія // Зб. наук. робіт АРУ. Вип. 13. – Київ, 2002. – С. 250.
4. Ультразвуковое исследование в дифференциальной диагностике очаговых поражений щитовидной железы различного происхождения / В.П. Харченко, З.С. Саллагова, П.М. Котляров, Н.В. Михеева // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2007. – № 1. – С. 25–30.
5. Сенча А.Н. Ультразвуковая визуализация злокачественных опухолей щитовидной железы // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2008. – № 2. – С. 20–29.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ПЕЙТЕ МАМЫ МОЛОКО - ВАШИ ДЕТИ БУДУТ ЗДОРОВЫ, ПРИЗЫВАЮТ БРИТАНСКИЕ УЧЕНЫЕ

У детей, чьи мамы в период беременности пьют много молока, значительно уменьшается риск заболевания рассеянным склерозом. Ученые выяснили данный факт в ходе исследования, основанного на многолетнем наблюдении за развитием более 35 тыс девочек-грудничков, мамы которых предоставили информацию о своей диете в период беременности. Лишь у 200 наблюдаемых детей к 16 годам развился данный вид заболевания. Об этом сообщила британская газета "Дейли телеграф".

Результаты исследования были обнародованы на ежегодной встрече Американской академии неврологии в Торонто, Канада.

Рассеянный склероз - это хроническое заболевание нервной системы. В настоящее время около 100 тыс жителей Великобритании страдают этим недугом, который в некоторых случаях быстро прогрессирует, в результате чего больной становится полностью нетрудоспособным.

Руководитель исследования доктор Фариба Мирзай из Гарвардской школы

общественного здоровья в американском Бостоне сообщила: "Риск заболевания детей рассеянным склерозом, чьи матери выпивали по 4 стакана молока в день, на 56 проц меньше по сравнению с детьми, матери которых потребляли менее 3 стаканов в месяц. Также мы установили, что витамин D, который содержится в солнечных лучах, молоке, жирной рыбе, например, в лососе и скумбрии, способствует предотвращению склероза".

www.ami-tass.ru

Отдаленные результаты лечения местно-распространенного рака молочной железы с применением модифицированной внутриартериальной полихимиотерапии

Г.В. Бондарь, И.Е. Седаков, А.В. Хоменко*, О.И. Балашова*

Донецкий противоопухолевый центр

*Днепропетровский областной клинический онкологический диспансер

На примере лечения 54 больных с местно-распространенным раком молочной железы доказана эффективность модифицированной селективной внутриартериальной химиотерапии. Использование двух катетеров при проведении внутриартериальной химиотерапии в комплексном лечении больных с местно-распространенным раком молочной железы дает возможность создать оптимальную концентрацию химиопрепаратов в зоне локализации опухоли и путях регионарного метастазирования без увеличения общей токсичности и добиться пятилетней выживаемости у 52,3% больных. Данная методика показала высокую эффективность при низкой токсичности и может быть рекомендована к практическому применению.

Ключевые слова: местно-распространенный рак молочной железы, селективная внутриартериальная полихимиотерапия.

Рак молочной железы – одно из самых распространенных заболеваний у женщин в развитых странах мира.

В структуре онкологических заболеваний рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место – 19,4%. При этом удельный вес больных с поздним выявлением заболевания (III–IV стадии) из числа взятых под наблюдение с впервые в жизни установленным диагнозом приближается к 30% [7].

В 2007 г. в Украине смертность от РМЖ оставалась на 1-м месте и составляла 20,4% (наиболее частая причина смерти женщин старше 30 лет). Смертность от злокачественных новообразований молочной железы в мире составляет 17,9 на 100 тыс. населения.

По-прежнему неудовлетворительно высокими остаются показатели однодневной летальности – 12,4% и смертности – 30,2 на 100 тыс. женского населения Украины [7].

В настоящее время абсолютное большинство авторов считают, что лечение РМЖ должно быть комбинированным и комплексным. Тактику лечения формируют с учетом стадии заболевания, возраста, состояния репродуктивной функции, гистоструктуры опухоли, патогенетической формы опухоли, сопутствующей патологии, гормонального и иммунного статуса [2, 3, 8].

Тем не менее несмотря на достигнутый значительный прогресс в клинической онкологии и совершенствование лечения первично-распространенного РМЖ, это заболевание считается неизлечимым вследствие наличия субклинической генерализации и системности процесса уже на этапе первичной диагностики. Основными методами лечения таких процессов считают проведение системной полихимиотерапии (ПХТ) и гормонотерапии, которые дополняют локальными методами (лучевой терапией и хирургическим вмешательством) [9, 10].

Хирургическое лечение этих больных обеспечивает пятилетнюю выживаемость только в 27–30% случаев. Использование предоперационной химиотерапии в комбина-

ции с операцией и лучевой терапией позволяет достичь в 40–80% случаев пятилетней выживаемости. Эти показатели диктуют необходимость разрабатывать более эффективные методы лечения больных местно-распространенным РМЖ [5].

Для повышения эффективности антибластического действия, а также для уменьшения токсического воздействия на организм в Донецком областном противоопухолевом центре (ДОПЦ) с 1989 г. проводится методика селективной внутриартериальной полихимиотерапии (СВАПХТ). Метод СВАПХТ позволяет создать высокие терапевтические концентрации как в зоне локализации опухоли, так и в системном кровотоке [4, 6]. Концентрация химиопрепарата в опухоли при внутриартериальном введении увеличивается в 2 раза, а в лимфатических лимфоузлах – в 1,5 раза в сравнении с внутривенным введением [4].

Цель нашего исследования – изучить эффективность и обосновать преимущества модификации СВАПХТ с катетеризацией двух артерий в комплексном лечении местно-распространенного РМЖ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу настоящего исследования положены сведения из историй болезни и амбулаторных карт диспансерного наблюдения 54 больных с местно-распространенным РМЖ, получавших лечение в ДОПЦ. Все больные получали СВАПХТ с 1989 по 2003 г.

Средний возраст больных 48,7 года. Основной удельный вес (77,7%) в этой группе приходился на женщин трудоспособного возраста (от 30 до 60 лет).

У 1 женщины (1,9%) была диагностирована 2б стадия, у 3 женщин (5,6%) – 3а стадия, 3б стадия зафиксирована у 37 (68,5%), 4 стадия – у 13 (24%) – табл. 1.

Диффузное уплотнение молочной железы наблюдалось у 6 женщин, инфильтративно-отечная форма – у 9, отек кожи – у 19, гиперемия кожи – у 11. Симптом лимонной корки наблюдался у 25 женщин (табл. 2).

Подмышечные и надключичные лимфоузлы пальпаторно определялись у 51 женщины. У 13 пациенток были выяв-

Таблица 1
Распределение пациенток, получавших СВАПХТ по стадиям

Стадия	Количество	%
2б	1	1,9
3а	3	5,6
3б	37	68,5
4в	13	24
Всего	54	100

Таблица 2

Распределение больных по Т-критерию

Стадия	Количество	%
2	1	1,8
3	5	9,3
4b	29	53,7
4d	12	22,2
4с	7	13,0
Всего	54	100

лены и верифицированы метастазы в надключичные лимфоузлы.

Иммуногистохимическое исследование проведено у 19 пациенток. В 9 случаях определен положительный рецептурный статус, в 10 – отрицательный.

Пациенткам в менопаузе рекомендовали прием тамоксифена по общепринятой схеме в течение 5 лет. 5 пациенток получили СВАПХТ в неoadъювантном режиме (катетеризованы надчревная + подключичная артерии). Распределение суточной дозы химиопрепаратов на две равные части у пациенток данной группы позволяло снизить частоту развития осложнений, связанных с проведением ВАПХТ.

У 49 женщин ВАПХТ проведена в неoadъювантном и адъювантном режиме. В 12 случаях – подключичная + перрорантная, у 37 пациенток – надчревная + перрорантная. Курсы ПХТ проводили путем длительного внутриартериального введения препаратов по оригинальным методикам, разработанным в ДОПЦ (патент Украины № 60122 А от 03.02.2003 г.). По данной методике последовательно использовали два катетера, установленных в бассейне внутренней грудной артерии через различные доступы: первый – через верхнюю надчревную артерию для проведения ПХТ в неoadъювантном режиме и второй – через передние перфорирующие ветви внутренней грудной артерии для проведения адъювантной ВАПХТ. Катетеризацию внутренней грудной артерии через ее передние перфорирующие ветви осуществляли интраоперационно во время выполнения радикальной мастэктомии.

Чередование этапов комплексной терапии с использованием двух катетеров дает возможность перераспределения суточной и курсовой доз химиопрепаратов как в зоне первичной опухоли, так и в системном кровотоке без увеличения общей токсичности.

Схема комплексного лечения больных предлагает проведение до 3 последовательных курсов неoadъювантной ВАПХТ по модифицированной схеме СМФ. Наиболее оптимальным является введение химиопрепаратов по принципу «один день – один препарат». При этом ежедневно в режиме

непрерывной длительной инфузии вводили 1/3 курсовой дозы каждого препарата. Продолжительность курса 9 дней.

Курсовую дозу химиопрепаратов рассчитывали по общепринятым стандартам. Количество курсов ВАПХТ колебалось от 2 до 4. Интервалы между курсами составляли 3 нед.

После проведения неoadъювантной ВАПХТ и достижения полной или частичной регрессии опухолевого процесса в схему комплексного лечения включали лучевую терапию.

У 47 пациенток была проведена лучевая терапия в режиме классического фракционирования дозы (СОД – 45–50 гр на молочную железу и 37–40 гр на пути лимфооттока); 7 женщин получили интенсивный курс лучевой терапии (25 гр на молочную железу и 20 гр на подмышечную область).

Послеоперационное облучение над-подключичной и парастернальной зон получили 7 пациенток. У 51 женщины выполнены различные оперативные вмешательства.

Радикальная мастэктомия по Холстеду – у 18 пациенток, по Пейти – у 9, по Маддену – у 24 женщин.

Послеоперационные осложнения наблюдались у 15 больных.

Осложнения, связанные с проведением ВАПХТ, наблюдались у 9 пациенток (16,67+5,07%): химический очаг кожи 1 см – у 3 пациенток (после 3 курсов), лейкопения – у 3 (после 2 и 3 курсов), дерматит у 2, анемия – у 1.

Распространенность опухолевого процесса и выраженность лекарственного патоморфоза определялись при патогистологическом исследовании операционного материала.

В подавляющем большинстве случаев – в 35 (64,8%) – выявлены различные варианты инфильтрирующих карцином. У 4 больных определен патоморфоз IV степени (табл. 3).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

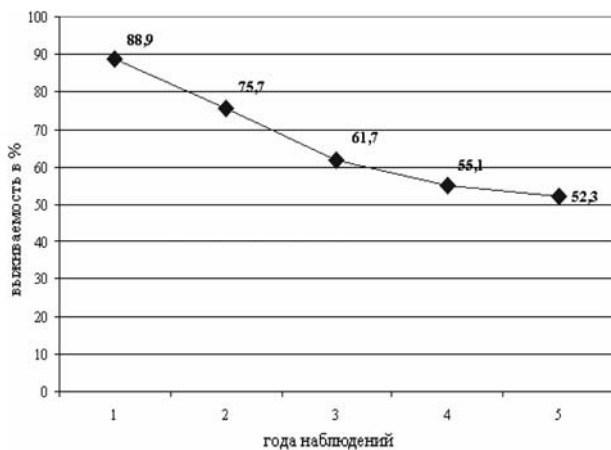
Продолжение болезни зарегистрировано у 25 больных (46,3%). Наиболее часто отмечалось метастатическое поражение костей – у 7 (13%); метастатическое поражение легких и метастазы в рубец – по 5 (9,3%) случаев; внутрикожные образования и поражения шейных лимфоузлов – по 2 (3,7%) случая; метастазы в печень, плевру и подмышечные контрлатеральные лимфоузлы – по 1 (1,85%) случаю соответственно; генерализация процесса – у 1 (1,85%) пациентки.

Наиболее ранними симптомами продолжения заболевания были внутрикожные образования – через 7,6 мес и метастазы в плевру – через 8,3 мес. Метастазы в контрлатеральные подмышечные лимфоузлы появлялись через 12,2 мес, в шейные лимфоузлы – через 14,4 мес, в легкие – через 16,8 мес, в кости – через 18,5 мес, локорегиональные метастазы в послеоперационный рубец – через 19,3 мес, генерализация (метастазы во многие органы) – через 22,2 мес, метастазы в печень – через 25,7 мес.

Таблица 3

Распределение больных по гистологической структуре опухоли

Гистологическая структура опухоли	Абсолютное количество	Удельный вес (%)
Атипичные клетки	7	13,8
Внутрипротоковый рак	3	5,9
Инфильтрирующая карцинома I степени	1	1,9
Инфильтрирующая карцинома II степени	21	41,2
Инфильтрирующая карцинома III степени	13	25,5
Аденокарцинома	2	3,9
Лечебный патоморфоз IV степени	4	7,8
Всего	51	100



Динамика виживаемости больных за 5 лет

Все пациентки с выявленными метастазами получили химиолучевое и гормональное лечение.

Одногодичная виживаемость составила $88,9 \pm 4,2\%$, 3-хлетняя виживаемость – $61,4 \pm 5,7\%$, 5-летняя – $52,3 \pm 6,4\%$ (рисунок).

Средняя продолжительность жизни составила $40,9 \pm 0,1$ мес, безрецидивный период – 17 мес.

Выводы

Использование двух катетеров при ВАПХТ в комплексном лечении больных с местно-распространенным РМЖ дает возможность перераспределения суточной и курсовой доз химиопрепаратов как в зоне локализации первичной опухоли, так и в системном кровотоке без увеличения общей токсичности. Данная методика позволяет добиться у 52,3% больных пятилетней виживаемости; средняя продолжительность жизни составила $40,9 \pm 0,1$ мес, безрецидивный период – 17 мес. Полученные результаты являются обоснованной предпосылкой для широкого применения данного метода комплексного лечения в практической работе онкологов.

Віддалені результати лікування місцево-поширеного раку молочної залози із застосуванням модифікованої внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії Г.В. Бондар, І.Є. Сєдаков, А.В. Хоменко, О.І. Балашова

На прикладі лікування 54 хворих із місцево-поширеним раком молочної залози доведена ефективність модифікованої селективної внутрішньоартеріальної хіміотерапії. Використання двох катетерів при проведенні внутрішньоартеріальної хіміотерапії в комплексному лікуванні хворих з місцево-поширеним раком молочної залози дає можливість створити оптимальну концентрацію хіміопрепаратів у зоні локалізації пухлини й шляхах регіонального метастазування без збільшення загальної токсичності й домог-

тися п'ятирічної виживаності в 52,3%. Дана методика показала високу ефективність при низькій токсичності й може бути рекомендована до практичного застосування.

Ключові слова: внутрішньоартеріальна хіміотерапія, місцево-поширений рак молочної залози.

Long-term results of treatment of locally advanced breast cancer using modified intra-arterial poly-chemotherapy G.V. Bondar, I.E. Sedakov, A.V. Khomenko, O.I. Balashova

The efficiency of modified selective intra-arterial chemotherapy was proved with the example of treatment of 54 patients with locally advanced breast cancer. The usage of two catheters for intra-arterial chemotherapy of these patients allow to have an optimal concentration of medicene directly in the tumour and regional lymph collectors, without increasing general toxicity. Besides, 5 years survival rate has increased in 52.3% cases. This method has showed the high efficiency together with low toxic influence and can be recommended for practical usage.

Key words: locally advanced breast cancer, selective intra-arterial poly-chemotherapy.

ЛИТЕРАТУРА

1. Г.В. Бондарь, В.Н. Смирнов, А.И. Фелелов и др. Стандартизация комплексного лечения больных с местно-распространенным раком молочной железы // Архив клинической и экспериментальной медицины. – 2005. – Т. 14, № 2. – С. 165–167.
2. Бондар Г.В., Сєдаков І.Є., Шлопов М. Первинно-неоперабельний рак молочної залози / Акад. мед наук України. – Донецьк: Каштан, 2005. – 348 с.
3. Борисов В.И., Сарибекян Э.Л. Неоадьювантная химиотерапия рака молочной железы: В кн: Новое в терапии рака молочной железы / Под ред. проф. Н.И. Первозчиковой. – М., 1998. – С. 43–47.
4. Костинський І.Ю., Крижанівська А.Є. Результати застосування неоадьювантної регіонарної внутрішньоартеріальної поліхіміотерапії у хворих на місцево-поширений рак молочної залози: Матеріали науково-практичної конференції «Актуальні питання діагностики та лікування хворих на гормонозалежні злоякісні новоутворення», 27–28 листопада 2008 р., м. Черкаси.
5. Огнерубов Н.А., Летягин В.П., Поддубная И.В. Неоадьювантная химиолучевая терапия в комплексном лечении местно-распространенного рака молочной железы. – Воронеж, 1993. – 72 с.
6. Тарутінов В.І., Югрінов Щ.Г. та ін. Неоад'ювантна селективна внутрішньоартеріальна хіміотерапія при лікуванні хворих з місцево-поширеним раком молочної залози // Онкологія. – 2001. – № 2–3. – С. 186–190.
7. Федоренко З.П., Гулак Є.Л. та ін. Рак в Україні, 2006–2007. Захворюваність, смертність, виживаність, показники діяльності онкологічної служби «Бюлетень Національного канцер-реєстру України. – К., 2008. – № 9. – С. 39–40.
8. Eltahir A., Heys S.D., Hutcheon A.W. et al. Treatment of large and locally advanced breast cancer, using neoadjuvant chemotherapy // Am J Surg. – 1998. – V. 175 (2). – P 127–132.
9. Hortobagyi G.N., Singletary S.E., McNesse H.D. Treatment of locally advanced breast cancer // Disease of the Breast, Philadelphia: Lippincott-Raven. – 1996. – P. 585–589.
10. Machiavelly M.R., Romero A.O., Peres J.E. et al. Prognostic significance of pathological response of primary tumor and metastatic axillary lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy for locally advanced breast carcinoma // Cancer J Sci Am. – 1998. – V. 4 (2). – P. 125–131.

НАШИ ПРАВИЛА:

из букв в помеченных клетках сложите ключевое слово и пришлите на адрес редакции на открытке с пометкой «КОНКУРС КРОССВОРДОВ», ЗЖ №2 или на электронную почту редакции office@zdr.kiev.ua

до 30 апреля 2010 г. (по почтовому штемпелю).

По телефону, факсу и другими способами ответы не принимаются. Не забудьте указать свои имя, фамилию и точный адрес.

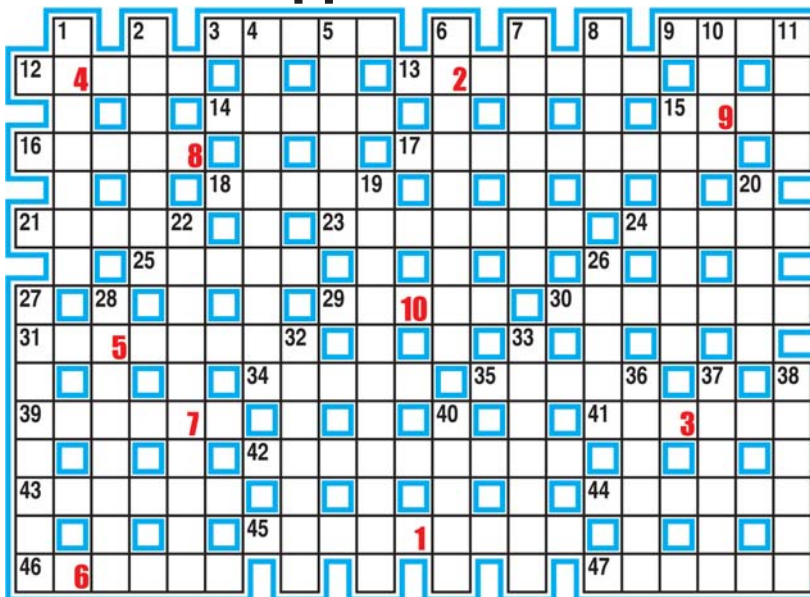
Победители конкурса кроссвордов опубликованного в журнале «Здоровье женщины» №10/2009

1. Козловская Александра, г. Хмельницкий
2. Прохорчук Анастасия, г. Киев
3. Шерозия Даниил, г. Одесса
4. Резников Иван, г. Симферополь
5. Мелешко Вадим, г. Луганск

Первые пять счастливых, кто правильно разгадает кроссворд, получат приз – тоник для тела от Гринмама



КРОССВОРД



1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

ПО ГОРИЗОНТАЛИ:

3. Большая емкость для бальнеологической процедуры.
9. Зеленый лимон.
12. Одна из самых популярных пряностей. Содержит большое количество пайперина, который стимулирует деятельность энзимов и улучшает кровообращение.
13. Злая насмешка.
14. Фиброзный рак.
15. Пайпель как гинекологический инструмент.
16. Одна из проблем при беременности, требующая ограничения поваренной соли и воды.
17. Силиконовое изделие для увеличения груди.
18. Мощное пожелание вреда посредством невербального поведения.
21. То, в чем советовали держать ноги еще древние эскулапы.
23. Весенний цветок. Восточные целители использовали его луковичи для лечения мастита.
24. Каким достоинством фигуры не может похвастаться женщина - «яблоко»?
25. Вагинальные суппозитории яйцевидной формы.
29. Ткань для вышивания.
30. Специалист по изучению и лечению болезней в старости.
31. Появление у женщин вторичных мужских половых признаков.
34. Горный воск, чудо-средство для лечения растяжек.
35. Пряное растение. Авиценна применял его для разжижения молока у кормящих матерей, а также при гинекологических заболеваниях, приводящих к бесплодию.
39. Немецкий терапевт, основоположник экспериментальной патологии. Его труды по физиологии и патологии сердца способствовали формированию кардиологии как самостоятельной области клинической медицины.
41. Стимулирующее средство, помогающее победить утреннюю сонливость.
42. Острое воспаление тканей пальца.
43. Невозмутимое спокойствие, граничащее с безразличием и равнодушием ко всему.
44. Мягкая ткань зуба.

45. Какая кислота пахнет горьким миндалем?
46. Плетеная мебель из этой тропической лианы сочетает в себе экологичность, комфорт и красоту.
47. Волокно из листьев американской агавы, хороший материал для изготовления циновок.

ПО ВЕРТИКАЛИ:

1. Метод неинвазивного лучевого исследования внутренних органов и скелета человека.
2. Инструмент для осмотра наружной части шейки матки.
4. Болезнь от неумеренного потребления спиртных напитков.
5. Минеральная вода - «визитная карточка» курорта Кисловодск.
6. Аптекарь.
7. Врач по глазным болезням.
8. Зловонный насморк.
10. Сжженный газ для лечения эрозии шейки матки.
11. Микроэлемент, необходимый для нормальной работы сердца, снижения уровня сахара, холестерина и мочевой кислоты в крови.
15. Начало формирования и развития нового организма после оплодотворения.
19. Самое доступное и незатратное средство повышения защитных сил организма.
20. Сибирская сосна. Её масло применяют в виде аппликаций при лечении эрозий шейки матки.
22. Белок яичного белка.
26. Что используется при псаммотерапии?
27. Название модной диеты, суть которой состоит в том, чтобы употреблять продукты в определенной последовательности в соответствии с их цветом.
28. Декоративный узор из повторяющихся элементов.
32. Стойкое изменение генотипа, происходящее под влиянием внешней или внутренней среды.
33. Биопсия из полости матки.
36. Вторая стадия родов.
37. Корнеплод с черной кожей. Лечит кашель и анемию.
38. Считается, что бусы из этого камня - надежное средство для профилактики заболеваний щитовидной железы.
40. Процесс поглощения жидкости через рот.

ДОПОМОГА У ПОТРІБНУ МИТЬ



Інфекційні патології у дітей

Папіломвірусна інфекція

Урогенітальні інфекції

Вірусний гепатит В і С

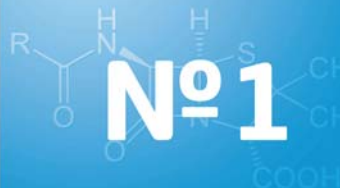
ГРВІ і грип



Per. cs-80 №72/07-30020000

Україна, 03038, м. Київ, вул. Миколи Амосова, 9,
тел./факс: (044) 529 21 93
www.biofarma.kiev.ua

Артеріум – дієві ліки, що вироблені в Україні.



№1

за обсягом продажу на ринку протимікробних препаратів*

№1

за кількістю молекул антибактеріальних препаратів різних класів, представлених в Україні*

№1

за досвідом виробництва антибіотиків в Україні**
(Перший в історії України виробник антибіотиків - пеніцилін, 1949 р.)

60 років

досвіду виробництва антибактеріальних препаратів



* за даними ТОВ Моріон за 1-ше півріччя 2009 року (система дослідження ринку «Фармстандарт»).

** До корпорації АРТЕРІУМ входять
ВАТ КИЇВМЕДПРЕПАРАТ, АТ ГАЛИЧФАРМ

Ближче до людей
 **ARTERIUM**