

Здоровье женщины



ISSN 1992-5921

№3 (59) '2011

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ
СОВРЕМЕННОЙ СЕМЬИ
В УКРАИНЕ 11

ТЕРАПИЯ БЕРЕМЕННЫХ
С ОРВИ 61

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ
ИНФЕКЦИЯ –
СОВРЕМЕННОЕ
ВИДЕНИЕ 103

ПУТИ СНИЖЕНИЯ
АКУШЕРСКИХ
КРОВОТЕЧЕНИЙ
ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ
ОТСЛОЙКЕ И ПРЕДЛЕЖАНИИ
ПЛАЦЕНТЫ 141

ФЕТО-ФЕТАЛЬНЫЙ
ТРАНСфуЗИОННЫЙ
СИНДРОМ 193

СИНДРОМ
ПОЛИКИСТОЗНЫХ
ЯИЧНИКОВ 207

РЕМЕНС®

РЕМЕНС®
показания для лікування:

- **Порушення менструального циклу:** альгодисменорея, передменструальний синдром, вторинна аменорея.
- **Клімактеричний синдром**

РЕМЕНС® призначається жінкам різного віку.
РЕМЕНС® регулює вироблення гормонів та нормалізує їх рівень.
РЕМЕНС® не має побічної дії.

ВІДНОВЛЮЄ БАЛАНС ГОРМОНІВ
натуральний негормональний

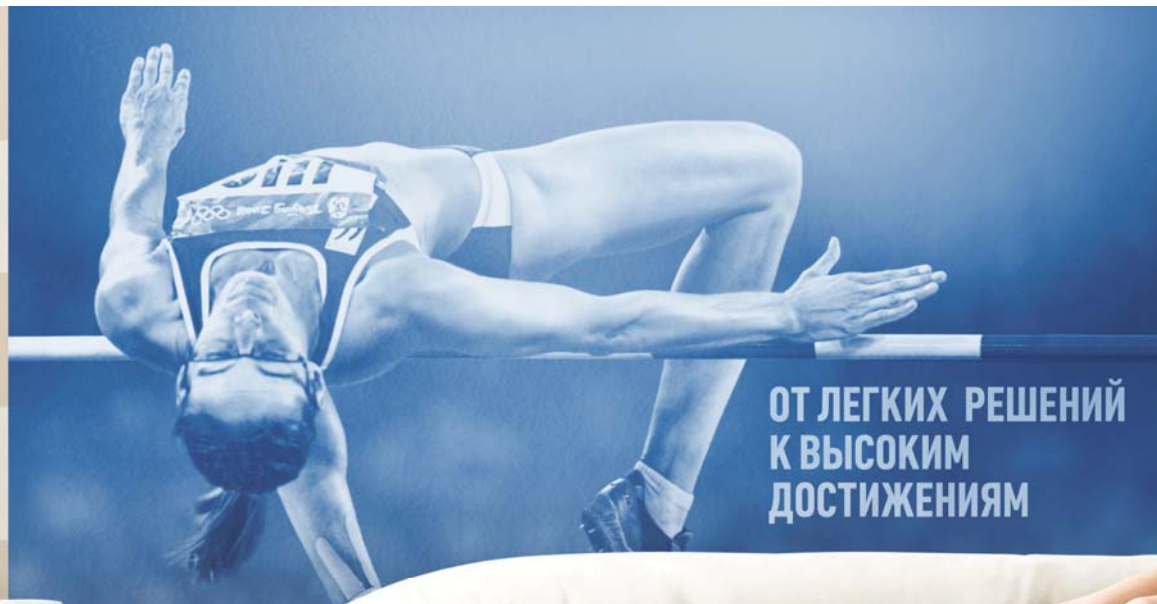
КЛІНІЧНО ДОВЕДЕНО*

*Медицинский журнал
«Проблемы репродукции» №5, 1999

Реклама. Виробник: Ріхард Бітнер АГ, Відень, Австрія.
Перед застосуванням ознайомтесь з інструкцією.
Зверігати в недоступному для дітей місці.
Р/С МОЗУ №UA/2164/02/01 від 25.04.2007,
№UA/2164/01/01 від 01.10.2009



9 771992 592002 >



ОТ ЛЕГКИХ РЕШЕНИЙ
К ВЫСОКИМ
ДОСТИЖЕНИЯМ



Юнидокс Солютаб®

доксицилина моногидрат, 100 мг



- Высокая клиническая и микробиологическая эффективность при хламидийной и микоплазменной урогенитальной инфекции^{1,2}
- Включен в международные рекомендации по лечению воспалительных заболеваний органов малого таза (в составе комбинированной терапии)³
- Современный препарат доксицилина в виде нейтральной соли моногидрата, в отличие от доксицилина гидрохлорида, лучше переносится и не раздражает пищевод
- Удобная лекарственная форма Солютаб: диспергируемую таблетку можно проглотить целиком или растворить в воде

1. Lau C-Y, Qureshi A. K. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Sex Transm Dis* 2002; 29: 497-502.

2. Dilek Kilic, M. Murad Basar. Prevalence and Treatment of Chlamydia trachomatis, Ureaplasma Urealiticum and Mycoplasma hominis in patients with non-gonococcal urethritis. *Jpn. J. Infect. Dis.* 2004; 57: 17-20.

3. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006. *CDC MMWR*, August 4, 2006/vol.55/No RRR-11: 59.

ФУЦИС®

Ефективне та зручне лікування молочниці



Виробник:
Кусум Хелтхкер ПВТ. ЛТД
(044) 495 82 88

Р. П. МОЗ України №UA/7617/01/03 від 11.11.2008 р.
Реклама лікарського засобу для спеціалістів охорони здоров'я



**ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2009**



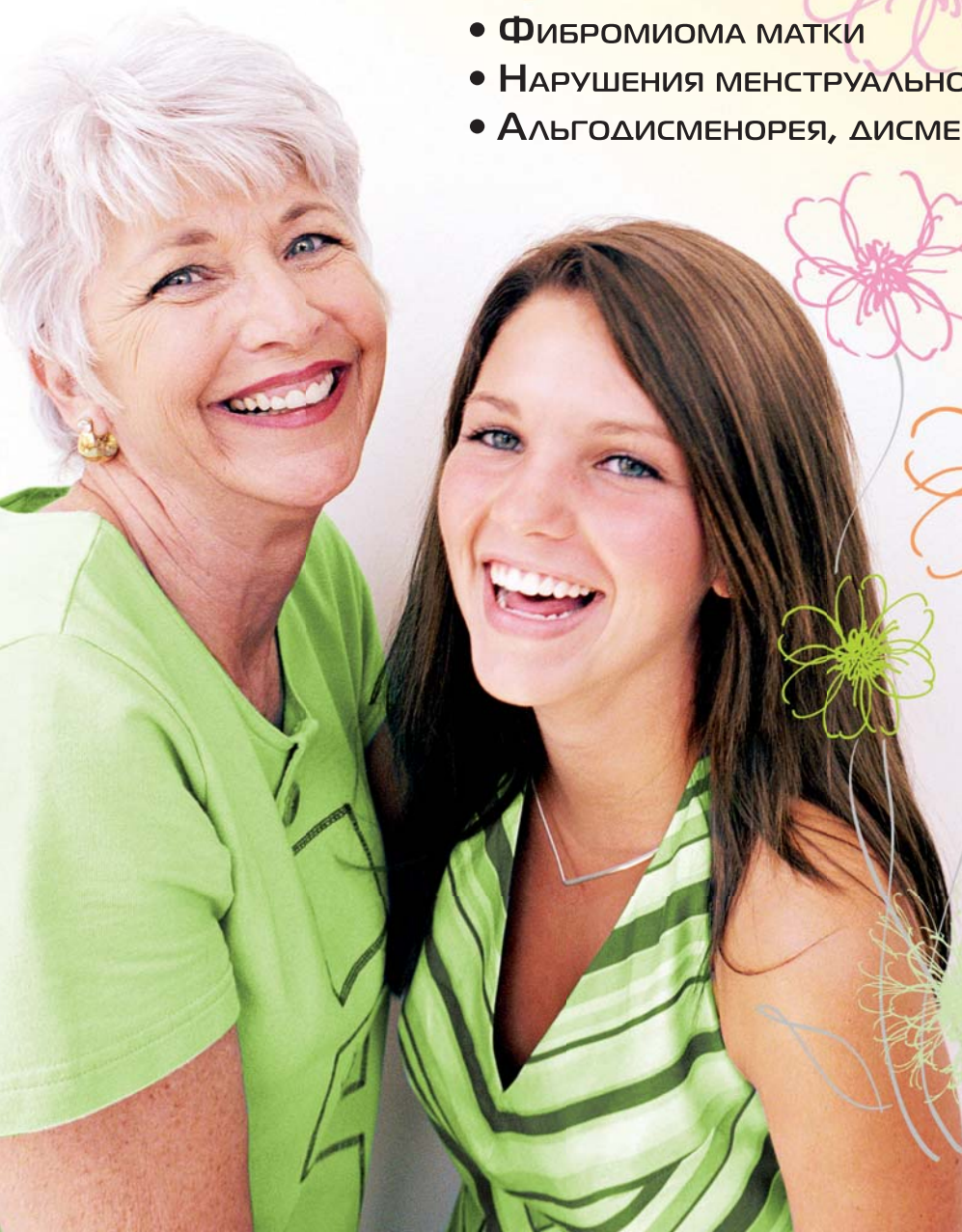
Tazalok™

Тазалок™

– ПРИРОДНЫЙ ПУТЬ
ОТ ЭСТРОГЕННОЙ ДОМИНАНТЫ
К ДОМИНАНТЕ ЗДОРОВЬЯ

ТАЗАЛОК™ ПОКАЗАН ПРИ:

- ФИБРОЗНО-КИСТОЗНАЯ МАСТОПАТИЯ
- ГИПЕРПЛАЗИЯ ЭНДОМЕТРИЯ
- КИСТОЗНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ ЯИЧНИКОВ
- ФИБРОМИОМА МАТКИ
- НАРУШЕНИЯ МЕНСТРУАЛЬНОГО ЦИКЛА
- АЛЬГОДИСМЕНОРЕЯ, ДИСМЕНОРЕЯ



NEW

Капли для перорального применения



Tazalok™
Тазалок™

100 ml

PRO PHARMA

Производитель: ОАО «Лубныфарм»
(Полтавская обл., г. Лубны, ул. Петровского, 16).
По заказу и согласно оригинальной разработке
ООО «Универсальное агентство «Про-фарма».

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ 3 (59)/2011

УЧРЕДИТЕЛИ И ИЗДАТЕЛИ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
УКРАИНЫ

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

ИНСТИТУТ СТРАТЕГИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ МЗ УКРАИНЫ

ГУ «ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ, АКУШЕРСТВА
И ГИНЕКОЛОГИИ НАМН УКРАИНЫ»

ООО «РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА «ЗДОРОВЬЕ
ЖЕНЩИНЫ»

АДРЕС И ТЕЛЕФОНЫ РЕДАКЦИИ И ИЗДАТЕЛЕЙ

Украина, 04108, г. Киев,
проспект Правды, 31-А, офис 383.
Тел.: +38(044) 220-15-66, 220-15-67,
230-27-19, +38(067) 233-75-91
E-mail: office@zdr.kiev.ua; woman@d-line.org.ua

НАШ ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС: 74598

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

Тираж – 8000 экз.

Периодичность издания – 10 номеров в год.
Журнал зарегистрирован в Государственном
комитете информационной политики, телевидения
и радиовещания Украины. Свидетельство о
регистрации КВ №15688-4160ПР от 08.10.2009 г.

*Постановлением Президиума Высшей
Аттестационной Комиссии (ВАК) Украины
№ 1-05/3 от 09.03.2006 журнал «Здоровье
женщины» включен в перечень
специализированных научных изданий Украины
в области медицинских наук. В издании могут
быть опубликованы основные результаты
диссертационных работ.*

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

РЕКОМЕНДОВАНО

Ученым советом Национальной медицинской
академии последипломного образования
им. П.Л. Шупика. Протокол № 4 от 13.04.2011 г.

Подписано к печати 28.04.2011 г.

Статьи, публикуемые в журнале
«ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ», – рецензированы.
Ответственность за достоверность фактов
и прочих сведений в публикациях несут авторы.
Ответственность за содержание рекламы, а также за
соответствие приводимых в рекламе сведений
требованиям законодательства несут рекламодатели.
Редакция и издатель не несут ответственности
за достоверность информации, опубликованной
в рекламных материалах.

Мнение редакции может не совпадать с мнением
авторов публикации.

Перепечатка материалов только
с письменного разрешения редакции.

При перепечатке ссылка на журнал
«ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ» обязательна.

Фотовывод и печать

ООО «Макрос»
бульв. Лепсе, 4, Киев, 03680
Телефон/факс: (044) 492-87-28, 492-87-29.

© Министерство здравоохранения Украины, 2011

© Национальная медицинская академия
последипломного образования
им. П.Л. Шупика, 2011

© ГУ «Институт педиатрии, акушерства и
гинекологии АМН Украины», 2011

© Институт стратегических исследований
МЗ Украины, 2011

© ООО «Редакция журнала «Здоровье женщины»

АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК УКРАИНЫ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
ГУ «ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ, АКУШЕРСТВА
И ГИНЕКОЛОГИИ АМН УКРАИНЫ»

НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ им. П.Л. Шупика
МЗ УКРАИНЫ

ИНСТИТУТ СТРАТЕГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ
МЗ УКРАИНЫ

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ

Всеукраинский научно-практический журнал

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

Почетный президент издания

А. Ф. Возианов, академик
НАН и АМН Украины,
директор ГУ «Институт
урологии АМН Украины»

Главный научный консультант

Ю. Г. Антипкин,
академик АМН Украины,
директор ГУ «Институт ПАГ
АМН Украины»

Главные редакторы

Ю. П. Вдовиченко,
д-р мед. наук, профессор,
Первый проректор НМАПО
им. П.Л. Шупика,
зав. кафедрой акушерства,
гинекологии и перинатологии
№1 НМАПО

Р. А. Моисеенко,
канд. мед. наук,
начальник Главного
управления охраны здоровья
и медицинского обеспечения
г. Киева

Научные консультанты

О. А. Берестовой
Б. М. Венцковский
И. И. Горпинченко -
консультант рубрики
«Женская сексология»
В. В. Подольский
Г. А. Слабкий

Научные редакторы

А. Е. Дубчак
Г. К. Степанковская

ДИРЕКТОРА ПРОЕКТА

Д. О. Бахтиярова
Е. С. Щербинская

РЕКЛАМА И ОФОРМЛЕНИЕ

ООО «РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА
«ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

А. Попильнюк

РЕКЛАМА И МАРКЕТИНГ

И. Лукавенко

Н. Шипкова

ЛИТЕРАТУРНЫЙ РЕДАКТОР

Т. Я. Малацай

КОРРЕКТОР

Л. В. Сухих

ДИЗАЙН И ВЕРСТКА

А. А. Бондаренко

Председатель редакционной коллегии

В. В. Каминский

Редакционная коллегия

П. Н. Баскаков
В. А. Бенюк
В. В. Бережний
В. И. Бойко
Б. М. Венцковский
И. Б. Венцковская
И. Б. Вовк
Л. И. Воробьева
Ю. В. Вороненко
В. А. Владимиров
И. З. Гладчук
И. С. Глазков
Н. Г. Гойда
В. Е. Дашкевич
Ф. В. Дахно
Г. Н. Дранник
З. М. Дубоссарская
Е. А. Дудина
А. Ф. Ефименко
С. И. Жук
Т. Д. Задорожная
В. Н. Запорожан
Л. И. Иванюта
С. О. Иванюта
Л. Д. Калюжная
В. М. Князевич
В. Н. Коломейчук
А. Г. Коломийцева
А. Г. Корнацкая
А. Л. Косаковский
В. П. Лакатош
И. С. Лукьянова
В. И. Медведь
Л. Б. Маркин
Л. И. Омельченко
В. П. Павлюк
С. П. Писарева
В. Н. Прилепская (Россия)
А. Г. Резников
Т. Г. Романенко
Н. Н. Рожковская
А. В. Руденко
А. Я. Сенчук
С. В. Скопиченко
А. И. Соловьев
Т. Ф. Татарчук
В. А. Товстановская
Л. Е. Туманова
А. Г. Цыпкун
В. К. Чайка
Л. И. Чернышова
И. И. Хаща
Д. Р. Шадрун
З. А. Шкиряк-Нижник
Е. Е. Шунько
А. М. Юзько
Д. С. Янковский
С. Н. Янюта

СОДЕРЖАНИЕ 3 (59)/2011

ПРЕСС-РЕЛИЗ

Раїса Моїсеєнко: «Сімейний лікар має свідомо обирати спеціалізацію, в цій справі неприпустимий формальний підхід».....9

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ЗДОРОВ'Я СУЧАСНОЇ СІМ'Ї В УКРАЇНІ
(за підсумками 2000-2009 рр.)11

Концептуальна модель лікарні майбутнього
Г.О. Слабкий, Г.Я. Пархоменко26

Організаційні і методичні заходи з пренатальної підготовки та ведення сімейних пологів, впроваджені в Донецькому регіональному центрі охорони материнства та дитинства
В.К. Чайка, Т.Ю. Бабич.....32

ДИСКУССИЯ

Перинатальна медицина: концепція подальшого розвитку і перспективи впровадження медицини плода в Україні.....37

Экстрагенитальная патология беременных: клиническая значимость, проблемы, принципы ведения40

ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Роль прогестагенов при лечении эндометриоза
Felice Petraglia, Lucia Lazzari, Maria De Bonis, Stefano Luisi43

Прогестагенные эффекты дидрогестерона
Адольф Е. Шиндлер.....49

Адгезия *Lactobacillus plantarum* P 17630 к клеткам вагинального эпителия и ее влияние на адгезию *Candida albicans*
М. Куличи, М. Даль Сассо, П. Брага57

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

Терапія вагітних з тяжким перебігом ГРВІ
В.В. Камінський, Р.О. Ткаченко, І.П. Шлапак, О.Ю. Хоменко, А.В. Камінський61

Диагностика, прогнозирование и комплексная коррекция нарушений в системе регуляции агрегатного состояния крови (РАСК) у больных, перенесших экстирпацию матки
В.Н. Запорожан, О.А. Тарабрин, С.Р. Галич, С.А. Тарасенко, А.В. Туренко, С.С. Щербаков, Д.Г. Гавриченко, Е.П. Головатюк64

Неспецифический цервицит у женщин раннего репродуктивного возраста
А.М. Алешина67

Сучасні діагностичні маркери оцінки дистресу плода у вагітних з тазовим передлежанням та ефективність їх корекції препаратом метаболічної дії
Н.А. Гайструк, А.В. Мельник, В.В. Кливак72

Эмпирическая терапия вагинитов как метод профилактики развития восходящей инфекции
Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей75

Молекулярные синергисты йода: новые подходы к эффективной профилактике и терапии йод-дефицитных заболеваний у беременных
О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Н.Г. Кошелева80

Профилактика и лечение венозных тромбоэмболических осложнений и хронических заболеваний вен нижних конечностей у беременных

М.Н. Кудыкин, А.Э. Клецкин, Т.С. Качалина, Р.И. Сюбаева, В.А. Пугин, Т.С. Измайлова.....88

Интегрированное применение трехмерных технологий и фантомов для изучения анатомии нервов нижней конечности и моделирования регионарной анестезии под ультразвуковым контролем
Р.В. Бубнов, Р.Я. Абдуллаев, А.И. Мухомор92

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Особенности течения гриппа у беременных с ретроспективным описанием клинического случая гриппа тип А (сезонный)
Е.Н. Ляшенко, В.А. Заболотнов, А.Н. Рыбалка, О.И. Боева98

Хирургический и медико-генетический компоненты синдрома Сваера. Пример успешного завершения беременности у пациентки с чистым гонадальным дисгенезом
М.В. Нименький, С.В. Денисенко101

КЛИНИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

Цитомегаловирусная инфекция – современное видение (клиническая лекция)
А.К. Дуда, Ю.П. Вдовиченко103

НОВОЕ В ФАРМАКОТЕРАПИИ

Застосування протиглисного препарату Альдазол у комплексному лікуванні асоційованих з гельмінтозами гінекологічних захворювань
В.О. Склярова108

Негормональная патогенетически обоснованная терапия миомы матки
В.М. Астахов112

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Эффективность и безопасность применения Дексалгина и Цибора у больных, перенесших миомэктомию
В.Н. Запорожан, О.А. Тарабрин, В.В. Суслов, С.Р. Галич, А.В. Туренко, С.В. Литвиненко, С.С. Щербаков, Д.Г. Гавриченко, Е.П. Кирпичникова118

Післяабортна реабілітація та профілактика ускладнень
Ю.П. Вдовиченко, О.М. Гопчук.....122

Роль і місце противірусної терапії в прекоцепційній підготовці жінок із синдромом втрати плода
В.І. Пирогова, С.О. Шурпяк, М.Й. Малачинська, І.І. Охаська, Н.П. Слічна127

Отдаленные результаты применения препарата Кетодин-свечи в качестве этиотропной терапии вульвовагинального кандидоза у беременных
В.А. Товстановская, Н.В. Алексеенко, В.Н. Воробей-Виховская.....133

Зв'язок між відчуттям власної цінності та ієрархією цінностей і формуванням харчових звичок
О.М. Марциняк-Дорош138

ТОТЕМА

железо, марганец, медь



Железодефицитная анемия в Украине¹



22,2%

дети
дошкольного
возраста



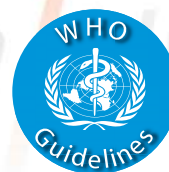
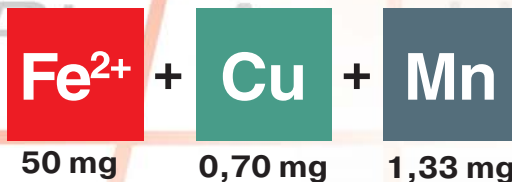
27,3%

беременные
женщины



9,2%

женщины
репродуктивного
возраста



- Уникальная формула²
- Быстрая абсорбция³
- Хорошая переносимость^{4,5}
- Легко дозируется²
- Соответствует рекомендациям ВОЗ¹



1. Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. WHO global Database on Anaemia 2008

2. Summary of Product Characteristics Tot'hema

3. Milchev N, et al. Treatment of iron deficiency anaemia with ferrous gluconate Akush Ginekol (Sofia). 2004;43 Suppl 3:45-8.

4. Casparis D et al. Effectiveness and tolerability of oral liquid ferrous gluconate in iron-deficiency anemia in pregnancy and in the immediate post-partum period: comparison with other liquid or solid formulations containing bivalent or trivalent iron. Minerva Ginecol. 1996 Nov;48(11):511-8.

5. BSG. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. BSG Guidelines in Gastroenterology. May 2005.

СОДЕРЖАНИЕ 3 (59)/2011

АКУШЕРСТВО

- Пути снижения акушерских кровотечений при преждевременной отслойке и предлежании плаценты
Ю.П. Вдовиченко, Н.П. Гончарук, С.Ю. Вдовиченко141
- Современные подходы к коррекции нарушений функции почек у беременных женщин
М.А. Репина, Е.Г. Крапивина, В.А. Колчина, О.А. Стамбулова ...144
- Особливості системи гемостазу у вагітних з ревматичними вадами серця
Т.В. Авраменко, С.Є. Савченко, Ю.Й. Геревич.....150
- Допологова підготовка вагітних з вродженими вадами серця
В.Є. Дашкевич, **Л.Б. Гутман**, М.С. Кирильчук, Н.І. Тофан154
- Терапевтические особенности угрозы прерывания беременности, сопровождающейся отслойкой плодного яйца
В.А. Заболотнов, А.Н. Рыбалка, Е.Н. Ляшенко,
Т.В. Кузнецова157
- Нейроендокринні і психоемоційні стресорні реакції та їх корекція у вагітних із фіброзно-кістозною хворобою молочних залоз
О.І. Буткова, Л.В. Діденко, І.А. Жабченко, З.М. Латішева.....161
- Лікування неспецифічного вагініту в жінок у II–III триместрі вагітності
В.В. Камінський, О.М. Борис, В.В. Суменко, І.О. Гак165
- Опыт лечения кандидозного вульвовагинита у беременных препаратом Залаин
А.Т. Егорова, М.И. Базина, Е.А. Савицкая173
- Тактики ведення вагітності і родов у жінок з ожиренням
Э.А. Мамедьярова, И.А. Шамхалова178
- Эффективность коррекции дисбиоза влагалища в I триместре беременности
В.Е. Радзинский, И.М. Ордияш, С.В. Апресян.....181
- Практические аспекты лечения неспецифических и кандидозных вульвовагинитов у женщин во время беременности
В.Н. Кузьмин186
- Сучасні аспекти діагностики плацентарної дисфункції в разі багатоплідної вагітності
О.О. Корчинська, Р.М. Міцода, Л.В. Теличко189

ПЕРИНАТОЛОГИЯ И НЕОНАТОЛОГИЯ

- Фето-фетальный трансфузионный синдром: етіопатогенез, діагностика, лікування та розродження
С.І. Жук, В.І. Ошовський, І.О. Ошовська, О.В. Мельник193
- О влиянии перинатального инфицирования на процессы ремоделирования костной ткани в динамике беременности и в послеродовой период
Г.С. Манасова.....197

ГИНЕКОЛОГИЯ

- Влияние дисфункций щитовидной железы на состояние репродуктивной системы женщин
О.О. Литвак.....201
- Синдром полікістозних яєчників – узагальнені аспекти клініки, діагностики, лікування
О.М. Гопчук.....207
- Гиперпластические процессы в эндометрии у женщин с нарушенной менструальной функцией и их коррекция фитопрепаратом Тазалок™
П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян, А.Е. Сидак211

ОНКОЛОГИЯ

- Клініко-морфологічне значення визначення імуногістохімічних маркерів при передпухлинних процесах та раку ендометрія
М.М. Мельник, Л.І. Воробйова, С.В. Неспрядько,
С.Ю. Пустоваров213
- Распространенность высокоонкогенной группы HPV среди пациенток, обратившихся в женскую консультацию
С.Л. Неймарк, С.Н. Бакшеев, Е.И. Мулькина216

TORCH-ИНФЕКЦИИ И ЗППП

- Кольпоскопічні зміни в жінок, інфікованих папіломавірусом людини, під час вагітності та після пологів
В.В. Подольський, А.В. Дербак219
- Выбор препарата для лечения пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза
О.В. Грищенко, И.В. Лахно, В.И. Останина,
Е.В. Милютин226

БЕСПЛОДИЕ И ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ

- Оптимизация современной диагностики хромосомных аномалий, выявляемых у супружеских пар с нарушением репродуктивной функции
Ж.С. Ткаченко, С.В. Денисенко230
- Діагностика безпліддя в сучасних умовах (трубно-перитонеальний фактор)
О.Д. Нікітін, Л.А. Жабіцька.....234

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

- Вплив кверцетину та тіотриазоліну на зміни бронхоальвеолярного лаважу в щурів під впливом циклофосфану та опромінення
І.Ф. Хурані238



Prenatal®

ВИТРУМ®
ПРЕНАТАЛ ФОРТЕ *forte*

СЧАСТЛИВОЕ МАТЕРИНСТВО



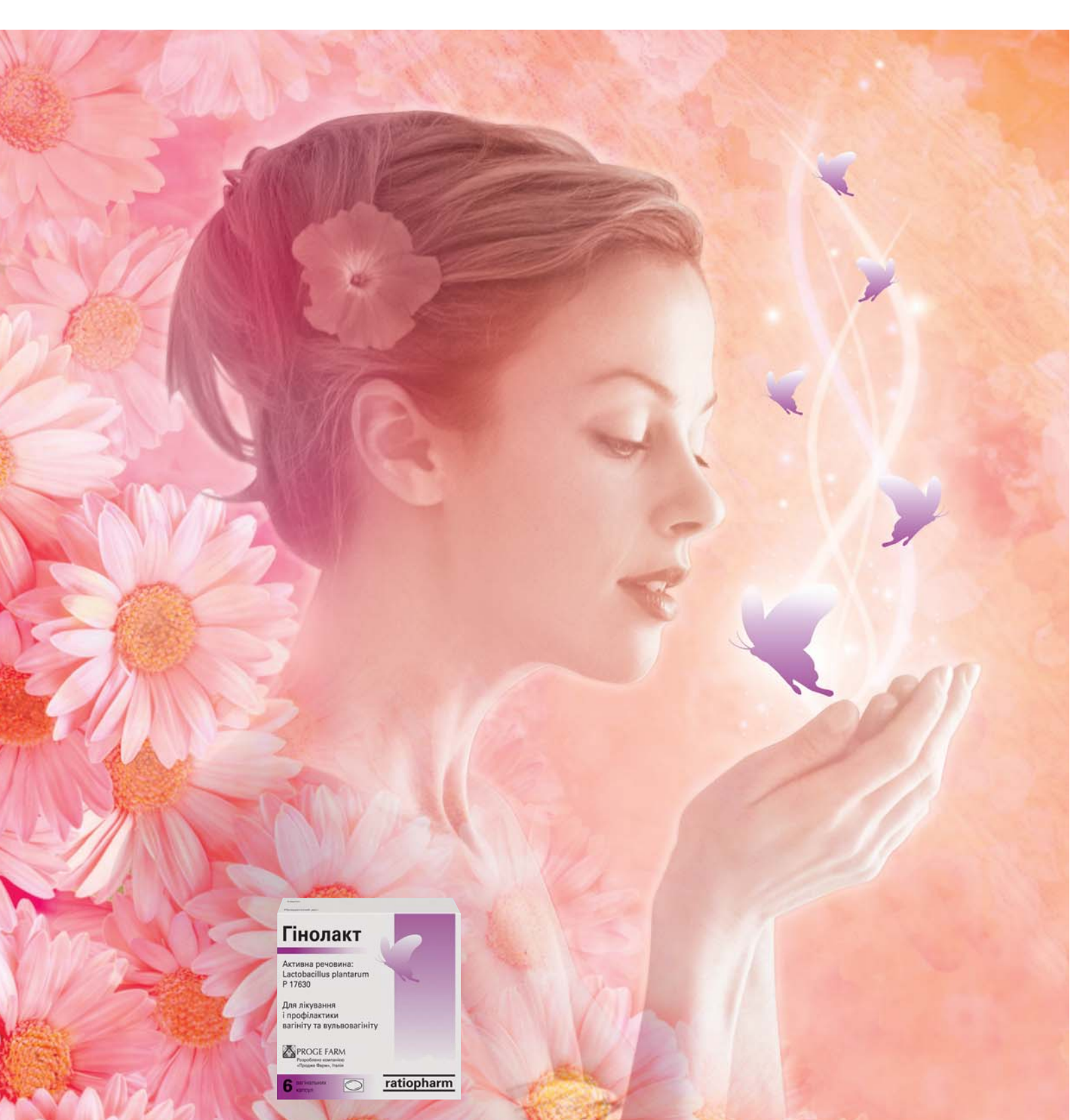
по 30, 60 или 100 таблеток

- **ВОСПОЛНЯЕТ** повышенную потребность беременной женщины в витаминах и минералах
- **СМЯГЧАЕТ** проявления токсикозов
- **СНИЖАЕТ** риск возникновения врожденных пороков развития
- **УМЕНЬШАЕТ** вероятность перинатального риска при назначении в составе прегравидарной подготовки



Рег. свидет. МЗ України № Р. 11.01.03909 от 22.01.07





TEVA

ratiopharm

Гінолакт

Вагінальний пробіотик нового покоління

Відновлює природну мікрофлору піхви
Містить унікальну *Lactobacillus plantarum* P17630,
з доведеними властивостями вагінального пробіотика

Реклама лікарського засобу. Умови зберігання. Зберігати при температурі 2–8°C, у недоступному для дітей місці. Термін придатності 2 роки. Категорія відпуску. Без рецепта. Р.П. МОЗ України № УА/6813/01/01 від 31.07.2008. Виробник. Катаалент Італі С.п.А., Італія. Заявник. ратіофарм Інтернешнл ГмбХ, Німеччина. Повна інформація про застосування препарату міститься в інструкції-вкладиші. Перед застосуванням порадьтеся з лікарем. ТОВ «ТЕВА УКРАЇНА»: вул. Фізкультури, 30-В, м. Київ, 03680 · www.teva.ua



ВИКОНАВЧИЙ ОРГАН КИЇВСЬКОЇ МІСЬКОЇ РАДИ
(КИЇВСЬКА МІСЬКА ДЕРЖАВНА АДМІНІСТРАЦІЯ)
ГОЛОВНЕ УПРАВЛІННЯ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

01034, м.Київ-34, вул. Прорізна, 19, тел. (044) 284-08-75, тел./факс (044) 278-01-03, Call-центр (044) 15-51

**Раїса Моїсеєнко: «Сімейний лікар має свідомо
обирати спеціалізацію,
в цій справі неприпустимий
формальний підхід»**

Одним з пріоритетних напрямків медичної галузі Києва є розвиток мережі первинної медико-санітарної допомоги. Реформування галузі охорони здоров'я передбачає, зокрема, поступовий перехід дільничної мережі на засади загальної практики/сімейної медицини. До кінця року в Києві планується відкрити 90 амбулаторій загальної практики/сімейної медицини в усіх районах міста, в першу чергу – у віддалених житлових масивах.

У зв'язку з цим постає питання перепідготовки кадрів. Як зазначила на підсумковій колегії начальник Головного управління охорони здоров'я КМДА Раїса Моїсеєнко: «Сімейний лікар має свідомо обирати спеціалізацію, в цій справі неприпустимий формальний підхід, підготовка лікарів «для галочки».

«Сімейний лікар – це не просто заміна вивіски дільничного терапевта чи педіатра: це навчання кадрів, їх підготовка. Сімейний лікар має бути готовим взяти на себе відповідальність за ефективність надання медичної допомоги, за здоров'я своїх пацієнтів», – підкреслила Раїса Моїсеєнко.

З метою ліквідації дефіциту лікарів загальної практики/сімейної медицини Київською міською державною

адміністрацією спільно з Національним медичним університетом ім. О.О. Богомольця розроблена та затверджена Міська програма підготовки лікарських кадрів для закладів охорони здоров'я міста Києва на 2011–2018 роки. Зазначена програма передбачає навчання в Національному медичному університеті 140 медиків за спеціальністю «лікар загальної практики/сімейної медицини».

Але задовольнити потребу в лікарях загальної практики/сімейної медицини за рахунок тільки підготовки нових кадрів неможливо. Необхідно проводити перепідготовку вже існуючих кадрів. На сьогодні в первинній мережі Києва працює 650 педіатрів та 730 терапевтів, планується, що саме вони після 6-місячних курсів перепідготовки мають стати кадровою базою сімейної медицини столиці.

Головне управління охорони здоров'я КМДА наголошує, що основним принципом перепідготовки лікарів загальної практики/сімейної медицини має бути принцип добровільності. Дільничні педіатри та терапевти, які не пройдуть перепідготовки, залишаться працювати консультантами у Діагностичних центрах, створених на базі поліклінік. Треба зазначити, що на час проходження курсів перепідготовки заробітна платня лікарів зберігається.

РП в Україні: UA/3481/01/01, №UA/3481/03/01, №UA/3481/02/01 від 30.07.2010



Лабораторія Терамекс:
експерт жіночого здоров'я

ЗДОРОВ'Я СУЧАСНОЇ СІМ'Ї В УКРАЇНІ (за підсумками 2000-2009 рр.)

В.М. Коломейчук

Міністерство охорони здоров'я України

Основні характеристики стану здоров'я сучасної сім'ї

Стан здоров'я сучасної сім'ї залежить від здоров'я кожного з її членів, яке у свою чергу залежить від багатьох чинників. Зокрема, спадковості, генетики, рівня забруднення довкілля, способу та умов життя тощо.

За даними Європейського Бюро ВООЗ [7], до десяти основних чинників щодо тягаря хвороб в Україні у загальному числі DALY (кількість втрачених років здорового життя) належать: тютюн, алкоголь, наркотики, підвищений артеріальний тиск, високий рівень холестерину, високий індекс маси тіла, недостатнє вживання фруктів та овочів, недостатня фізична активність, небезпечний секс, свинець. Ці чинники є однаковими для чоловіків і жінок, але з різницею у їх питомій вазі. Більше 10% у загальному числі DALY у чоловіків становлять тютюн (20,2%), алкоголь (18,3%), підвищений артеріальний тиск (13,9%), високий рівень холестерину (12,7%); у жінок – підвищений артеріальний тиск (20,3%), високий рівень холестерину (16,6%), високий індекс маси тіла (11,4%) [9].

Підписуючи у вересні 2000 р. на Саміті тисячоліття «Декларацію тисячоліття» ООН, Україна взяла на себе зобов'язання досягти Цілей Тисячоліття в галузі розвитку в період до 2015 р. за шістьма напрямками: подолання бідності, забезпечення якісної освіти впродовж життя, забезпечення сталого розвитку довкілля, поліпшення здоров'я матерів та зменшення дитячої смертності, скорочення епідемії ВІЛ/СНІДу і туберкульозу та забезпечення гендерної рівності.

Сьогодні населення України переживає вплив економічної, екологічної і демографічної криз, які посилюють одна одну й гальмують вихід суспільства на шлях підвищення якості життя і сталого соціально-економічного розвитку.

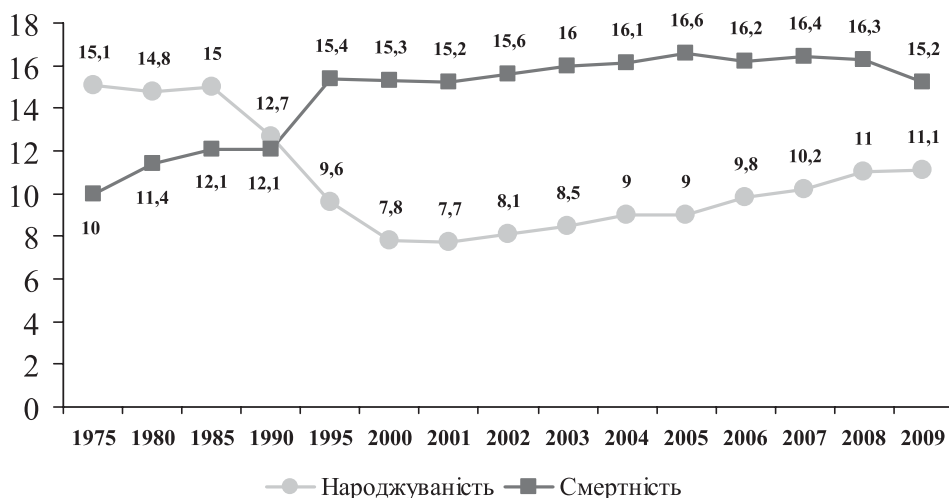
Вирішення питань охорони здоров'я є невід'ємною складовою сучасної політики нашої держави і безпосередньо впливає на відтворення населення та становище сімей в Україні.

Найбільш актуальними демографічними проблемами, коло яких утворює довготривалу кризову ситуацію у соціально-демографічній сфері, можна вважати: *депопуляцію, високий рівень постаріння населення, низьку народжуваність, деформацію шлюбно-сімейних процесів та їх соціальні наслідки, погіршення стану здоров'я та скорочення тривалості життя.*

Серед основних чинників, які негативно вплинули на сучасний стан відтворення населення, в тому числі і на здоров'я сім'ї, слід особливо виділити деформацію структури населення внаслідок специфіки перебігу демографічних процесів у минулому: *інтенсивної міграції молоді та високої передчасної смертності чоловіків*, що в підсумку призвело до демографічної деградації сіл та міст у більшості областей України. Вирішальну роль у підриві демографічної основи відіграли *потужні міграційні потоки.*

Україна продовжує переживати глибоку демографічну кризу. Попри деяке зростання народжуваності в Україні останніми роками (2002 р. – показник народжуваності 7,7 на 1000 населення, 2003 р. – 8,1, 2004 р. – 8,5, 2005 р. – 8,9, 2006 р. – 9,8, 2007 р. – 10,2, 2008 р. – 11, 2009 р. – 11,1), посилення проблем загальної смертності населення (2002 р. – 15,7 на 1000 населення, 2008 р. – 16,3, 2009 р. – 15,3) призводить до поглиблення демографічної кризи (природна втрата становить 4,2%) [19, 20].

Хоча «піки» кризових проявів у відтворенні населення й соціальних процесах припали переважно на середину-кінець 90-х років, а в поточному десятилітті на тлі економічного зростання 2000–2009 рр. було досягнуто зламу певних негативних тенденцій (щодо рівня життя населення, шлюбно-сімейних процесів та народжуваності, деяких демографічних наслідків асоціальних явищ тощо), у цілому значення низки демографічних показників (середньої тривалості життя та окремих показників репродуктивного здоров'я, народжува-



Мал. 1. Динаміка народжуваності та смертності в Україні (на 1 000 населення) [4]

ності, природного убутку населення й ін.), а також індикаторів соціального середовища та стану довкілля в Україні лише «повернулись» до рівня, зафіксованого на момент проведення Міжнародної конференції з народонаселення і розвитку (МКНР) у вересні 1994 р. Тобто траєкторія їх змін за це п'ятнадцятиріччя нагадувала коливання маятника, без вагомих прогресивних зрушень й досягнень більш високого рівня. Соціально-демографічна ситуація в Україні, яка в період проведення МКНР стрімко загострювалась, і через півтора десятиліття потому лишається вельми складною й неоднозначною (мал. 1).

Чисельність населення країни, за даними Держкомстату України, на 01 січня 2010 р. становила **45 млн 963 359** осіб, з них **53,9% (24 778 427)** жінки, чоловіки – **46,1% (21 184 932)**. Кількість жінок віком від 15 до 45 років на 01.01.2010 р. становила **11 690 858 (47,2%)**. Однією з найважливіших складових стану здоров'я населення та, зокрема, сім'ї, є репродуктивне здоров'я населення.

За період 2000–2009 рр. скорочення чисельності населення становило 3 673,5 тис. осіб (або зменшилося на 8,9%), у тому числі міське населення зменшилося на 2 209,9 тис. осіб (7,9%) сільське – на 1 463,6 тис. осіб (7,4%). Зменшення населення, як міського, так і сільського, відбулося в усіх регіонах України. За п'ять останніх років чисельність населення в Україні скоротилася на 1,3 млн осіб, а протягом 2009 р. – на 181 тис. осіб (міського на 42 тис., сільського – на 119 тис. **Чисельність жіночого населення України за період з 2001 по 2009 р. скоротилася на 1 585 257 осіб, або на 6%, чоловічого – на 7,8%**. Відповідно зменшилась кількість жінок фертильного віку (на 915 599 осіб, або 7,2%), дівчат-підлітків 15–17 років (на 373 331 особу, або 32,4%), жінок працездатного віку (на 584 160 осіб, або 4,2%). Одночасно відзначається збільшення кількості жінок пенсійного віку – на 91 070 осіб, або 1,2% [4].

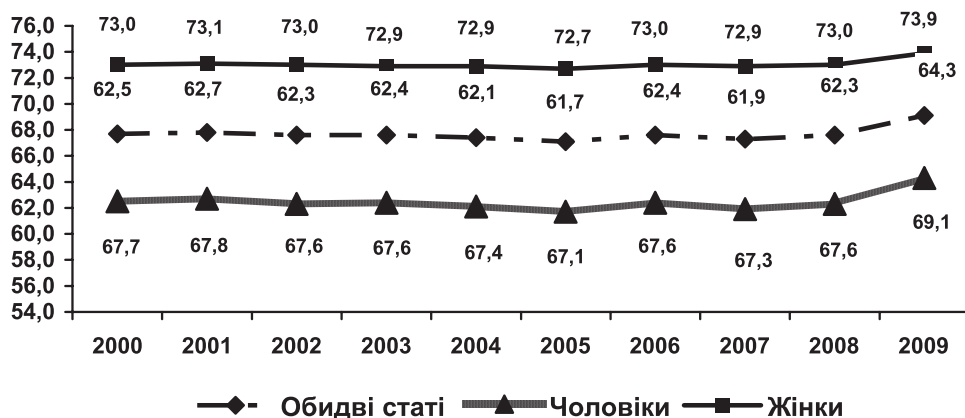
У 2009 р. кількість чоловічого населення переважала кількість жіночого населення лише у віковій групі до 39 років. Це пов'язано не лише з тим, що серед народжених дітей хлопчиків значно більше, ніж дівчаток, а й з обсягом і статеву пропорцією міграційних контингентів. У містах переважання чоловіків зберігається лише у віковій групі до 16 та 26 років. Існуюча диспропорція між чоловічим та жіночим населенням зумовлена не тільки міграційним впливом, а передусім смертністю чоловіків. Особливо смертністю чоловіків працездатного віку, яка перевищує смертність жінок у 3,8 рази, а по окремих класам хвороб у 5–5,5 разу (зовнішні причини смерті – у 5,5 разу, хвороби системи кровообігу, хвороби органів дихання – у 5 разів, хвороби органів травлення – у 3,1 разу, злоякісні новоутворення – у 1,8 разу) [9].

Основною причиною швидкої депопуляції населення за останні десять років є безпрецедентне падіння народжуваності, як у селах, так і в містах. Питома вага дітей віком 0–17 років на 1 січня 2010 р. становила 17,8%, що на 31,3% менше порівняно з 2000 р. Хоча в селах дитородна активність вища, ніж у містах, показник життєвості (співвідношення чисельності народжених і померлих) був нижчим, ніж у містах. Це зумовлено високим ступенем демографічного постаріння населення у сільській місцевості. За період 1999–2009 рр. показник життєвості по Україні збільшився з 0,54 у 1999 р. до 0,73 у 2009 р., що на 35% більше, ніж у 1999 р. Позитивні зрушення зумовлені незначним підвищенням народжуваності та зменшенням смертності. Цей показник у містах у 2009 р. становив 0,78, у сільській місцевості – 0,63. З року в рік найвищий рівень життєвості населення зберігається серед населення західних областей, що певною мірою пояснюється збереженням традиції дводітності сімей у цих областях.

Сумарна плідність визначається інтенсивністю повікових народжень. За останні п'ять років скорочення плідності відбулося у групі жінок 15–19 років на 12,3% [4], в усіх інших вікових групах спостерігається зростання цього показника: 20–24 роки – на 5,9%, 25–29 років – на 31,7%, 30–34 роки – на 31,7%, але найінтенсивніше зростання плідності характерне для жінок старшого віку 35–39 років (сумарна плідність зростає в 1,7 разу). Вік найвищої народжуваності припадає на період 20–30 років. Цей вік збігається з віком соціального становлення жінки та періодом її найвищої працездатності. Прагнення до професійного становлення є одним із факторів, який гальмує реалізацію дитородної функції жінки, спонукає обмежувати число дітей в сім'ї, що часто суперечить інтересам суспільства. Необхідно констатувати, що тенденція до зниження повікової народжуваності зберігається.

Коефіцієнт народжуваності (кількість народжень за рік на 1 000 жінок відповідного віку). Цей коефіцієнт у 2000 р. оцінювався як «дуже низький», а у 2001 р. (рік найнижчої народжуваності) – як «надзвичайно низький». Найбільш об'єктивною характеристикою процесу народжуваності є сумарний коефіцієнт народжуваності, який з 1,47 у 2000 р. (для міського населення) та 0,94 (для сільського населення) зріс відповідно до 1,79 та 1,34 у 2009 р. **Для протистояння відтворення поколінь у цілому достатньо, щоб сумарний коефіцієнт народжуваності становив 2,2**, адже не всі діти виживуть, не всі, які досягнуть дитородного віку, будуть мати дітей. На жаль, на сучасному етапі в Україні цей показник залишається надзвичайно віддаленою метою.

Найбільш точним узагальнюючим показником стану відтворення населення є його **нетто-коефіцієнт**. Тобто по-



Мал. 2. Середня очікувана тривалість життя при народженні (роки) [4]

Показники дожиття в Україні (на 100 осіб відповідної статі, в%) [4]

Вікові групи	2000 р.			2005 р.			2009 р.		
	Обидві статі	Чоловіки	Жінки	Обидві статі	Чоловіки	Жінки	Обидві статі	Чоловіки	Жінки
До 15 років	58,3	53,2	63,6	57,6	52,3	63,2	59,6	54,8	64,3
До 45 років	30,9	26,7	34,9	30,4	20,4	30,2	32,0	28,0	35,7
До 65 років	15,9	13,5	17,7	15,9	13,5	17,8	16,5	14,1	18,3

казник дожиття дівчаток до віку матері при їх народженні: якщо він менший за 1, тоді сучасні умови народжуваності і смертності не можуть забезпечити в майбутньому заміну материнського покоління дочірнім. За період 2005–2009 рр. нетто-коефіцієнт зріс на 20,7%, а відносно до 2000 р. – на 40%. Але все ще не досягає своєї мінімальної межі (1). Так, у 2000 р. нетто-коефіцієнт становив 0,50, у 2005 р. – 0,58, у 2009 лише 0,7 [4]. Прогнози щодо заміни материнського покоління дочірнім доволі песимістичні.

Повікові показники смертності обумовлюють такий важливий інтегральний показник, як *середня очікувана тривалість життя при народженні*, на який особливо впливає смертність дітей, молоді, осіб працездатного віку тощо. Показник середньої очікуваної тривалості життя поряд із загальними показниками народжуваності, смертності та природного приросту є індикатором стану здоров'я населення та ефективності державної політики в цілому і, зокрема, у сфері хорони здоров'я. В Україні п'ятдесят років назад середня очікувана тривалість життя перебувала на рівні розвинених країн світу. Сьогодні наша країна відстає від середнього показника країн ЄС на 11 років, причому це відставання за останні роки збільшилось (мал. 2).

Різниця між показниками середньої очікуваної тривалості життя у чоловіків та жінок у 2009 р. становила 9,6 років (2000 р. – 10,5 року). Найпомітніше скорочення середньої очікуваної тривалості життя протягом 2009 р. спостерігалось у Дніпропетровській та Київській (67,9), Чернігівській (67,8), Донецькій (67,7), Миколаївській (67,5) областях [4]. Такі коливання пояснюються дією структурного чинника. Так, у західних областях України відносно молода вікова структура населення, що змінює загальний коефіцієнт смертності у бік зменшення. На півночі та в центрі, навпаки, надто стара вікова структура.

На основі смертності у вікових групах населення формується ще один статистичний показник, який досить наочно віддзеркалює особливості смертності в різних групах населення, особливо щодо статі – це показник дожиття до запропонованих ВООЗ вікових рубежів: до 1 року, до 15 років, до 45 років, до 65 років. В Україні за останні десять

років ці показники дещо відрізняються від попередніх років, а саме: спостерігається більша імовірність дожити до 1 року (зростання на 2,1%) та до 15 років (зростання на 2,2%), до 65 років (зростання на 3,8%), проте зменшилась імовірність дожити до 45 років – зменшення на 2,3% (табл. 1).

Прогнозована оцінка очікуваної тривалості життя у 2009 р. становила 62,5 року для чоловіків і 74,2 року для жінок.

Резерви подовження тривалості життя в Україні є доволі значними. Для їх реалізації необхідне, насамперед, визначення цільових груп, тобто груп підвищеного ризику, характеристики смертності яких є найбільш несприятливими і негативно позначаються на показниках життєздатності населення України в цілому, а також оцінка ролі окремих причин смерті у формуванні існуючого режиму доживання населення.

Слід зазначити, що сільське населення України – старше за міське, що є відображенням більшого ступеня його постаріння порівняно з міським; жінки старші за чоловіків як у селах, так і в містах. Найвищий середній вік у сільських жінок – на початок 2009 р. він становив 43,6, що на 6 років більше, ніж у чоловіків. Середній вік міських жінок у 2009 р. становив 41,9 року, у чоловіків – 37,2 року (різниця – 4,7 року).

Об'єктивно оцінити стан здоров'я населення країни можливо лише з урахуванням не тільки рівня народжуваності, а й з урахуванням та аналізу причин смертності населення. Вже зазначалося, що сучасна ситуація характеризується високим рівнем смертності населення в цілому та надсмертністю чоловіків, переважно працездатного віку. Надзвичайно високий рівень чоловічої смертності частково спричиняється природними факторами, але сучасна наука пояснює її переважно суспільними факторами. Це насамперед умови праці чоловіків, які зайняті переважно в галузях з високим ризиком травми і втрати здоров'я, а також поширеністю шкідливих звичок – тютюнопаління, надмірного вживання алкоголю. Соціальні фактори збільшують і захворюваність, і травматизм чоловічого населення країни (табл. 2).

Основні причини смертності населення України (на 100 тис. населення чоловічого або жіночого) [4]

Причини смерті	2000 р.			2005 р.			2009 р.		
	Обидві статі	Чоловіки	Жінки	Обидві статі	Чоловіки	Жінки	Обидві статі	Чоловіки	Жінки
Усі причини, в тому числі:	1532,8	1663,6	1419,4	1660,2	1854,6	1493,4	1537,6	1658,7	1434,1
Інфекційні та паразитарні хвороби	26,8	48,8	7,6	36,6	63,0	13,9	32,9	54,5	14,5
Злоякісні новоутворення	196,4	240,0	158,5	193,2	235,9	156,6	191,0	229,9	157,7
Хвороби системи кровообігу	938,0	853,3	1009,7	1037,7	1000,3	1069,8	1002,1	941,5	1053,9
Хвороби органів дихання	76,6	113,6	44,5	59,4	94,7	29,2	45,9	70,1	25,1
Хвороби органів травлення	44,9	63,0	29,2	67,3	94,1	44,3	65,4	91,4	43,3
Нещасні випадки, отруєння та травми	148,8	252,8	58,5	148,5	253,4	58,5	106,5	181,6	42,2

Таблиця 3

Структура смертності населення України за статтю та причинами смерті (% до підсумку)

Причини смерті	2000 р.			2005 р.			2009 р.		
	Обидві статі	Чоловіки	Жінки	Обидві статі	Чоловіки	Жінки	Обидві статі	Чоловіки	Жінки
Інфекційні та паразитарні хвороби	1,7	2,9	0,5	2,2	3,4	0,9	2,1	3,3	1,0
Хвороби органів травлення	2,9	3,8	2,0	4,0	5,0	2,9	4,3	5,5	3,0
Хвороби органів дихання	5,0	6,8	3,1	3,6	5,1	1,9	3,0	4,2	1,8
Зовнішні причини смерті	9,7	15,2	4,1	8,9	13,7	3,9	6,9	10,9	2,9
Злоякісні новоутворення	12,8	14,4	11,2	11,6	12,7	10,5	11,7	13,1	10,4
Хвороби системи кровообігу	61,2	51,4	71,1	62,5	53,9	71,6	65,2	56,7	73,5
Інші причини	6,7	5,5	8,0	7,2	6,2	8,3	6,8	6,3	7,4
Усього	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0

Як видно з табл. 2, структура смертності в Україні за причинами смерті залишається більш-менш сталою: основна частка смертей припадає на хвороби системи кровообігу, новоутворення та зовнішні причини смерті. Усі вказані причини смерті складають у 2009 р. 93,9%, інші причини смерті – 6,1% (у 2000 р. – 93,3%, інші – 6,7% відповідно). Вирішальний вплив на показники смертності у 2009 р. має смертність від хвороб системи кровообігу (65,2%), а також від злоякісних новоутворень (11,7%).

Хоча за десять років відбулося зменшення смертності: від серцево-судинних хвороб на 0,7%, хвороб органів дихання в 1,8 разу, зовнішніх причин смерті в 1,5 разу, злоякісних новоутворень на 10,6%. Але є зростання смертності від хвороб органів травлення (на 26,2%), інфекційних та паразитарних хвороб – на 12,5% (табл. 3) [4].

Структура і рівень смертності населення у працездатному віці останнім часом мали свої особливості: до 2004 р. перше місце в структурі смертності населення працездатного віку займав клас «Нещасні випадки, отруєння та травми», клас «Хвороби системи кровообігу» – на другому місці, клас «Злоякісні новоутворення» – на третьому місці. Але, починаючи з 2004 р., структура смертності у працездатному віці зазнала змін. Зокрема, на перше місце перемістився клас «Хвороби системи кровообігу», на друге – клас «Зовнішні причини смерті», клас «Злоякісні новоутворення» стабільно залишається на третьому місці (табл. 4). Зміни в структурі смертності спричинені, перш за все, тим, що з року в рік збільшується кількість захворювань системи кровообігу. Хвороби цього класу, крім інших чинників, зумовлені й тим, що більшість населення веде малорухомий спосіб життя, страждає від надмірного вживання алкоголю та тютюну.

Важливими показниками стану здоров'я населення є захворюваність і поширеність хвороб. Захворюваність характеризує можливість адаптації населення до чинників довкілля, а поширеність хвороб значною мірою відображає накопичення хронічної патології. Тому зростання показника поширеності хвороб може бути зумовлено успіхами в лікуванні хвороб та подовженням тривалості життя хворих із гострими невідкладними станами.

За останні 5 років поширеність захворювань зросла у більшості класів хвороб: хвороби системи кровообігу – на 30,5%; хвороби крові, кровотворних органів та окремі порушення із залученням імунного механізму – на 26%; хвороби органів травлення – на 19%; хвороби сечостатевої системи – на 16%; новоутворення – на 15% тощо [4]. Зниження поширеності захворювань відбулось у класах: симптоми, ознаки та відхилення від норми, що виявлені при лабораторних та клінічних дослідженнях, – на 36%; вроджені аномалії (вади розвитку) – на 18%; хвороби шкіри та підшкірної клітковини – майже на 4%; деякі інфекційні та паразитарні хвороби – на 2%.

У 2009 р. зберігається негативна динаміка захворюваності і поширеності хвороб серед осіб працездатного віку, що не може не вплинути на стан здоров'я сучасної сім'ї, а відповідно і на демографічні показники в цілому.

За останні 5 років первинна захворюваність серед чоловічого населення зросла на 4%; у той же час хвороби крові, кровотворних органів та окремі порушення із залученням імунного механізму зросли на 17,3%; хвороби сечостатевої системи – на 8,9%; травми, отруєння та деякі інші наслідки дії зовнішніх причин – на 6,5%.

Частота реєстрації усіх хвороб серед жіночого населення України має стійку тенденцію до зростання. За період з 2001

Таблиця 4

Рівень та структура причин смертності населення працездатного віку (%) [4]

Причини смерті	Рівень смертності (‰)			Структура смертності (%)		
	2000 р.	2005 р.	2009 р.	2000 р.	2005 р.	2009 р.
Зовнішні причини смерті	182,4	181,8	127,1	30,6	26,7	18,7
Хвороби системи кровообігу	168,2	197,0	164,7	28,3	28,9	24,3
Злоякісні новоутворення	93,4	93,0	90,7	15,7	13,7	13,4
Хвороби органів травлення	39,0	67,9	63,6	6,6	10,0	9,4
Хвороби органів дихання	31,1	30,1	23,8	5,2	4,4	3,5
Інфекційні та паразитарні хвороби	36,9	52,9	47,8	6,2	7,8	7,0
Інші причини	44,0	58,0	156,3	7,4	8,5	23,7
Усього	595,0	680,7	674,0	100,0	100,0	100,0

по 2009 р. поширеність хвороб серед жінок 0–100 років і старші зросла на 23,5% (з 163 093,2 на 100 000 відповідного населення у 2001 р. до 201 403 у 2009 р.). **Загальна захворюваність жіночого населення зросла на 15%.** У тому числі на хвороби крові, кровотворних органів та окремі порушення із залученням імунного механізму – на 30%; хвороби системи кровообігу – на 24,5%; хвороби органів травлення – на 20,7%; хвороби ендокринної системи, порушення обміну речовин – на 18%; хвороби сечостатевої системи – на 14% [4, 12, 13].

Найбільше зростання поширеності хвороб відзначається серед дівчат 15–17 років включно (на 37,7% – з 14 998,8 на 10 000 відповідного населення у 2001 р. до 20 659 – у 2009), що потребує звернути увагу фахівців на стан здоров'я дівчаток 15–17 років – майбутніх матерів. У структурі поширеності хвороб дівчаток 15–17 років у 2009 р. хвороби органів дихання посідали перше місце, на другому – хвороби органів травлення, третє місце посідали хвороби сечостатевої системи.

Упродовж останніх років злоякісні новоутворення стабільно посідають одне з провідних місць у загальній захворюваності та смертності населення як в Україні, так і в усьому світі. У нашій країні рак є причиною понад 15% усіх летальних випадків і поступається за цим показником лише серцево-судинним захворюванням. За оцінками ВООЗ, до 2020 р. щороку виявлятимуться 20 млн нових випадків раку. Останніми роками простежується незначна позитивна тенденція до зниження показника смертності населення від раку. Проте, якщо порівняти цей показник з країнами Європейського Союзу (ЄС), то в Україні він становить 192 на 100 тис. населення, тоді як у країнах ЄС – 173,6 на 100 тис. населення. У структурі онкологічної захворюваності жіночого населення перших шість місць посідають рак грудної залози, рак шкіри, рак шлунка, рак тіла матки, рак шийки матки, рак яєчників.

Злоякісні пухлини жіночої репродуктивної системи є найбільш поширеною причиною в структурі онкологічної захворюваності (37%) [13]. Така негативна тенденція спостерігається лише в країнах СНД та Східної Європи. Країнам Західної Європи вдалося досягти значного зниження показників онкологічної захворюваності та смертності, в т.ч. статевої сфери, що свідчить про достатній рівень профілактичних програм, а також високий рівень діагностично-лікувального процесу.

Середня питома вага хворих на рак жіночої статевої сфери за останні 5 років серед усіх онкологічних хворих обох статей становить близько 18,6%, а серед онкологічно хворих жінок – 38,2%. За причиною смерті злоякісні пухлини жіночих статевих органів посідають друге місце, а серед жінок працездатного віку – перше, що вказує на надзвичайну актуальність проблеми. Утрати жінок від зазначених хвороб мають соціальне значення, оскільки молоді жінки репродуктивного віку (15–49 років) складають майже третину від загальної кількості онкогінекологічних хворих (27,5%). Щороку в країні реєструються онкозахворювання репродуктив-

них органів майже в 16 тис. жінок та в понад у 15 тис. – рак молочної залози (мал. 3) [1].

Аналіз вікової структури захворюваності показав, що найбільш питома вага в жінок молодшого віку (15–29 років) припадає на рак шийки матки (РШМ) – 28,4%. Найбільшу питому вагу в структурі смертності від злоякісних пухлин у жіночого населення посідають злоякісні пухлини молочної залози, шийки матки та шлунка (30–40%) [1]. Візуальні форми становлять 40%.

Стан онкологічної допомоги населенню визначається показниками діагностики та лікування. Показник летальності до року з моменту встановлення діагнозу є інтегральним показником оцінки стану протиракової діяльності. У 2009 р. загальний показник летальності до року серед всіх онкологічних хворих був на рівні 36%. У хворих на рак шийки матки у 2008 р., за уточненими даними, – 19,8%. У 2009 р. у хворих на рак шийки матки показник збільшився до 23,5% [1].

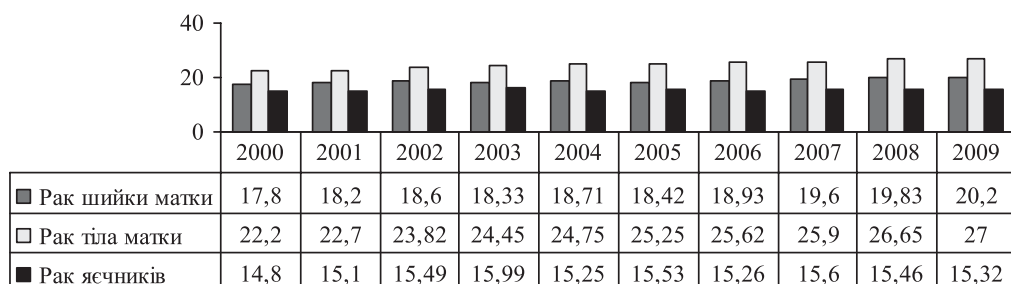
Щорічні втрати, пов'язані зі злоякісними новоутвореннями, становлять близько 14–15 тис. жінок, що вкрай негативно впливає на демографічну ситуацію в Україні.

Отже, аналіз захворюваності на злоякісні новоутворення свідчить про те, що на сучасному етапі в Україні діагностика та лікування злоякісних новоутворень перебувають на низькому рівні, що призводить до значних втрат населення, передусім репродуктивного віку.

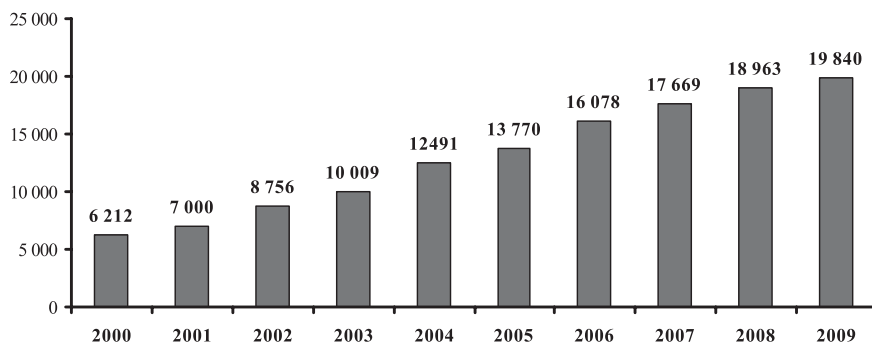
Характеризуючи сучасний стан здоров'я сім'ї, конче необхідно зупинитися на тому, що зростає поширеність соціально зумовлених хвороб (ВІЛ-інфекції, туберкульозу, наркоманії, алкогольних психозів тощо) та захворюваність на них.

Захворюваність на туберкульоз та смертність від нього залишаються на рівні, що визначає ситуацію з туберкульозом як епідемію. Рівень захворюваності та смертності від туберкульозу в 8–10 разів перевищує відповідні показники у більшості країн ЄС і становить 83,2% захворюваності і 79,8% смертності на 100 тис. населення [13]. Протягом останніх двох років захворюваність на туберкульоз несуттєво знизилася (на 1,1%). Однак ця тенденція не може вважатися довготривалою, оскільки недостатньо контролюються епідемічні фактори ризику, наприклад ВІЛ/СНІД, та зростає резистентність штамів мікобактерій туберкульозу до лікарських засобів.

З метою поліпшення епідемічної ситуації з захворюваністю на туберкульоз 8 лютого 2007 р. Законом України прийнято «Загальнодержавну програму протидії захворюванню на туберкульоз у 2007–2011 рр.». Завдання боротьби з туберкульозом є одним з пріоритетів державної політики у сфері охорони здоров'я. На жаль, сучасний стан контролю за туберкульозом має суттєві недоліки, які не дозволяють у найкоротші строки покращити епідемічну ситуацію з туберкульозом. Ситуацію із захворюваністю на туберкульоз експерти оцінюють як напружену і навіть критичну. З огляду на те, що ця хвороба є соціально зумовленою, а рівень та якість



Мал. 3. Захворюваність жінок на злоякісні пухлини жіночих статевих органів (на 100 тис. жіночого населення)



Мал. 4. Динаміка офіційно зареєстрованих нових випадків ВІЛ-інфекції у громадян України за період 2000–2009 рр. [3]

життя сімей в Україні є недостатнім, кожна людина (відповідно і кожна родина) перебуває в небезпеці захворіти на туберкульоз.

Як зазначалося, не може не впливати на стан здоров'я сучасної сім'ї епідемія ВІЛ-інфекції/СНІДу. Захворюваність на ВІЛ-інфекцію/СНІД, незважаючи на зусилля держави, міжнародних і національних неурядових організацій, ще не має тенденції до стабілізації (мал. 4).

Розповсюджувачами інфекції все ще залишаються споживачі ін'єкційних наркотиків, однак останнім часом спостерігається тенденція генералізації епідемії ВІЛ-інфекції, що характеризується залученням до епідемічного процесу загального населення, домінуванням статевого шляху передачі ВІЛ унаслідок виходу епідемії за межі уразливих груп. У 2009 р. понад 77% ВІЛ-інфікованих громадян України були особи репродуктивного та працездатного віку – 15–49 років. Разом з тим, в останні роки зменшується частка випадків захворювань на ВІЛ-інфекцію у віковій групі 15–24 років серед усіх уперше зареєстрованих випадків ВІЛ-інфекції: у 2006 р. – 16%, у 2007 р. – 15%, у 2008 р. – 13%, у 2009 р. – 12%. Це також свідчить про деяку стабілізацію епідемічної ситуації з ВІЛ-інфекції в цілому через зміну поведінки молоді на менш ризиковану.

Необхідно особливо підкреслити, що з початку 2000-х років в Україні відзначається «фемінізація епідемії ВІЛ-інфекції». Нині серед залученого до епідемії дорослого населення 44,9% становлять жінки, 91,4% з яких фертильного віку [3]. Основні складові стратегії боротьби з явищем фемінізації епідемії ВІЛ-інфекції – це первинна профілактика, спрямована на попередження ризикованої поведінки; і вторинна профілактика, яка включає суто медичні заходи: безпеку донорства, попередження передачі ВІЛ від матері до дитини і великого комплексу медичної допомоги ВІЛ-інфікованим і хворим на СНІД.

Показник смертності дітей грає багатогранну роль у визначенні благополуччя сучасної сім'ї та розглядається ВООЗ як критерій стану охорони здоров'я, охорони материнства і дитинства, а також як індикатор якості життя населення. Смертність дітей першого року на 2,2–2,3% скорочує участь кожного покоління в процесі суспільного виробництва.

Смертність дітей до 1 року є одним із найчутливіших індикаторів ступеня соціально-економічного розвитку суспільства, що акумулює в собі рівень освіти і культури, стан навколишнього середовища, ефективність профілактичних заходів, рівень доступності та якості медичної допомоги, розподіл соціальних і матеріальних благ у суспільстві тощо. Життєздатність новонароджених найсильніше реагує на зрушення у медичному обслуговуванні та санітарній ситуації в країні. Якість життя кожної родини, рівень її економічного забезпечення та соціального благополуччя, рівень загальної культури та культури здо-

рового способу життя безпосередньо впливають на рівень смертності немовлят.

Стійке зниження рівня дитячої смертності в Україні почалося на піку медико-демографічної кризи, в роки найвищого рівня загальної смертності – у 2000 р. 11,9 на 1000 народжених живими. У 2009 р. рівень смертності дітей у віці до 1 року становив 9,4% [11]. З 1 січня 2007 р., згідно з рекомендаціями ВООЗ, Україна перейшла на європейські критерії обліку дитячої смертності, що слугувало основною причиною різкого збільшення зареєстрованих смертей.

Зниження рівня малюкової смертності в Україні частково можна пов'язати з адаптацією населення до нових економічних умов, а також із поліпшенням соціально-економічної ситуації, яке спостерігалось з 2004 р. Разом з тим що у 2000–2009 рр. спостерігалось зниження рівня дитячої смертності, значною залишилася розбіжність між показниками смертності хлопчиків та дівчаток у віці до 1 року. Рівень смертності хлопчиків у 1,3 рази вищий смертності дівчаток (2000 р. – 13,8% і 9,8%; 2009 р. – 10,3% і 8,4% відповідно). Протягом багатьох десятиріч рівень смертності немовлят у містах був значно нижчим, ніж у сільській місцевості. Починаючи з 1997 р., ця тенденція змінилась і в період 2000–2003 рр. показники смертності немовлят у міських та сільських поселеннях зрівнялися.

Рівень смертності дітей у віці 0–4 роки за період 2000–2009 рр. знизився на 28% (у 2000 р. – 15,6 у 2009 р. – 11,1 на 1000 народжених живими відповідного віку) [9]. Структура смертності не відрізняється від структури смертності дітей до 1 року. Діти 5–10-річного віку помирають на сьогодні у 1,5–2 рази рідше, ніж малята, і найчастіше гинуть від зовнішніх причин, причому хлопчики в 2 рази частіше, ніж дівчатка.

За останнє десятиріччя відбулися значні зміни рівня смертності дітей віком 0–14 років – з 13,1% у 1990 р. до 10,5% у 2009 р. Перше місце посідають зовнішні причини смерті – 20,9%. Так, у 2009 р. загинули від нещасних випадків, що пов'язані з транспортом, 142 дитини, покінчили життя самогубством 54 дитини, що вдвічі менше порівняно з 2000 р. Особливе занепокоєння викликає сільська дитяча надсмертність від зовнішніх причин, де показники смертності вдвічі перевищують загальний показник по Україні від усіх причин. Ці причини можуть бути усунені за умови якісного догляду та піклування в сім'ї.

У структурі дитячої смертності на другому місці смертності від природжених вад розвитку, деформацій та хромосомних аномалій – 16%. На третьому – хвороби нервової системи – 5,2%. Злоякісні новоутворення та хвороби органів дихання за своєю кількістю посідають четверте та п'яте місця відповідно. Структура причин смертності у віковій групі 0–17 років майже не відрізняється від структури смертності дитячого населення у віці від 0 до 14 років.

Важливим показником стану здоров'я членів сучасної сім'ї та показником соціальної захищеності є рівень інвалідності, передусім дітей. В Україні станом на 01.01.2010 р. зареєстровано **165 364** дитини, які мають статус дитини-інваліда, що становить 2,02% від усього дитячого населення країни. Показник інвалідності на 10 тис. дітей за останні 3 роки зріс на 4%, що зумовлено впровадженням відповідно до рекомендацій ВООЗ з 1 січня 2007 р. нового порядку реєстрації випадків народження та смертності.

Щорічно вперше набувають інвалідність 18 тис. дітей. Це потребує створення єдиної комплексної системи медико-соціальної реабілітації дітей у всіх вікових періодах, особливо виходжування дітей, які народилися з низькою та критично низькою масою тіла.

Міністерством охорони здоров'я окрім лікувальної роботи з медичної реабілітації дітей-інвалідів проводяться заходи, що забезпечують профілактичний етап попередження інвалідизації дитячого населення – перш за все робота з майбутніми батьками в центрах планування сім'ї та медико-генетичних центрах, а також забезпечення діяльності центрів та відділень перинатології та неонатології, де проводиться своєчасна профілактика, діагностика та лікування новонароджених з вадами розвитку, ушкодженнями нервової системи та ін. Станом на початок 2010 р. у країні функціонує 65 медико-генетичних центрів, завдяки роботі яких покращується рання діагностика захворювань, які можуть призвести до ранньої інвалідизації дітей, що дає змогу розпочати ранню реабілітацію таких малюків.

З метою ранньої діагностики, лікування та зменшення відсотка інвалідизації дітей, що народились з критично малою масою тіла, а також з метою покращання якості надання медичної допомоги новонародженим з ретинопатією, моніторингу дітей, хворих на ретинопатію, а також зменшення рівня інвалідності по зору створено три міжрегіональні центри з діагностики та лікування ретинопатії в новонароджених у містах Київ, Одеса, Харків. Протягом 2009–2011 рр. планується створення ще трьох таких центрів у містах Львів, Дніпропетровська та АР Крим.

Враховуючи, що *в структурі дитячої інвалідності перше місце посідають уроджені вади розвитку (5, 4%)*, у тому числі вроджені вади серця [9], МОЗ створено Науково-практичний медичний центр дитячої кардіології та кардіохірургії, в якому проводиться раннє хірургічне втручання, завдяки чому вдається сприяти зниженню інвалідизації дитячого населення.

Слід зазначити, що населення України протягом останнього часу живе в умовах постійного напруження та перманентного емоційного стресу. Соціальна та економічна нестабільність призводять до кількісних та якісних змін структури нервово-психічної захворюваності населення. Розлади психіки та поведінки становлять 1,4% у структурі поширеності хвороб та 0,3% – у загальній захворюваності населення України. Розлади психіки є однією з основних причин інвалідизації населення, що, в свою чергу, призводить до значного соціального навантаження суспільства.

Отже, здоров'я сучасної сім'ї, як і здоров'я населення в цілому, залежить від соціального та економічного благополуччя, важливу роль відіграє здоровий спосіб життя, адекватне харчування, належні умови життя та побуту, стан навколишнього природного середовища, планування сім'ї, спадковість, а також доступність якісних медичних послуг.

Таким чином, проблемою в галузі охорони здоров'я є невідповідність сучасним реаліям діючої в Україні моделі охорони здоров'я, призначеної для функціонування в умовах планової економіки, що конкретизується у таких проявах:

– зниження доступності: безоплатність медичної допомоги не досягається, державні гарантії не збалансовані з їх фінансовим забезпеченням. 18,5% домогосподарств не мо-

жуть отримати необхідної медичної допомоги. Питома вага особистих витрат населення на душу населення на охорону здоров'я становить більше 40% від загального обсягу фінансування галузі. 10% від загальних витрат на медичну допомогу становлять тіньові платежі.

– не забезпечується результативний захист населення від фінансових ризиків: галузь зосереджується на задоволенні власних потреб, а не потреб населення. Бюджетні витрати на фінансування приблизно на 58% покривають зарплати медичних працівників. Капітальні видатки (нове будівництво, придбання обладнання, ремонт) становлять менше 8%.

– низька якість медичних послуг: очікувана тривалість життя в Україні на 10 років нижче, ніж у більшості розвинених країн Європейського регіону (68,1). Високим є рівень загальної смертності, відзначається надсмертність чоловіків працездатного віку. Спостерігається тенденція щодо зростання захворюваності на такі соціально небезпечні хвороби, як ВІЛ/СНІД та туберкульоз.

Для вирішення цих проблем необхідно забезпечити рівний та справедливий доступ усіх членів суспільства до необхідних медичних послуг, високу якість та ефективність цих послуг при збереженні соціально прийнятної обсягу державних гарантій. Поступово, за умов реформування існуючої бюджетної системи охорони здоров'я, створити підґрунтя щодо подальшого введення обов'язкового медичного страхування.

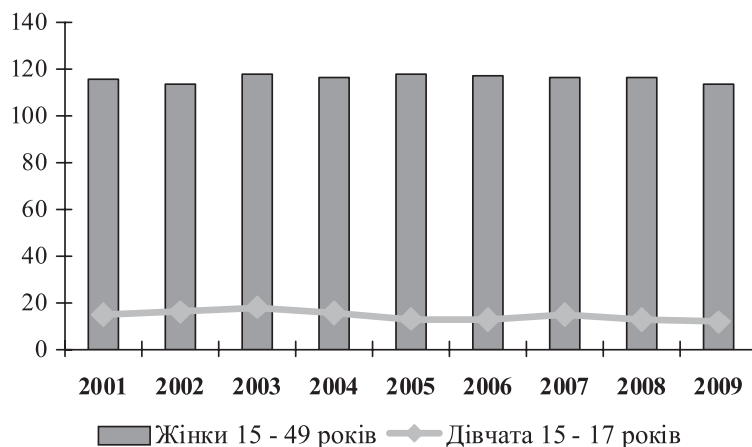
Поліпшення умов життя сімей і дітородної діяльності населення з дотриманням запропонованих пріоритетів і принципів дасть можливість підвищити ефективність соціальної інвестиції і просунути на шляху досягнення поставленої мети – зміцнення інституту сім'ї, підвищення дітородної активності населення в Україні та прискорення виходу з демографічної кризи. Ефективність сімейної і пронаталістської політики в Україні нині слід оцінювати не тільки за приростом народжуваності, а й за критеріями поліпшення умов для дітородної діяльності населення: зниження рівня бідності сімей з дітьми, підвищення доступності якісної освіти і медичних послуг, скорочення масштабів соціального сирітства, поліпшення стану здоров'я матерів і дітей.

Для того щоб замкнути коло «здорові батьки – здорові діти – здорова молодь – здорові майбутні батьки – здорове майбутнє покоління – здорова нація», необхідна консолідація зусиль медиків, педагогів, юристів, соціальних працівників, урядових і неурядових структур. Важливим завданням є поліпшення репродуктивної культури кожного члена суспільства, розуміння її важливості в рамках управління охороною здоров'я. Адже, здоров'я людини – це інтегрований прояв загальноекономічного, екологічного, соціально-культурного та політичного стану суспільства.

Репродуктивне здоров'я: основні проблеми та шляхи їх розв'язання

Виконання жінкою функції материнства є запорукою, біологічною основою продовження життя сім'ї, нації, з рештою – держави. Народження і виховання дітей у сучасному суспільстві залишається одним з основних призначень жінки. Заходи із формування та збереження репродуктивного здоров'я посідають чільне місце серед заходів, спрямованих на зниження негативного впливу на кризову демографічну ситуацію в країні.

Основними показниками репродуктивного здоров'я населення, які характеризують та впливають на демографічну ситуацію, є народжуваність, стан здоров'я вагітних жінок, здоров'я новонароджених дітей, безпечність пологів, материнська та маюкова смертність, невиношування вагітності, безплідність та онкогінекологічна захворюваність.



Мал. 5. Частота захворюваності на злоякісні новоутворення жінок фертильного віку на 100 000 відповідного населення [13]

Формування репродуктивного здоров'я – процес тривалий і складний. Здоров'я чоловіка та жінки і його невід'ємний компонент – репродуктивне здоров'я – значною мірою визначається умовами розвитку дитини в утробі матері, в період новонародженості, в дитинстві та підлітковому віці. Науковці виділяють низку чинників, які негативного впливають на репродуктивне здоров'я населення. Серед них: підліткова вагітність; інфекції, що передаються статевим шляхом та уражають сечостатеви́й тракт; ендокринопатії, що нерозривно пов'язані із формуванням порушень менструальної функції у дівчаток та в майбутньому в жінок, а також розвиток пухлинних неоплазій.

Репродуктивна функція розподілена між чоловічим і жіночим організмами. Природа використовує правило «генетичної рулетки», щоб реалізувати програму збереження виду і продовження роду. Жіноча і чоловіча репродуктивні системи – це динамічні інтегральні системи, які забезпечують відтворення потомства. Тобто реалізація репродуктивної функції залежить від стану репродуктивного здоров'я як жіночого, так і чоловічого населення. Незважаючи на те, що реалізація репродуктивної функції залежить від стану як жіночого, так і чоловічого здоров'я, слід зазначити, що низький рівень репродуктивного здоров'я жінок ще до настання вагітності відображається під час вагітності та пологів.

Серед окремих хвороб, що значно можуть ускладнити перебіг вагітності, пологів та післяпологовий період, необхідно особливу увагу звернути на захворювання, частота реєстрації яких за період 2001–2009 рр. має тенденцію до зростання.

Так, протягом 2000–2009 рр. у 2,3 рази збільшилась частота реєстрації у дівчаток 15–17 років включно епілепсії (з 13,7 до 31,1 на 10 000 населення), у 2 рази – ожиріння (з 98,5 до 201,3). Серед хвороб ендокринної системи звертає на себе увагу збільшення частоти реєстрації гіпотиреозу на 40,4% (з 5,2 до 7,3) і цукрового діабету на 29,2% (з 14,4 до 18,6). При цьому відзначається зростання інсулінозалежного цукрового діабету на 45,5% (з 12,3 до 17,9) і цукрового діабету з ускладненнями на 34,3% (з 7 до 9,4); поширеність хвороб підшлункової залози зросла на 88,2% (з 21,2 до 39,9). Частота реєстрації есенціальної гіпертензії збільшилась на 75,3% (з 8,9 до 15,6), вегетосудинної дистонії – на 31,3% (з 661,5 до 868,6), уроджених аномалій системи кровообігу – на 9,6% (з 37,4 до 41). Частота реєстрації анемії збільшилась на 61,1% (з 140,4 до 226,2), бронхіальної астми – на 37,3% (з 40,5 до 55,6), інфекцій нирок – на 12,6% (з 183,2 до 206,2), поширеність міопії зросла на 19% (з 632,7 до 753,1) [9].

Особливу увагу звертають на себе захворюваність на злоякісні новоутворення. Незважаючи на зниження рівня захворюваності на всі злоякісні новоутворення з 14,8 на 100 000 дівчат 15–17 років включно у 2001 р. до 11,6 – у 2009 р., відзначається зростання захворюваності на злоякісні новоутворення нервової системи у 2,7 разу (з 0,6 до 1,6; серед яких злоякісні новоутворення головного мозку зросли відповідно з 0,6 до 1,3) і лейкози – на 18,8% (з 1,6 до 1,9) – мал. 5.

У структура захворюваності на злоякісні новоутворення у жінок 15–49 років за 2009 р. перші два місця посідають злоякісні новоутворення жіночих статевих органів (1-ше місце) і молочної залози (2-ге місце). На третьому місці злоякісні новоутворення органів травлення, на четвертому – злоякісні новоутворення лімфатичної, кровотворної та споріднених тканин.

За період 2001–2009 рр. у жінок 15–49 років спостерігається зростання злоякісних новоутворень статевих органів на 6% (з 33,4 на 100 000 у 2001 р. до 35,4 у 2009 р.), з них кількість злоякісних новоутворень шийки матки зросла на 11,2% (з 16,9 до 18,8), тіла матки – на 4,4% (з 6,9 до 7,2), плаценти – у 2 рази (з 0,2 до 0,4).

Серед інших злоякісних новоутворень звертає на себе увагу зростання кількості злоякісних новоутворень головного мозку – на 11,1% (з 2,7 на 100 000 відповідного населення у 2001 р. до 3 у 2009 р.), щитоподібної залози – на 10,6% (з 6,6 до 7,3), лімфатичної, кровотворної та споріднених тканин – на 11,8% (з 7,6 до 8,5).

За період 2001–2009 рр. спостерігається зменшення частоти реєстрації сифілісу та гонококової інфекції. Проте за цей же період зареєстровано зростання частоти реєстрації хламідійної інфекції і особливо уrogenітального мікоплазму (мал. 6).

Небезпечність цих захворювань полягає в тому, що вони досить важко діагностуються і перебігають у хронічній формі, а технології дослідження є високо затратними. Тому більшість населення в умовах економічної кризи не мають можливості провести повноцінне обстеження та лікування, внаслідок чого зростає не лише рівень захворюваності, але й реєстрація хронічних форм цих складних хвороб.

Попри те що спостерігається загальна тенденція до зниження захворюваності на інфекції, що передаються статевим шляхом, рівень захворюваності чоловіків залишається стабільно вищим, ніж у жінок (табл. 5).

Окрему проблему і загрозу для репродуктивного здоров'я жінок становлять запальні захворювання статевих органів (мал. 7), які в подальшому спричиняють ризик виникнення позаматкової вагітності, безпліддя, розладу менструацій, виникнення новоутворень тощо.

ОРГАНІЗАЦІЯ ЗДРАВООХРАНЕННЯ

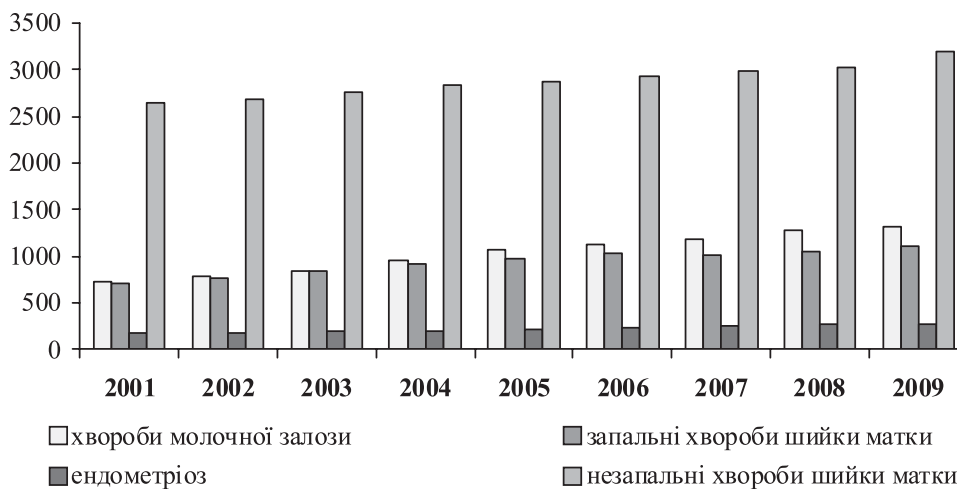


Мал. 6. Частота захворюваності на інфекції, що передаються переважно статевим шляхом, у жінок на 100 000 відповідного населення [13]

Таблиця 5

Рівень захворюваності на інфекції, що передаються переважно статевим шляхом

	2003 р.		2008 р.	
	Чоловіки (на 100 тис. чоловічого населення)	Жінки (на 100 тис. жіночого населення)	Чоловіки (на 100 тис. чоловічого населення)	Жінки (на 100 тис. жіночого населення)
Сифіліс	56,5	53,2	27	23,2
Гонорея	62,4	26	39,5	15,5
Хламідіоз	57,4	73	58,9	96,6
Трихомоніаз	116,1	439,9	104,1	347,9

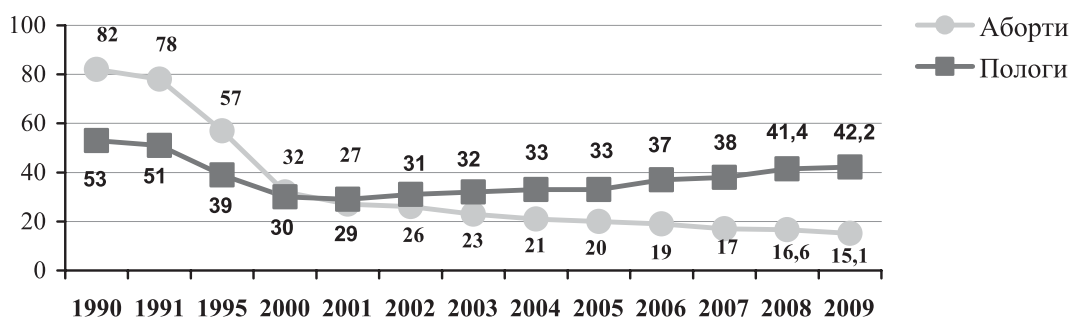


Мал. 7. Частота поширеності деяких гінекологічних хвороб у жінок працездатного віку на 100 000 жінок відповідного віку [13]

Необхідно констатувати, що за 2001–2009 рр. дуже суттєво зросла поширеність хвороб молочної залози на – 78,9% (з 733 на 100 000 відповідного населення до 1311,4). Також зростає рівень захворюваності на такі хвороби: ендометріоз – на 65,8% (з 166,2 до 275,5), запальні захворювання шийки матки – на 55,5% (з 710,9 до 1 105,6), незапальні захворювання шийки матки – на 20,3% (з 2653 до 3192,1). Дуже суттєво зростає поширеність розладів менструації в жінок фертильного віку: якщо в жінок 15–49 років рівень поширеності розладів менструації збільшився на 20% (з 14,95 на 1000 жінок відповідного віку у 2001 р. до 17,93 у 2009 р.), то у віковій групі 15–17 років її рівень зріс на 39% (з 43,59 до 60,57). У дівчат віком до 14 років рівень поширеності розладів менструації зріс на 48% (з 11,92 на 1000 дівчат 10–14 років включно у 2001 р. до 17,64 у 2009 р.). У дівчаток 15–17 років включно зростає рівень поши-

реності сальпінгітів, оофоритів на 13,6% (з 146,9 на 10 000 відповідного населення у 2001 р. до 166,8 у 2009 р.) [1].

На цьому тлі динаміка частоти реєстрації абортів та пологів у закладах охорони здоров'я має позитивний характер – зниження частоти абортів на 1000 жінок фертильного віку (15–49 років) і стійка тенденція до зростання частоти пологів на відповідне жіноче населення. Починаючи з 2001 р., частота пологів стала перевищувати частоту абортів, що, безперечно, впливає позитивно на вирішення демографічних проблем (мал. 8), а також слугує показником ефективності профілактичної роботи, яка проводиться спільними зусиллями закладів охорони здоров'я та закладами освіти. Особливе місце в профілактичній роботі відводиться просвітницькій діяльності серед підлітків та молоді.



Мал. 8. Динаміка частоти пологів і абортів (на 1000 жінок фертильного віку) [13]

Впровадження профілактичних заходів задовго до настання вагітності дає можливість домогтися покращання здоров'я вагітних. Протягом останніх 3–4 років рівень деяких захворювань знизився на 10–30%, що сприяє зменшенню ускладнень перебігу вагітності та поліпшенню здоров'я новонароджених.

Після десятилітньої тенденції до зростання цих показників з 2003 р. на тлі комплексної профілактичної роботи почалося їх поступове зниження: захворюваність на анемію у 2008 р. становила 27,4%, у 2009–26,51%, хвороби сечостатевої системи становлять 15,1% (у 2008 р. – 15,21%), хвороби системи кровообігу мають тенденцію до зростання і становлять 6,09% (у 2008 р. – 5,98% [1]).

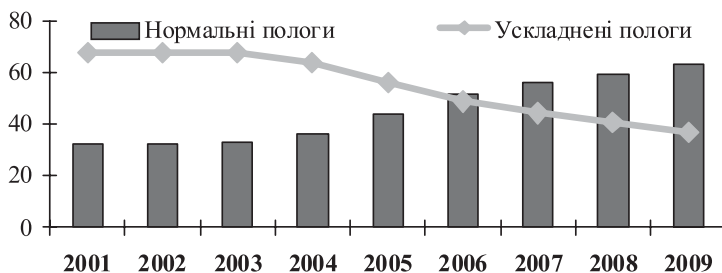
З метою покращання ситуації з репродуктивним здоров'ям постановою Кабінету Міністрів України від 27.12.2006 № 1849 прийнята міжгалузева Державна програма «Репродуктивне здоров'я нації» на період до 2015 р.». Мета програми – поліпшення репродуктивного здоров'я населення як важливої складової загального здоров'я. Програма має міжсекторальний підхід до вирішення проблем репродуктивного здоров'я і є основним програмним документом діяльності служби охорони материнства й дитинства. Основним завданням програми є забезпечення умов безпечного материнства. Бюджет програми становить понад 761 млн грн.

Окремий блок заходів з планування сім'ї програми створює умови для підсилення діючої в країні системи охорони материнства й дитинства, наближення її до рівня розвинутих країн світу, а також сприяє формуванню культури здорового способу життя та відповідального ставлення до власного здоров'я.

Зважаючи на руйнівний вплив інфекцій, що передаються статевим шляхом, на репродуктивне здоров'я жінки і чоловіка та здоров'я майбутніх дітей, у рамках державної програми запроваджено систему попереднього обстеження молодят. Проводиться таке обстеження безкоштовно. З 2008 р. у рамках державної програми проводиться закупка тест-систем на TORCH-інфекції для проведення обстеження вагітних і новонароджених – представників уразливих груп населення. Таке обстеження сприяє зниженню рівня невиношування

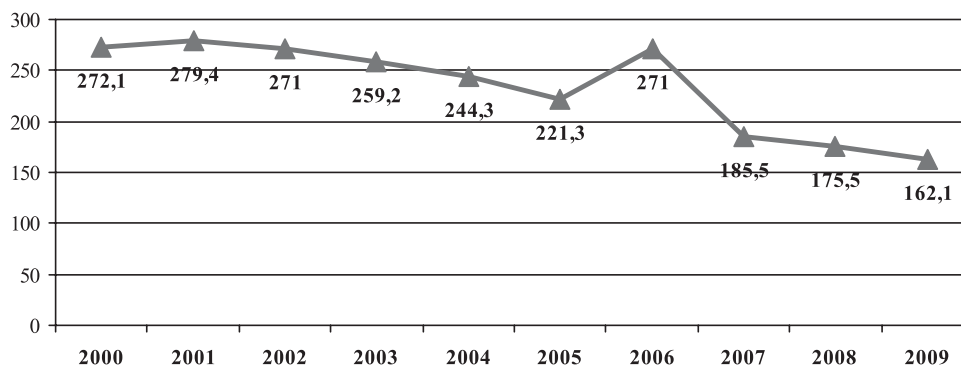
вагітності, мертвонародження, народження дітей з вродженими інфекціями та вадами розвитку.

Збереження репродуктивного здоров'я спрямоване передусім на формування культури здорового способу життя, виховання відповідальної статевої поведінки у підлітків та молоді, розвитку відповідального батьківства. З огляду на це, Міністерство охорони здоров'я привертає особливу увагу профілактиці. Вивчивши досвід країн, в яких низькі показники захворюваності жінок та новонароджених, в Україні здійснюється реорганізація діяльності: від затвердження нових медичних технологій у клінічних протоколах до перебудови пологових стаціонарів задля забезпечення комфортних умов перебування матері та новонародженого, а також при бажанні – членів сімей. Сучасна організація акушерської допомоги передбачає участь сім'ї у плануванні дитини, її виношуванні та народженні. Акушерські лікувальні заклади сьогодні «відкрили двері» для членів родини майбутньої дитини. На етапі вагітності в «Школах відповідального батьківства» при жіночих консультаціях здійснюється підготовка майбутніх батьків до народження дитини. Підготовка проводиться за такими напрямками: поведінка подружжя під час вагітності, пологи та догляд за новонародженим, психологічна підтримка молодих батьків. З цією метою в Україні розроблений навчальний посібник «Підготовка сім'ї до народження дитини в Україні», в якому акумульований вітчизняний та міжнародний досвід у підготовці до пологів не лише майбутньої матері, а й інших членів родини. Реорганізація діяльності пологових стаціонарів здійснюється шляхом створення індивідуальних і сімейних пологових залів та впровадження інноваційних перинатальних технологій. Так, лише партнерська підтримка членів родини під час пологів вплинула на зменшення кількості застосованих під час пологів ліків із 80 до 5%, що позитивно вплинуло на здоров'я новонародженого. Завдяки проведеній реорганізації вдалося знизити рівень ускладнених пологів з 70 до 36,8%, зменшити застосування медикаментів під час пологів, а також зменшити смертність новонароджених більш ніж на 50% [1].



Мал. 9. Співвідношення нормальних і ускладнених пологів [1]

ОРГАНІЗАЦІЯ ЗДРАВООХРАНЕННЯ



Мал. 10. Захворюваність новонароджених в акушерських стаціонарах (на 1000 народжених живими) [1]

Рівень партнерських пологів зріс практично з 0 до 52% у 2009 р., а в окремих регіонах до 79%. Цей показник є новим, але, враховуючи його, можна сказати про ефективність участі в пологах чоловіка або близьких. Участь у пологах близьких сприяє позитивному психологічному настрою роділлі, зменшенню ускладнень у пологах і, звичайно, зменшенню ускладнень у новонародженого (мал. 9).

Прикладом позитивного впливу реорганізації акушерської допомоги може слугувати позитивна тенденція зниження кількості виникнення захворювань, які безпосередньо пов'язані з акушерськими причинами: показник виникнення дистресу плода (внутрішньоматкова гіпоксія й асфіксія в пологах) за п'ять останніх років знизився майже на 40%; пологової травми – на 50%; недостатності живлення плода – на 38%; вроджених вад – майже на 20%. Як показують наведені на мал. 10 дані, в Україні наявні резерви покращання здоров'я новонароджених за умови кваліфікованого підходу до діагностики та лікування.

Однією з гострих проблем репродуктивного здоров'я жінки є невиношування вагітності. За абсолютними числами у 2009 р. втрачено від передчасних пологів та самовільних викиднів близько 30 тис. ненароджених бажаних дітей. У той же час показник спонтанних викиднів та абортів за медичними показаннями зменшився упродовж 2000–2009 рр. на 12%. Проте проблема щорічних втрат бажаних дітей в українських сім'ях є суттєвою і потребує організаційно-методичного втручання з метою її вирішення. Зниження рівня передчасних пологів вказує на певні позитивні зрушення в антенатальній допомозі, але за своїми наслідками ця проблема суттєво впливає на стан здоров'я як новонароджених, так і їхніх батьків. Адаже невиношування вагітності породжує цілу низку проблем здоров'я новонароджених. З 1 січня 2007 р. згідно з рекомендаціями Всесвітньої організації охорони здоров'я в Україні запроваджена нова система реєстрації малюкової смертності: маса тіла – від 500 г та термін гестації – від 22 тиж. Як і свідчить досвід європейських країн, протягом перших трьох років після переходу на нові критерії реєстрації відбувалося об'єктивне підвищення рівня малюкової смертності на 20–30%.

З кожним роком зростає число дітей з масою тіла під час народження від 500 г. У 2009 р. питома вага новонароджених з масою тіла 500–1000 г становила 0,2% (1127 дітей) від за-

гальної кількості новонароджених; з масою тіла від 1000 до 1500 г – 0,5% (2379 дітей), а рання неонатальна смертність цих новонароджених у кілька разів вища, ніж у доношених дітей. Також невиношування негативно впливає на стан здоров'я дітей: показник захворюваності у доношених становить 133,9 на 1000 народжених живими, а в недоношених – 788,3, тобто перевищує більш ніж у 5,8 разу [1].

Звичайно, що така ситуація негативно впливає на здоров'я населення у майбутньому та тривалість життя і в кінцевому результаті – на демографічну ситуацію в країні.

Однією із серйозних причин незадовільного стану здоров'я жінки та народжених дітей є аборти. Саме аборти впливають на фертильність жінок, перебіг наступних вагітностей та пологів, здоров'я майбутніх дітей і в кінцевому результаті – на здоров'я населення в цілому. Загальновідомо, що аборт є чинником прямих і опосередкованих репродуктивних втрат, таких як безплідність. Наукові дані свідчать, що майже у 80% випадків причиною безплідності у жінок в Україні є аборт. Так, у 90-х роках цим методом намагались регулювати кількість дітей в сім'ї близько 1 млн 200 тис. жінок. З 2000 р. кількість абортів в Україні зменшилась більш, ніж у 2 рази. Так, абсолютна кількість абортів за всіма відомствами та приватними установами у 2009 р. становила 194 845, що на 22 568 абортів менше, ніж було зареєстровано у 2008 р. – 217 413. На жаль, кількість абортів в Україні ще значно перевищує цей показник у розвинутих країнах світу. Зокрема, у світі цей показник становить в середньому 5 на 1000 жінок репродуктивного віку, в Україні у 2009 р. він становив 11,69 на 1000 жінок репродуктивного віку.

Частота абортів у закладах охорони здоров'я, підпорядкованих Міністерству охорони здоров'я України, відображена в табл. 6.

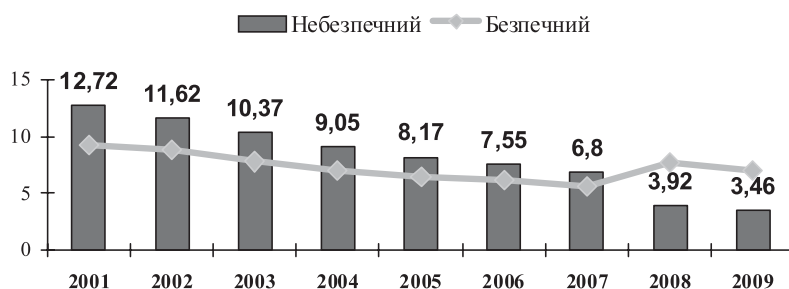
В Україні переривання вагітності до 12 тиж за бажанням жінки здійснюється такими методами: кюреточний метод абортів, вакуум-аспірації, вакуум-екскохлеації та медикаментозний метод. Причому кюреточний; належить до небезпечних методів. У той час як інші – до безпечних. Протягом 2000–2009 рр. сформувалася стала тенденція до зменшення кількості абортів, проведених небезпечними методами переривання вагітності (мал. 11).

Негативний вплив абортів на показники материнської та малюкової смертності на сьогодні ні в кого не викликає сумніву. В Україні у 2009 р. у структурі причин материнської смертності цей показник становив 5,4%, що значно менше, ніж

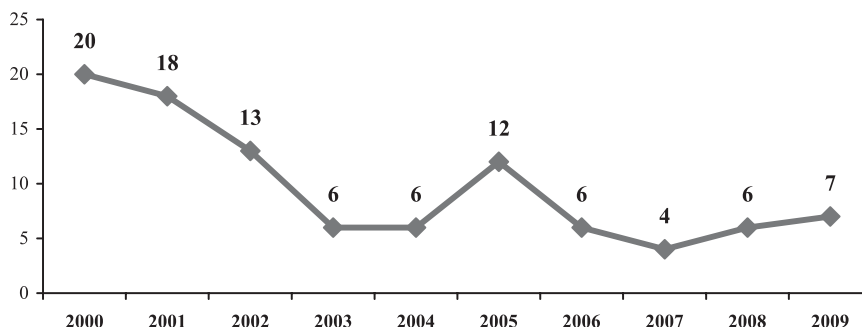
Таблиця 6

Щорічна кількість абортів, проведених у закладах охорони здоров'я [1]

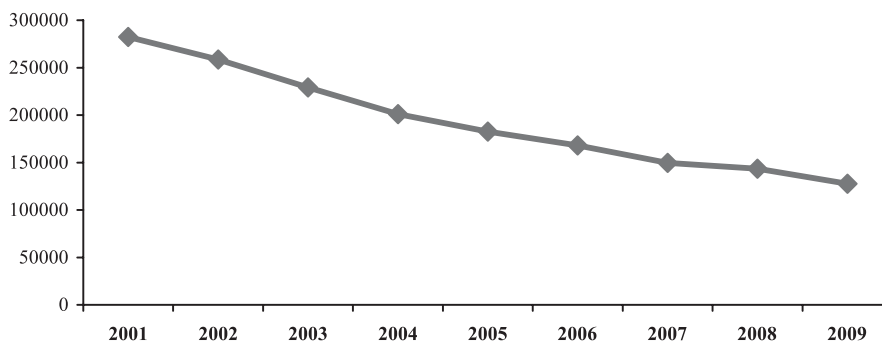
	2000 р.	2001 р.	2002 р.	2003 р.	2004 р.	2005 р.	2006 р.	2007 р.	2008 р.	2009 р.
Кількість абортів	408 865	346 432	323 343	292 616	264 074	242 343	229 618	210 454	201 087	181 064



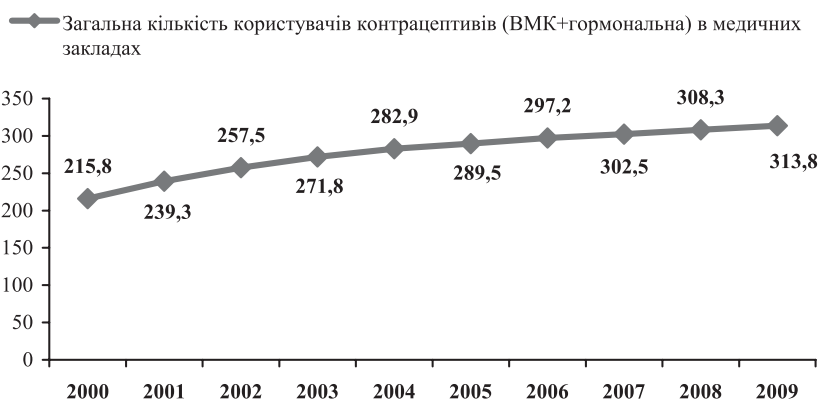
Мал. 11. Співвідношення небезпечного і безпечного методів переривання вагітності до 12 тиж



Мал. 12. Смертність жінок після проведення медичного аборту [1]



Мал. 13. Кількість випадків небажаної вагітності (2001–2009 рр.)



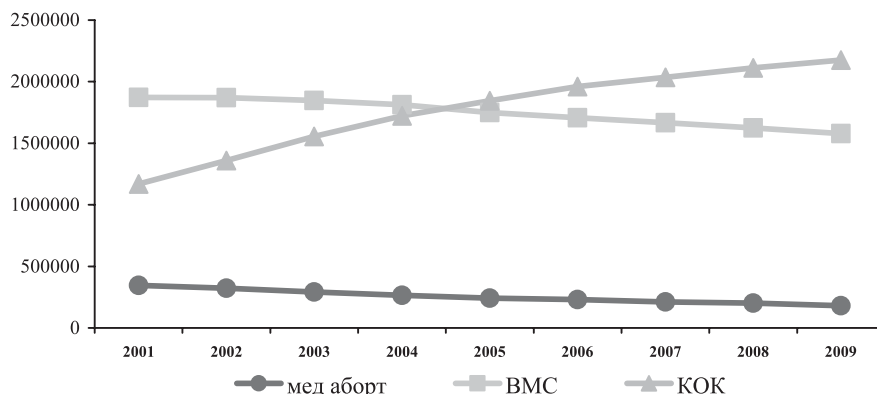
Мал. 14. Загальна кількість жінок, які застосовували з метою запобігання небажаної вагітності контрацепцію, на 1000 жінок фертильного віку [1]

у попередні десятиліття. Наприклад, у 80–90-х роках смертність від абортів становила 60% від усіх материнських втрат. На жаль, повністю унеможливити летальні випадки, які пов'язані з проведенням абортів, не вдалося (мал. 12).

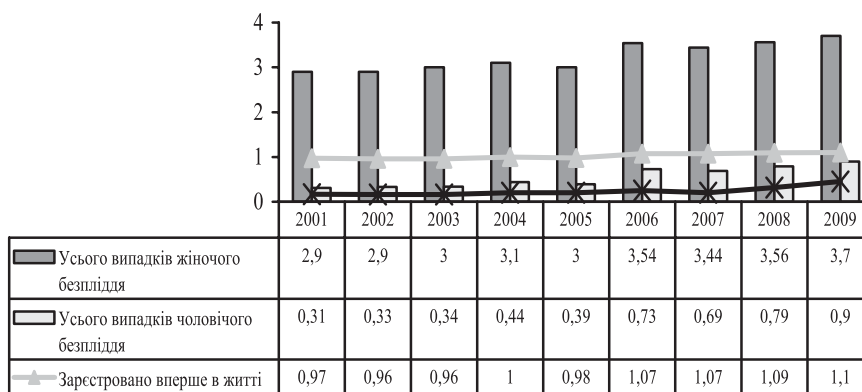
Необхідно відзначити, що з 2000 р. поступово знижується показник виникнення небажаної вагітності. Так, кількість випадків небажаної вагітності у 2009 р. знизилась на 15 963 (11,2%) випадки і становила 127 541; 2008 р. – 143 504 (мал. 13).

Попередженню виникнення небажаної вагітності та зниженню кількості абортів сприяє проведення низки профілактичних заходів, спрямованих на подолання цієї проблеми, зокрема, застосування різних видів контрацепції. Загальна кількість жінок, які застосовували з метою запобігання небажаної вагітності контрацепцію, у 2009 році склала 3 753 638, що становить 313,8 на 1000 жінок фертильного віку (мал. 14).

ОРГАНІЗАЦІЯ ЗДРАВООХРАНЕННЯ



Мал. 15. Динаміка використання жінками фертильного віку різних методів попередження небажаної вагітності [1]



Мал. 16. Частота жіночого та чоловічого безпліддя в Україні (на 1000 населення відповідного дітородного віку) [1]

Отже, щорічно збільшується кількість жінок, які використовують контрацепцію з метою запобігання небажаної вагітності. Але все ще значна частка жінок віддає перевагу абортів як методу планування сім'ї (мал. 15).

У 2008–2009 рр. спільно з ВООЗ проведена Стратегічна оцінка політик, програм і досліджень «Аборти та контрацепція в Україні». Завдяки цьому дослідженню вдалося отримати дані про сучасний стан впровадження національних політик та програм у сфері репродуктивного здоров'я, визначити існуючі бар'єри, що заважають поліпшенню репродуктивного здоров'я населення та розробити подальші кроки для вирішення проблеми.

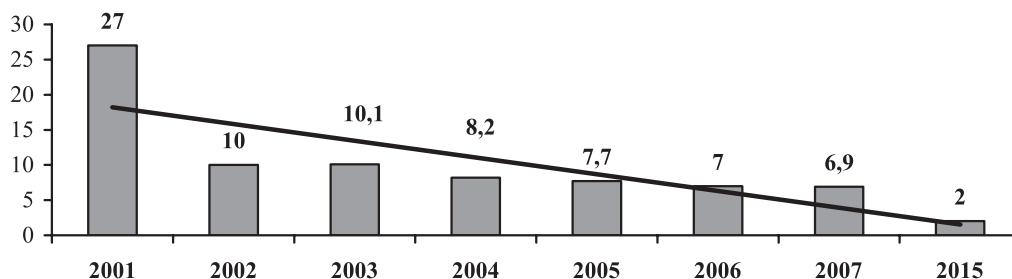
Однією із серйозних проблем репродуктивного здоров'я є безпліддя. За оціночними даними, в Україні зараз понад 820 тис. безплідних подружніх пар [6].

Безпліддя розглядається як прямі репродуктивні втрати, оскільки за умови сучасного показника дітородної активності (1,2 на одну жінку) щорічно втрачається близько 1 млн бажаних ненароджених дітей. Отже, вирішення проблеми безпліддя є важливим резервом для поліпшення демографічної ситуації в країні. Головними причинами безплідності є інфекції, що передаються статевим шляхом, та наслідки штучного переривання вагітності.

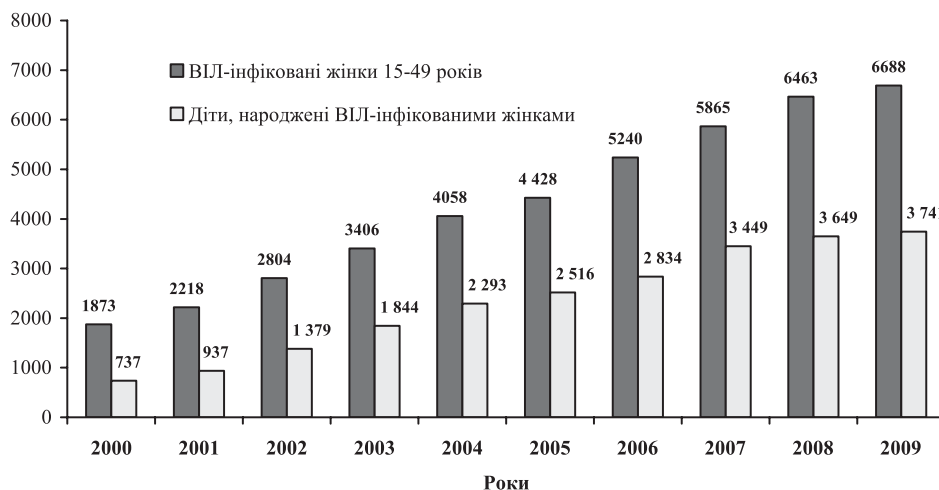
Близько 20% хворих на безпліддя потребують лікування із застосуванням методів допоміжних репродуктивних технологій. За офіційними даними, рівень чоловічої безплідності в 4 рази нижчий за жіночий, але натомість питома вага чоловічого фактора безпліддя становить 40–60% [13]. Якщо проблемами жіночого безпліддя займаються в країні досить активно, то тривалий час проблеми репродуктивного здоров'я чоловіків були особистою справою лікаря і пацієнта. На сьогодні існує необхідність посилення уваги до

цієї проблеми, доцільність створення цілісної системи медичного забезпечення формування і зміцнення репродуктивного здоров'я чоловіків у всіх вікових групах. Більшість молодих чоловіків зневажливо ставляться до власного здоров'я, а кожен десятий з них не бажає, у разі її потреби, звертатися за медичною допомогою. Понад 50% чоловіків взагалі не розуміють поняття «репродуктивне здоров'я», а за медичною допомогою з цих питань звертався лише кожний шостий з них. Загальновизнано, що і чоловіки, і жінки мають право на рівний доступ до послуг у сфері репродуктивного здоров'я (мал. 16).

На виконання Указу Президента України від 03.01.2002 р. № 5/2002 «Про заходи щодо заохочення народжуваності в Україні» в Україні створена система закладів з планування сім'ї через які, окрім іншого, займаються питаннями репродуктивного здоров'я. Однак у структурі звернень населення до центрів (кабінетів) планування сім'ї кількість чоловіків становить лише 6–7,9%. Починаючи з 1999 р., було розпочато 21 947 лікувальних циклів з використанням допоміжних репродуктивних технологій. У 2008 р. скеровано на лікування 1159 жінок. У 2009 р. – 495 жінок. На жаль, кількість осіб, які були скеровані на лікувальні цикли, суттєво зменшилась через значне підвищення вартості ліків. Усього з 2002 до 2009 р. за кошти, виділені з державного бюджету, направлено на лікування з використанням допоміжних репродуктивних технологій 3730 жінок. На сучасному етапі в Україні ефективність настання вагітності за допомогою цих методів становить 30–40%. На жаль, чоловікам, хворим на безпліддя, медична допомога за рахунок коштів з державного бюджету не надається, в країні відсутня система профілактики та лікування чоловіків із такими проблемами. Тому це питання



Мал. 17. Профілактика вертикальної трансмісії ВІЛ від матері до дитини (у %, з прогнозом до 2015 р. [3])



Мал. 18. Кількість зареєстрованих ВІЛ-інфікованих жінок у віці 15–49 років та дітей, народжених ними [3]

потребує особливої уваги та розробки комплексу заходів із відповідною фінансовою підтримкою.

Ще одним із напрямків репродуктивної медицини є заходи профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини. Завдяки затвердженню на основі рекомендацій ВООЗ спільного наказу Міністерства охорони здоров'я України, Міністерства освіти і науки, Міністерства сім'ї, молоді та спорту, Міністерства праці та соціальної політики, Державного департаменту України з питань виконання покарань від 23.11.2007 р. № 740/1030/4154/321/614а «Про заходи щодо організації профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини, медичної допомоги і соціального супроводу ВІЛ-інфікованих дітей та їх сімей», була унормована міжгалузева співпраця, спрямована на вирішення цієї проблеми. Цим наказом затверджені нові організаційно-медичні технології, які сприяють зниженню ризику інфікування новонароджених через впровадження сучасних методів ранньої діагностики ВІЛ у дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, поліпшенню медичної допомоги та зниженню малокової смертності. Нові технології також дозволяють попередити випадки дискримінації та стигматизації щодо ВІЛ-інфікованих громадян в Україні, оптимізувати умови перебування в організованих колективах ВІЛ-інфікованих дітей. Відповідно до чинних нормативів верифікація ВІЛ-статусу дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями, можлива при досягненні цієї дитиною 18-місячного віку. Створення чіткої організаційної системи профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини дозволило знизити рівень ВІЛ-інфікування дітей з 40% у 2000 р. до 6,2% у 2007 р. Ці діти досягли 18-місячного віку, обстежені методом ІФА і їм встановлений діагноз ВІЛ-інфекції (мал. 17).

Обстеження дітей методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) базується лише на когортному аналізі і не може

бути остаточним, оскільки обстеження дітей цим методом у різних регіонах України коливається від 50 до 80% [3] і не є достовірним. За оперативними даними щодо дітей, які народилися в 2009 р. і їм виповнилося 6 міс і які обстежені методом ПЛР, показник становить близько 4,2%. Недосконалість лабораторної діагностики уповільнює перехід на міжнародні стандарти верифікації ВІЛ-статусу таких дітей. І це проблема не лише суто медична.

Зростання кількості ВІЛ-інфікованих жінок дітородного віку спричинило поступове збільшення кількості дітей, народжених ВІЛ-інфікованими матерями (мал. 18).

Необхідно підкреслити, що хоча в країні працює система профілактики передачі ВІЛ від матері до дитини, загальна кількість дітей з підтвердженим ВІЛ-статусом продовжує зростати з року в рік. Станом на 1 січня 2010 р. на диспансерному обліку перебувало 2418 дітей, в яких діагноз ВІЛ-інфекції підтверджено, в тому числі 575 дітей, хворих на СНІД, та 6222 дитини в стадії підтвердження діагнозу ВІЛ-інфекції [3].

Отже, поглиблене розуміння репродуктивного здоров'я в жінок, жіночої репродуктивної здатності важливе не лише для кожної жінки на індивідуальному рівні, а й для населення в цілому. Удосконалення діагностики та лікування репродуктивних розладів сприяє поліпшенню фізичного й психологічного самопочуття жінок, однак необхідно вирішити ще безліч питань: зменшити підліткову вагітність, з'ясувати епідеміологію менструальних розладів, ідентифікувати чинники, пов'язані з плідністю та безплідністю, провести дослідження ефективності і безпеки допоміжних репродуктивних заходів, забезпечити безпечність й ефективність контрацепції та доступність до безпечного абортів, мінімізувати захворюваність і смертність упродовж вагітності, пологів та післяпологового періоду. Роль генетики в оцінці репродук-

тивних подій і пов'язаних з ними станів – питання, що потребує розширеного дослідження. Необхідне вивчення сімейного і спадкового впливу на репродуктивність. Виникає занепокоєння щодо зростання вартості медичних послуг, що спричиняє обмеження доступності населення до цих послуг, а тому потрібно сприяти розвитку доступних методів діагностики й лікування різноманітних репродуктивних розладів, що є не лише ефективними, а і дешевими.

Демографічна складова проблем репродуктивного здоров'я в Україні полягає в скороченні кількості чоловіків через їхню надсмертність у репродуктивному віці. Результатами таких негативних явищ є зниження репродуктивного потенціалу нації, гендерний дисбаланс, неповні сім'ї. Більшість розладів репродуктивного здоров'я в чоловіків мають у своїй основі не соматичну, а психогенну складову. Погіршення демографічної ситуації та зниження репродуктивного потенціалу сприяло актуалізації теми репродуктивного здоров'я чоловіків. В Україні ця тема стала актуальною тільки в останні десять років. Серед популяції чоловіків існує недостатня поінформованість щодо охорони репродуктивного здоров'я, лімітований доступ до відповідних консультативних послуг, низька обізнаність щодо репродуктивних прав, що свідчить про необхідність інформаційно-просвітницької роботи на різних рівнях: індивідуальному, сімейному, суспільства та держави.

Тому формування та збереження репродуктивного здоров'я населення є важливою складовою здоров'я нації в цілому і передумовою покращання демографічної ситуації в Україні.

ЛІТЕРАТУРА

1. Акушерсько-гінекологічна допомога в Україні за 2006–2008 роки – К., 2009. – 238 с.
2. Аналіз роботи дитячої та підліткової гінекології за 2003–2007 роки у забезпеченні репродуктивного здоров'я населення України (інформаційно-статистичний довідник). – Київ, 2008. – 153 с.
3. ВІЛ-інфекція в Україні / Інформаційний бюлетень – № 33. – К., 2010.
4. Демографічна ситуація в Україні за 2000–2009 роки (аналітично-статистичний довідник). – К., 2010.
5. Демографічний довідник «Населення України, 2006». Державний комітет статистики. – К., 2007. – 565 с.
6. Довідник з питань репродуктивного здоров'я. / Під ред. проф. Гойди Н.Г. – К.: Вид-во Раєвського, 2004. – 128 с.
7. Жінка і здоров'я. За редакцією Марлен Б.Голдман, Морін К.Гетч. Том I. – Видавництво «Сфера», Київ, 2005. – 371 с.
8. Здоров'я населення та діяльність галузі охорони здоров'я України в 2001–2005 рр. (статистично-аналітичний довідник). – К., 2006. – 204 с.
9. Здоров'я населення та діяльність системи охорони здоров'я України: реалії, проблеми та шляхи вирішення – К., 2010. – 107 с.
10. Здоров'я та поведінкові орієнтації учнівської молоді України/ О.М. Балакірева, Н.О. Рингач., Р.Я. Левін та ін., 2007).
11. Медико-демографічна ситуація та організація медичної допомоги населенню: підсумки діяльності системи охорони здоров'я України у 2009 році – К.:МОЗ України, 2010. – 67 с.
12. Основні показники діяльності акушерсько-гінекологічної служби і стану здоров'я жіночого населення України в 2001 році (статистичні дані за 2001 р.). – К., 2002.
13. Основні показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2007–2008 роки – К., 2009. – 327 с.
14. Стан здоров'я дітей 0–17 років в Україні та надання їм медичної допомоги за 2009 рік. – Київ, 2010. – 214 с.
15. Стан здоров'я дітей та підлітків України та надання їм медичної допомоги за 2004 рік. – Київ, 2005. – 199 с.
16. Стан здоров'я жіночого населення в Україні за 2000 рік, Київ, 2001. – 210 с.
17. Стан здоров'я жіночого населення в Україні за 2001 рік, Київ, 2002. – 210 с.
18. Стан здоров'я жіночого населення в Україні за 2002 рік, Київ, 2003. – 188 с.
19. Стан здоров'я жіночого населення в Україні за 2003 – 2005 роки/ Статистично-довідкові матеріали.
20. Стан здоров'я жіночого населення в Україні за 2009 рік. – К., 2010. – 210 с.
21. Шлюб, сім'я та дитородні орієнтації в Україні. – К.: АДЕФ – Україна, 2008. – 256 с.

(Закінчення у номері 4, 2011)

Концептуальна модель лікарні майбутнього

Г.О. Слабкий, Г.Я. Пархоменко

ДУ «Український інститут стратегічних досліджень МОЗ України»

Представлено концептуальні засади лікарні майбутнього, що є особливо важливим в умовах оптимізації системи медичної допомоги населенню України.

Ключові слова: лікарня майбутнього, задачі, медичний персонал, технології, якість медичної допомоги.

Недоліки існуючої в Україні моделі охорони здоров'я перш за все проявляються в: зосередженості на вирішенні потреб галузі, а не на задоволенні медичних потреб населення; неефективності структури системи, що призводить до деформованості структури медичних послуг та неефективності використання наявних ресурсів охорони здоров'я; недостатності обсягів фінансування з громадських джерел, що призводить до порушення принципів справедливості та солідарності в разі їх неефективного використання; непристигності професії медичного працівника [4–6, 9, 14].

В Україні за роки незалежності неодноразово започатковувалися різні реформи у сфері охорони здоров'я. Але загалом вони характеризувалися: відсутністю чіткої позначених цілей, відсутністю комплексності перетворень, постійним переглядом стратегії реформ, відсутністю чіткої політики, що забезпечує виконання прийнятих рішень, ігноруванням науково доведених або перевірених практикою підходів, форм та методів перетворень, істотним впливом на прийняття рішень лобістських груп, низькими темпами реалізації, непослідовністю та суперечністю дій [9, 13, 18].

Усе це призвело до зниження доступності медичної допомоги. Безоплатність медичної допомоги не досягається, державні гарантії незбалансовані з їх фінансовим забезпеченням. 18,5% домогосподарств не можуть отримати необхідної медичної допомоги. Особисті витрати населення на охорону здоров'я становлять понад 40% від загального обсягу фінансування системи охорони здоров'я; 10% від загальних витрат на медичну допомогу становлять неформальні/тіньові платежі [1, 2, 15, 18].

Не забезпечується результативний захист населення від фінансових ризиків під час хвороби. Хоча загальні витрати (бюджетні та інші) на охорону здоров'я в межах 5,5–6,5% ВВП є співставними з аналогічними показниками країн Центральної та Східної Європи, проте система не сприяє ефективному використанню ресурсів. Галузь зосереджується на задоволенні власних потреб, а не потреб населення. Бюджетні витрати на фінансування приблизно на 58% покривають зарплати медичних робітників. Капітальні видатки (нове будівництво, придбання обладнання, ремонт) становлять менше 8% [2, 3, 16].

При цьому відзначається низька якість медичних послуг. Рівень якості медичної допомоги, за даними експертних оцінок, досить низький – інтегральний показник якості лікування становить приблизно 56%. Лікування, що не відповідає стану пацієнта, визнано в 40,1–83% випадків. Низька якість медичної допомоги обмежує можливості впливу на здоров'я населення та призводить до марного витрачання коштів системи [6, 10, 12].

Клінічні протоколи у своїй більшості не базуються на доказовій базі, при цьому певна частина лікарів до цього часу не ознайомлена з діючими в Україні медичними стандартами, а ще більша кількість лікарів їх не використовує у своїй роботі. Так, із загального числа лікарів-анестезіологів ознайомлено з протоколами близько 80%, а використовує їх в практичній діяльності лише 52–63% фахівців з цієї спеціальності [8, 11].

Ліцензування та акредитація лікувально-профілактичних закладів мають формальний характер, що призводить до низької ефективності діяльності закладів охорони здоров'я [17].

Мета роботи – розробити концептуальні підходи до діяльності лікарні майбутнього.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Методи, що використані під час виконання роботи: концептуального моделювання, інформаційно-аналітичний, біблосемантичний.



Мал. 1. Фактори змін організації діяльності лікарень

ОРГАНІЗАЦІЯ ЗДРАВООХРАНЕННЯ

ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ
 Стаціонарне, амбулаторне та однокденне
 Невідкладне та планове
 Реабілітація

НАВЧАННЯ	ДОСЛІДЖЕННЯ
Середня спеціальна освіта	Фундаментальні дослідження
Вища освіта	Клінічні дослідження
Курси підвищення кваліфікації	Дослідження в галузі охорони здоров'я
	Педагогічні дослідження

ПІДТРИМКА СИСТЕМИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
Місце, куди направляють хворих
Професійне керування
База для виїзної діяльності
Керування службами первинної допомоги

ДЖЕРЕЛО РОБОЧИХ МІСЦЬ

У лікарні
 Медики-професіонали
 Інші робітники
Поза лікарнею
 Постачальники
 Транспортні послуги

СОЦІАЛЬНІ ФУНКЦІЇ

Підтвердження законності державної влади
 Політичний символ
 Місце, де забезпечується спеціальний догляд
 Місце, де зосереджено кращі сили медицини
 Предмет громадської гордості

Мал. 2. Загальна схема функцій лікарень

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Наведене вище вказує на значні недоліки в організації медичної допомоги населенню України. Це значить, що система охорони здоров'я України практично не впливає на стан здоров'я населення та медико-демографічну ситуацію (за визначеннями ВООЗ, вплив має бути до 20%). Далі наведено (мал. 1) фактори, які сприяють змінам не тільки в системі в цілому, а і в лікарнях безпосередньо. Це фактори з боку попиту: негативна медико-демографічна ситуація та очікування від лікарень пацієнтів; з боку пропозиції: розробка нових медичних технологій та зростання професійного рівня медичних працівників; глобальні соціально-економічні зміни в суспільстві та інтернаціоналізація систем охорони здоров'я.

Запропонована концептуальна модель лікарні майбутнього базується на тому, що лікарні надають ефективні, якісні та безпечні медичні послуги тим, хто їх потребує, там і тоді, коли вони необхідні, при мінімальних затратах ресурсів. А медичні працівники здатні швидко реагувати на зміни стану здоров'я пацієнта, діяти справедливо та ефективно з метою досягнення найкращих результатів щодо здоров'я з урахуванням ресурсів та обставин.

Основними функціями лікарні визнано:

- лікування пацієнтів;
- безперервне навчання медичних працівників;
- проведення наукових досліджень;
- представлення робочих місць;
- соціальні функції.

Загальна схема функцій лікарень представлена на мал. 2.

Далі наведено шкалу організаційної структури лікарень (табл. 1). Для лікарень майбутнього характерна ор-

ганізаційна структура, яка притаманна наразі приватним закладам: повна самостійність у вирішенні питань діяльності відповідно до державного замовлення на надання медичної допомоги за умов спеціально обговорених соціальних зобов'язань, які фінансуються замовником медичних послуг, і підзвітність закладу замовнику.

Враховуючи, що основною функцією лікарні є лікування пацієнтів, для лікарні майбутнього вкрай важливим є удосконалення лікувального процесу. Загальна схема наведена на мал. 3. Це комплексний процес, в який, щоб отримати віддачу, а це якісне лікування пацієнтів, необхідно зробити відповідний внесок: визначити місце лікарні, підготувати персонал та забезпечити його необхідними умовами для професійної діяльності. Важливе значення має культура організації лікувального процесу – від його управління до наявності та використання клінічних рекомендацій.

З метою вдосконалення лікувального процесу в лікарнях необхідно оптимізувати клінічну діяльність. А для цього перш за все треба забезпечити:

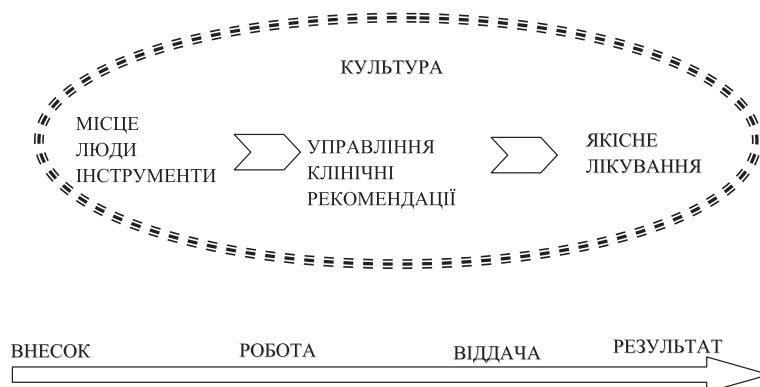
- впровадження медичних втручань, заснованих на даних з доведеною ефективністю;
- впровадження нових, високоефективних технологій, скерованих на раннє виявлення захворювань, включаючи сучасну променеву діагностику та експрес-методи; використання сучасних методів терапевтичного (генна терапія, фармація, нові методи введення лікарських засобів) та хірургічного лікування (лапароскопія та щадні методи оперативних втручань, трансплантологія), телемедичні консультації тощо;
- розроблення та запровадження національних медичних стандартів та локальних клінічних протоколів;
- систему контролю якості медичної допомоги за участю громадськості;

Таблиця 1

Організаційна структура лікарень різної форми власності Шкала організаційної структури лікарень

	Державна	Приватна
Самостійність	Незначні повноваження	Повна самостійність
Присутність на ринку	Не присутні	Повнота ризиків
Підзвітність	Прямий ієрархічний контроль	Регулювання та контрактація
Соціальна функція	Зобов'язання, що не фінансуються	Спеціально обговорені зобов'язання, що фінансуються

ОРГАНІЗАЦІЯ ЗДРАВООХРАНЕННЯ



Мал. 3. Загальна схема процесу вдосконалення лікувального процесу в лікарнях

ІНТЕГРОВАНА ПРОГРАМА ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЯКОСТІ



Мал. 4. Загальна схема забезпечення якості медичної допомоги пацієнтам

- методи, скеровані на зміну в діяльності медичних працівників;
 - фінансові та організаційні методи впливу на зміну діяльності лікарень.

Усе вищезазначене скероване на підвищення якості медичної допомоги. Загальна схема забезпечення якості медичної допомоги представлена на мал. 4.

Упровадження наведених інновацій неможливо без визначення нових стратегічних підходів щодо медичного персоналу (табл. 2).

У сучасних умовах функціонування системи охорони здоров'я зміна складу персоналу лікарні – це орієнтир для керівництва лікарні:

- в удосконаленні політики із заробітної плати (зниження витрат на медичну послугу чи підвищення продуктивності праці);
- що дозволяє підтримувати зростання якісних показ-

ників медичної допомоги за умов зниження витрат на неї шляхом прийняття управлінських рішень, що регулюють професійну діяльність медичних працівників та запровадження нових технологій.

В умовах діяльності лікарні майбутнього важливе значення має управління персоналом, до чого належать забезпечення його професійної структури та професійного росту, стимулювання персоналу до ефективної праці при створенні для всіх працівників рівних можливостей, а також їх соціальний захист та залучення до управління лікарнею (табл. 3).

У сучасних умовах реформування галузі гостро стоїть питання щодо розмірів лікарні. Значна кількість вітчизняних публікацій вказує на потребу в укрупненні лікарень, що тільки завдяки концентрації ресурсів можна підняти якість медичної допомоги та забезпечити раціональне використання ресурсів.

Таблиця 2

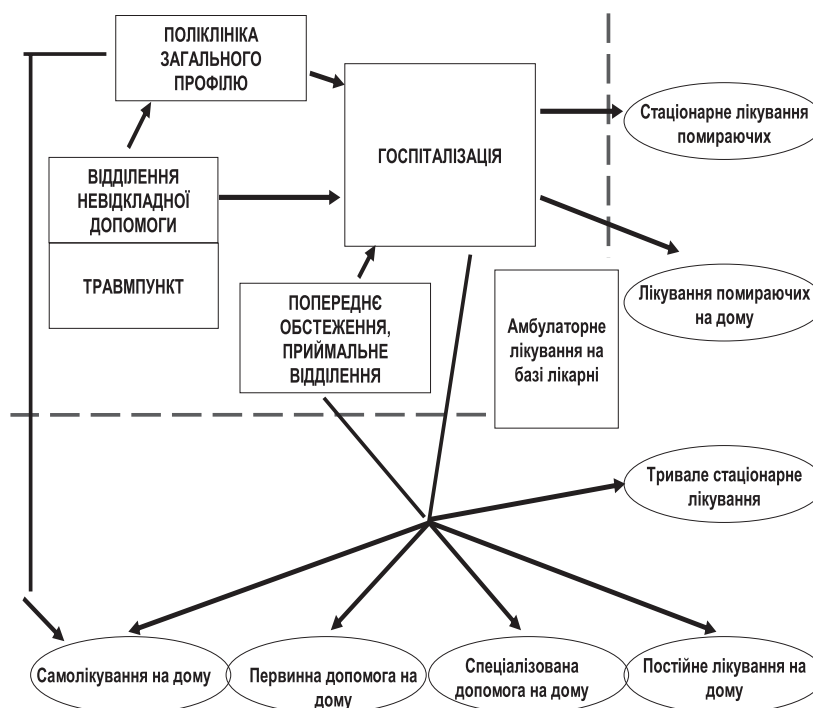
Загальна схема стратегії лікарні майбутнього щодо медичного персоналу

Стратегії ЛІКАРНІ МАЙБУТНЬОГО щодо медичного персоналу		
Стимули до змін	Зміни	Стримуючі фактори
Стримування витрат	Децентралізація та гнучкість відносин зайнятості	Зміни на ринку праці чи демографічні зміни
Підвищення якості	Склад та взаємозамінність спеціальностей	Недостатні можливості керівництва Обмеженість системи навчання
Дефіцит спеціальностей	Реорганізація чи перебудова лікарень	Регулювання з боку медичних працівників Протидія з боку професіональних асоціацій та профспілок

Загальна схема управління персоналом

ЗАХОДИ З УПРАВЛІННЯ ПЕРСОНАЛОМ	
ПРОФЕСІЙНА СТРУКТУРА	Досягнення оптимальної чисельності зайнятості персоналу та оптимального співвідношення працівників різних спеціальностей
ПРОФЕСІЙНИЙ РІСТ ПЕРСОНАЛУ	Професійний розвиток та підвищення кваліфікації шляхом довчного навчання
СТРИМУВАННЯ ПЕРСОНАЛУ	Заходи проти плинності кадрів
РІВНІСТЬ МОЖЛИВОСТЕЙ	Заходи із: набору кадрів та захисту працівників; підтримання родин
ЗДОРОВЕ РОБОЧЕ МІСЦЕ	Заходи із: захисту від захворювань; захисту від нещасних випадків на робочому місці. Медичне обслуговування на робочому місці
УЧАСТЬ ПЕРСОНАЛУ В РОБОТІ	Залучення персоналу до процесів прийняття організаційних рішень; заохочення персоналу до постановки та вирішення задач

ВЗАЄМОДІЯ ЛІКАРНЬ З НАВКОЛИШНІМ СЕРЕДОВИЩЕМ



Мал. 5. Загальна схема взаємодії лікарні з навколишнім середовищем

Світовий досвід показує, що оптимальний розмір лікарні визначається виключно потребами в медичній допомозі тієї частини населення, яку ця лікарня обслуговує, і залежить від взаємозв'язків у системі охорони здоров'я району обслуговування лікарні. При цьому невеликі лікарні можуть бути досить економічними та ефективно лікувати пацієнтів.

Необхідно відзначити, що злиття лікарень виправдано, коли накладні витрати можуть бути скорочені шляхом ліквідації дублювання та надмірної ємності служб, коли лікарні працюють не на повну потужність та з метою забезпечення мінімального рівня консультантами.

При цьому лікарня має враховувати інтереси як пацієнтів, так і медичних працівників.

Для пацієнтів інтер'єр та умови перебування мають сприяти отриманню кращого терапевтичного результату при мінімальній безпеці внутрішньолікарняного інфікування та медичних утручань. Лікарні мають бути пристосовані для

людей літнього віку, інвалідів та пацієнтів із тимчасовою втратою працездатності.

Для медичних працівників, крім наведених вище інтересів, під час проектування нових лікарень має бути передбачено будівництво житла.

В умовах сьогодення лікарні не можуть функціонувати самостійно, ізольовано. На мал. 5, 6 наведено загальні схеми взаємодії лікарень з навколишнім середовищем та навколишнього середовища з лікарнями.

В організації діяльності лікарні майбутнього важливим є можливий вплив на неї пацієнтів, який можна розглядати в категоріях «голосу» і «виходу».

«Голос» – це поняття означає спроможність пацієнта впливати на діяльність лікарні, продовжуючи користуватися її послугами.

«Вихід» означає можливість пацієнта залишити одну лікарню і звернутися за послугами до іншої.

ВЗАЄМОДІЯ НАВКОЛИШНЬОГО СЕРЕДОВИЩА З ЛІКАРНЯМИ



Мал. 6. Загальна схема взаємодії навколишнього середовища з лікарнею

УМОВИ ДЛЯ ВПРОВАДЖЕННЯ МОДЕЛІ ЛІКАРНІ МАЙБУТНЬОГО

- Внесення змін у статті 87–90 Бюджетного кодексу щодо об'єднання фінансових ресурсів для надання первинної медичної допомоги на районному/міському рівнях, вторинної допомоги – на обласному рівні.
- Прийняття законів України «Про медичні заклади та медичне обслуговування населення», нової редакції Закону «Основи законодавства України про охорону здоров'я».
- Законодавчо визначити гарантований обсяг медичної допомоги громадянам, законодавчо узгодити діяльність 49-ї та 95-ї статей Конституції.
- Розробити нормативний акт щодо розмежування закладів охорони здоров'я первинного, вторинного та третинного рівнів.
- Розроблення Міністерством охорони здоров'я форм договорів про закупівлю медичних послуг та перехід до системи укладення договорів надання медичної допомоги закладами охорони здоров'я.
- Упровадження нових/переглянутих умов ліцензування медичної практики, акредитації медичних закладів та атестації медичного персоналу; створення незалежної агенції з акредитації закладів охорони здоров'я.
- Розроблення та затвердження Міністерством охорони здоров'я примірних таблиць оснащення для стаціонарних медичних закладів різних типів.
- Розширення самостійності медичних установ та організацій шляхом переходу до фінансування закладів охорони здоров'я на основі державного замовлення – договорів (на первинному рівні – оплата за кількість проживаючих у межах даної території, на вторинному, третинному рівні – залежно від обсягів наданої медичної допомоги – глобальний бюджет).

- Розроблення і впровадження єдиної методики розрахунку медичних послуг та національних тарифів.
- Зміна системи оплати праці медичних працівників за рахунок виокремлення двох складових: постійної (на основі єдиної тарифної сітки), змінної – залежно від обсягу і якості наданої медичної допомоги.
- Створення незалежних центрів (агенцій) оцінки відповідності медичних закладів ліцензійним та акредитаційним вимогам.
- Упровадження Міністерством охорони здоров'я системи моніторингу медичної допомоги, результативності та ефективності реформування системи охорони здоров'я.
- Проведення структурної реорганізації медичної галузі зі створенням Центрів ПМСД та спеціалізації лікарень вторинного рівня на основі інтенсивності медичної допомоги, що ними надається, на лікарні для надання інтенсивної допомоги гострим хворим, лікарні для хронічних хворих, для відновлювального лікування та для надання медико-соціальної допомоги, паліативної допомоги.
- Удосконалення системи профілактики захворювань.
- Покращання стану забезпечення населення лікарськими засобами і виробами медичного призначення.
- Створення єдиного державного реєстру пацієнтів та медичних закладів.
- Удосконалення кадрової політики.
- Створення тренінгових центрів на базі високотехнологічних закладів спеціалізованої медичної допомоги з метою безперервної післядипломної професійної підготовки медичних кадрів.
- Забезпечення підготовки керівників у системі охорони здоров'я відповідно до їх професійної компетенції.
- Збільшення самостійності керівників медичних закладів в управлінні фінансами, створення додаткової

мотивації до ефективного витрачання державних коштів.

- Розробка та запровадження системи безпеки пацієнтів у лікувально-профілактичних закладах України.
- Забезпечення розвитку державно-приватного партнерства в галузі охорони здоров'я, в тому числі шляхом реалізації інвестиційних проектів із залученням приватного капіталу та інших джерел фінансування.
- Запровадження моніторингу стану фінансового забезпечення соціальних нормативів у сфері охорони здоров'я.

Перспективи подальших досліджень скеровані на розроблення окремих напрямків діяльності лікарні майбутнього.

ВИСНОВКИ

Показано, що зміни з боку попиту на медичні послуги, з боку пропозиції на них та широкі соціальні зміни, які проводяться в державі, призводять до необхідності проведення змін у діяльності лікарень, які зумовлюються відповідними взаємозв'язками з навколишнім середовищем.

Зміни в діяльності лікарень скеровані на підвищення якості медичної допомоги шляхом впровадження новітніх технологій та зміни стратегії щодо діяльності медичного персоналу.

Conceptual model of the hospital of future H.O. Slabky, H.Y. Parkhomenko

The conceptual basis for the hospital of future has been presented that is especially important under the conditions of optimization of medical care system for the population of Ukraine.

Key words: *hospital of future, tasks, medical staff, technologies, medical healthcare quality.*

ЛІТЕРАТУРА

1. Витрати і ресурси домогосподарств України у II кварталі 2009 р. (за даними вибіркового обстеження умов життя домогосподарств України): Статист. бюл. / Держкомстат України. – К., 2010.

2. Витрати і ресурси домогосподарств України у III кварталі 2009 р. (за даними вибіркового обстеження умов життя домогосподарств України): Статист. бюл. / Держкомстат України. – К., 2010. – 179 с.

3. Державна політика України в галузі охорони здоров'я: генезис, тенденції та закономірності розвитку: [монографія]. – 2007. – 224 с.

4. Європейська база «Здоров'я для всіх», 2008.

5. Курс на оздоровлення. Європейська стратегія профілактики і боротьби з неінфекційними захворюваннями. – Копенгаген: ЕРБ ВОЗ, 2006. – 62 с.

6. Лехан В.М. Стратегія розвитку системи охорони здоров'я: український вимір / В.М. Лехан, Г.О. Слабкий, М.В. Шевченко. – К., 2009. – 50 с.

7. Лехан В.М. Проблеми та перспективи перебудови стаціонарної медичної допомоги вторинного рівня / В.М. Лехан, Л.В. Крячкова, В.В. Волчек // Східноєвропейський журнал громадського здоров'я. – 2008. – Т. 2, № 2. – С. 44–52.

8. Населення України. 2007: Демограф. щорічник. – К.: Держкомстат України, 2008. – 570 с.

9. Основні шляхи подальшого розвитку системи охорони здоров'я в Україні. Спільний звіт / За заг. ред. В.М. Лехан, В.М. Рудого. – К.: Видво Раєвського, 2005. – 168 с.

10. Показники здоров'я населення та використання ресурсів охорони здоров'я в Україні за 2007–2008 роки /

МОЗ України, ЦМС. – К., 2009. – 327 с.

11. Подоляка В.Л. Наукове обґрунтування моделі оптимізації стаціонарної допомоги у великому промисловому місті: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – К., 2008. – 36 с.

12. Руководство по разработке стратегий обеспечения качества и безопасности с позиции систем здравоохранения. – Копенгаген: ЕРБ ВОЗ, 2008. – 86 с.

13. Тульчинский Т.Х. Новое общественное здравоохранение: введение в современную науку / Т.Х. Тульчинский, Е.А. Варавикова. – Иерусалим: Amutah for Education and Health, 1999. – 1049 с.

14. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення України та санітарно-епідеміологічну ситуацію. 2004 рік. – К., 2006. – 357 с.

15. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення України та санітарно-епідеміологічну ситуацію. 2005 рік. – К., 2006. – 226 с.

16. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення України та санітарно-епідеміологічну ситуацію. 2006 рік. – К., 2007. – 398 с.

17. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення України та санітарно-епідемічну ситуацію. 2007 рік. – К., 2008. – 283 с.

18. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення України та санітарно-епідемічну ситуацію. 2008 рік. – К., 2009. – 360 с.

Організаційні і методичні заходи з пренатальної підготовки та ведення сімейних пологів, впроваджені в Донецькому регіональному центрі охорони материнства та дитинства

В.К. Чайка, Т.Ю. Бабич

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

У статті на прикладі Донецького регіонального центру охорони материнства та дитинства висвітлено питання організації роботи з впровадження заходів щодо пренатальної підготовки та ведення сімейних пологів. Про ефективність та доцільність подальшого поширення цього досвіду свідчить вірогідне збільшення в даному медичному закладі кількості фізіологічних пологів, зменшення частоти ускладнень у пологах, що сприяє народженню здорового немовля та дозволяє розпочати раннє грудне вигодовування; також доведена висока економічна доцільність запропонованого підходу.

Ключові слова: сімейні пологи, пренатальна підготовка, організація, методична підготовка

Останніми роками пріоритетним напрямком державної політики України є охорона материнства та дитинства, що підтверджується розробкою та впровадженням ряду національних і державних програм, робота за якими сприяє підвищенню якості надання медичної допомоги та покращанню показників здоров'я матері та дитини.

За 15 років роботи з впровадження практики сімейних пологів та підготовки до них у Донецькому регіональному центрі охорони материнства та дитинства (ДРЦОМД) були досягнуті певні позитивні результати, які базуються на створенні жіночою консультацією й акушерськими відділеннями певного комфорту і підтримки жінки під час вагітності та пологів. Цілком очевидно, що необхідним є неординарний підхід. Потрібно враховувати індивідуальну особистість кожної жінки: вік, освіту, культурний рівень, соціально-економічні фактори, релігійні погляди, емоційність, специфічні потреби та ін. Піком емоційного навантаження є пологи.

Ведення сімейних пологів виявляється взаємокорисним як для матері, її дитини і сім'ї в цілому, так і для закладу родопомочі. У жінки знімається додатковий стрес, спричинений очікуванням пологів, перебуванням у медичному закладі; вона відчуває себе захищеною, в колі своєї сім'ї. Використання немедикаментозних знеболювальних процедур і участь у пологах чоловіка сприяють підсиленню сімейних зв'язків, привносять задоволення особисте і сім'ї в цілому; зростає самооцінка матері та батька.

Робота за системою підготовки та проведення сімейних пологів, а також підтримки тривалого грудного вигодовування в ДРЦОМД, що використовується протягом 15 років, призвела до впровадження цілого ряду необхідних організаційних і методичних заходів.

Підготовка подружжів до пологів відбувається в приміщенні «Школи відповідального батьківства» відділення планування сім'ї, яке обладнано аудіо- та відеоапаратурою, екраном для демонстрації слайдів і відеофільмів, а також необхідними пристроями, що згодом будуть використовуватися в пологовій залі (м'ячі, ковдрики, шведські стінки, канати, стільчики для пологів).

На медичний персонал у даній програмі покладається велика відповідальність щодо якісного і скрупульозного проведення таких занять, оскільки чоловіки вкрай рідко готові до активної допомоги своїй супутниці в пологах. Чоловік не повинен відчувати себе зайвим у пологовій залі, повинен бути не просто спостерігачем, а активним учасником процесу. У той же час жінка не повинна почувати себе зняквовіло, а має знати та вміти використовувати різні техніки дихання, розслаблення та знеболення. Важливо навчити подружжя взаємодії, роботі «в команді», склавши програму можливих шляхів подолання труднощів, які виникають у пологах.

Ще однією важливою задачею було створення окремих сімейних пологових залів, обладнаних санітарними вузлами з душем або ванною, а також усім необхідним для проведення сімейних пологів (ліжка та стільчики для пологів, столики для надання допомоги новонародженому, м'ячі, ковдрики, шведські стінки тощо). На цей час функціонує 10 таких пологових залів.

Упровадження програми «Безпечне материнство» відбувалося поступово. У 1996 р. після проходження співробітниками Центру стажування в США за програмою «Охорона материнства, зосереджена на сім'ї» було проведено 12 сімейних пологів, що становило 0,84%. У 1997 р. проведено 37 сімейних пологів, що становило 1,9%. Кількість подружжів, які бажали народжувати разом у ДРЦОМД, з роками неухильно збільшувалося: у 2000 р. такі пологи були у кожного п'ятого подружжя, у 2002 р. – у кожного третього, у 2004 р. – їх було більше половини (68,6%), а у 2010 р. – абсолютна більшість (89,2%).

З 1998 по 2001 р. під сімейні зали зі санвузлами та душем переобладнано 8 приміщень пологового блоку, а оскільки кожна жінка народжувала в окремому пологовому залі з відповідною його обробкою після пологів, за дозволом ОблСЕС був ліквідований пологовий зал обсерваційного відділення. Згодом, до 2006 р. були відбудовані ще 2 пологові зали і на цей час їх 10. Для підготовки та консультації сімейних пар до пологів був організований навчально-методичний центр з питань безпечного материнства та грудного вигодовування.

Для того щоб навчити сім'ю, передусім необхідно навчити медичний персонал. Були проведені заняття для ознайомлення і освоєння медичними робітниками прийомів ведення розмови з подружжями, варіантів спілкування, подачі інформації, розбору можливих помилок. Велику увагу було приділено вивченню прийомів знеболення пологів акупунктурними методами, дихання й інших процедур для можливої релаксації в пологах.

Не менш важливою була частина семінарів, присвячених психологічній адаптації медичних робітників до постійної присутності «сторонніх» людей у пологовій залі, спілкуванню з ними. За добу в ДРЦОМД відбувається від

10 до 25 пологів, абсолютна більшість з яких сімейні. Тому взаємовідносини між подружжям і медичним персоналом, а також усередині колективу медичних робітників дуже важливі для ефективної і злагодженої роботи. Рольові ігри та прийоми, які навчають працювати в команді, помітно покращили ці відношення, що дуже допомогло в роботі. У той же час помітно зросла кваліфікація середнього медичного персоналу всіх акушерських відділень.

Акушерки під час тісного контакту з роділлями та членами їх сімей намагаються, щоб із ними була досягнута атмосфера довіри, взаєморозуміння і щирості. Якщо раніше інколи виникали проблеми у спілкуванні з пацієнтами, то використання психологічних підходів, яким навчили на заняттях, сприяло встановленню контакту з подружжями і більш довірливим відношенням. До всіх пацієнтів медперсонал намагається ставитися поважно, незважаючи на рівень освіти та соціальний статус, пояснює подружжю на їхньому рівні ситуації, які виникають. Це ж стосується пацієнток і з позитивним ВІЛ-статусом.

Лікарі та акушерки надають узгоджену допомогу і сприяння сім'ям, відповідають на їхні запитання і намагаються втягнути до процесу там, де це можливо й розумно. Роль медперсоналу полягає в тому, щоб проявити підтримку, наставляти, просвіщати, заохочувати та всіляко сприяти процесу спілкування між матір'ю, новонародженим, іншими членами сім'ї та всіма учасниками команди медперсоналу в досягненні самих прийнятних рішень щодо медикаментів, процедур та іншого.

Спільне перебування мами та новонародженого в післяпологовий період передбачає зміни організації роботи медичного персоналу, який повинен більше часу приділяти допомозі та навчанню жінки і її сім'ї догляду за новонародженим і навичкам грудного вигодовування. Додаткове навчання та консультування за цими питаннями відбувається в навчально-методичному центрі з питань безпечного материнства та грудного вигодовування, або за телефоном, або в групі підтримки грудного вигодовування, яка створена з жінок, що мають гарний досвід грудного вигодовування та готові їм поділитися з іншими. Такі групи повинні контролюватися підготовленим медичним робітником для запобігання можливих помилок. Сучасний підхід у практиці родопомочі довів свою доцільність, яку підтверджують результати, досягнуті ДРЦОМД.

Для реалізації даної програми була розроблена система пренатальної підготовки сім'ї (партнерів) до пологів, мета якої – допомога подружжю (сім'ї, партнерам) адаптуватися до вагітності, обізнано підготуватися до пологів і народити здорову дитину при збереженому здоров'ї матері.

Під час першого відвідання жіночої консультації вагітну інформують про роботу «Школи сім'ї», можливості відвідувати її разом з чоловіком або партнером (мати, сестра, подруга та ін.). За бажанням жінки проводиться тестування та консультування у психолога.

Важливим моментом у стабілізації психоемоційного стану жінки є розроблена нами система пренатальної підготовки сімейних пар з проведення пологів за участю чоловіка що дозволяє зменшити дію емоційного стресу. Ця система містить 3 етапи і заснована на рекомендаціях ВООЗ з народження дитини та прийнята для впровадження в ДРЦОМД.

Мета даної системи полягає в допомозі сім'ї адаптуватися до вагітності, усвідомлено підготуватися до пологів, народити здорову дитину при збереженому здоров'ї матері, сприяти становленню лактації та тривалому грудному вигодовуванню.

На першому етапі, відповідно до наказу МОЗ України № 503, проводяться заняття, на яких надається загальна

інформація про перебіг вагітності, режим праці та відпочинку; раціональне харчування; внутрішньоутробний розвиток плода; психопрофілактичну роль партнерської підтримки в пологах, перебіг пологів, методи знеболення, техніку дихання; значимість і техніку грудного вигодовування.

Цей етап складається з 5 занять, кожне тривалістю 50–60 хв. Кожна тема освітлюється у фіксований день тижня о дев'ятій та п'ятнадцятій годинах, що дуже зручно для пацієнтів.

Відвідуючи ці заняття, вагітна та її партнер одержують багато цінної інформації про розвиток вагітності, починаючи чітко уявляти, що і в який момент відбувається з жінкою та дитиною, як дитина емоційно реагує на стан мами. Такі заняття налаштовують на нову хвилю всю сім'ю, підвищують зацікавленість і підтримку вагітної з боку партнера, дають можливість відверто задати питання, що хвилюють, та одержати на них вичерпні відповіді.

На другому етапі заняття проводяться в малих групах і присвячені більш детальнішому вивченню техніки дихання під час пологів; застосуванню релаксуючих процедур (музика, водні процедури та ін.); використанню акупунктурних методів знеболення в пологах за активної участі партнера; підготовці зустрічі батьками новонародженого (контмінація, раннє прикладання до грудей). Заняття другого етапу проводяться за 1–1,5 міс до пологів.

Партнери, що готуються до сімейних пологів, навчаються відчувати друг друга. Використання отриманих навичок щодо полегшення стану під час пологів змушує повірити, що страх перед болем під час пологів можливо подолати, тому що страх виникає від незнання. Якщо жінка цілком не розуміє, що з нею відбувається, лякається, напружується, коли насправді необхідно розслабитися, страх породжує новий біль і виникає замкнуте коло, розірвати яке підчас можливо тільки за допомогою медикаментів або оперативного втручання. Заняття проходять із використанням великої кількості відео- й аудіоматеріалів, використовуються прийоми інтерактивного спілкування. Оптимальна кількість занять визначається рівнем сприйняття інформації парою і, як правило, обмежується 3–4 зустрічами з лікарем або акушеркою – консультантами з сімейних пологів.

На третьому етапі головними темами є грудне вигодовування, контрацепція, догляд за новонародженим, партнерська підтримка в сім'ї. Заняття проводяться в групах, післяпологових палатах і індивідуально. Особливу увагу приділяють ролі батька щодо догляду за новонародженим.

Отримані нами дані показали, що надання достатньої інформації, вірно організована тактика раннього прикладання дитини до грудей і спільне перебування жінки та новонародженого сприяли позитивному ставленню жінок до грудного вигодовування, що вкрай необхідно дитині та матері.

Упровадження даної програми дозволило збільшити кількість нормальних пологів з 21% у 1996 р. до 63,5% – у 2010 р. ($p < 0,05$) з народженням здорових, доношених дітей, знизити відсоток післяпологових ускладнень, зменшити витрати на медикаментозні й інші засоби, в кінцевому підсумку просто надати особисте задоволення від роботи і сприяти покращанню взаємовідносин між співробітниками і пацієнтами.

Велика увага була приділена обліку витрат, необхідних для забезпечення пологового процесу в лікувальному закладі за програмою ведення сімейних пологів порівняно з традиційною системою родопомочі.

В якості показників у дослідженнях такого типу звичайно використовують прямі та опосередковані змінні ви-

трати за основними процедурами, які розрізняються в різних варіантах. Постійні витрати звичайно не мають значення за виключенням тих випадків, коли вони з'являються або зникають у результаті застосування розробленої системи підготовки і догляду. Наприклад: при розробленій системі без крайньої необхідності не застосовувалися процедури, які вимагають будь-яких медичних утручань, що спричиняють незручності пацієнтці або обмежують її свободу.

Такі види постійних витрат, як праця бухгалтерів, фіксована орендна платня або вартість будинку, не розглядалися, бо вони, як правило, є незмінними незалежно від того, який підхід був обраний. На підставі частоти вказаних змін і ціни за одиницю була оцінена різниця у витратах двох підходів щодо пологового догляду. Під час розрахунків витрат нами включено повні витрати в конкретних випадках за винятком накладних витрат. Останні розбивалися на групи витрат (праця, обладнання, медикаменти та ін.). Указувалось також, що частка цих

витрат припадала на прямі або опосередковані змінні витрати. Ці досить специфічні вимірювання витрат забезпечували базову інформацію для розгляду витрат у різних аспектах.

Були згруповані три основні категорії розподілу витрат: передпологовий догляд і підготовка; у пологах (знеболення, стимуляція пологової діяльності, епізіотомія, кесарів розтин); післяпологові (прикладання новонародженого до грудей у пологовій залі, спільне перебування матері та дитини, інфекційні ускладнення).

Крім того, у визначення якості була включена група показників задовільності пацієнтів. Вважалось переконливим, що в даному випадку не вимагається контрольної групи, щоб оцінити задоволення пацієнтів, оскільки практично в кожній жінки є певна уява про процес пологів (набуті в процесі виховання і через контакти з іншими людьми), тому вона може самостійно, без порівняння з іншими, оцінити, наскільки вона задоволена отриманими медичними послугами. Нами були простежені такі ключові показ-

Участь жінки в процесі пологів і подальшому догляді за новонародженим



Відчуття контролю над процесом і його результативність



Допомога, яка надається медперсоналом пологового відділення



Відчуття повного задоволення



Рівень оцінки: □ високий ■ середній ■ низький

Мал. 1. Оцінка ключових показників задовільності пацієнок



Примітка: ¹ – середня вартість варіанта (у. о.).

Мал. 2. Оцінка витрат за розробленим підходом та за традиційною системою, а також у різних варіантах їх поєднання

ники задоволеності пацієнтів: участь жінки в процесі пологів і подальшому догляді за новонародженим; відчуття контролю над процесом і його результативність; допомога, яка надається медперсоналом пологового відділення; відчуття повного задоволення. Ці дані були нами отримані при проведенні анкетування жінок перед випискою з пологового стаціонару (мал. 1).

Високу оцінку своєї участі в пологах дала абсолютна більшість жінок, які народжували із підтримкою чоловіка (98% жінок, які пройшли пренатальну підготовку; 89% – які не проходили підготовку), у той час як жінок з такою оцінкою, які народжували традиційно, було майже вдвічі менше. Відповідно середній рівень участі в пологах частіше відзначили жінки, які народжували традиційно, а низький був зафіксований лише у цих жінок (див. мал. 1).

Висока оцінка результативності процесу пологів жінками, які народжували традиційно, спостерігалася рідше, ніж у породілей, які народжували сімейно: у 2,4 разу із тими, хто проходили пренатальну підготовку, та у 2 рази – хто такі заняття не відвідував. Результативність пологів як низьку оцінили 14% жінок, які народжували традиційно, у той же час як у жінок, що народжували за підтримки чоловіка, таких випадків відзначено 3% (без підготовки) і 1% (пройшли пренатальну підготовку) – див. мал. 1.

Якість допомоги медичного персоналу отримала високу оцінку в абсолютній більшості жінок після сімейних пологів (93% – які пройшли підготовку та 79% – без такої), дещо нижчою вона була в пацієнток з традиційними пологами (68%).

Відчуття повного задоволення після пологів висловили майже всі жінки, які народжували за підтримки чоловіка (91 і 90% відповідно) та 64% – без такої, що достовірно менше ($p < 0,05$) (див. мал. 1).

Оцінювалися різні варіанти поєднання часткового використання прийомів за запропонованим підходом і традиційною системою, що наведено на мал. 2.

Як видно з мал. 2, існує 8 гілок, які показують можливі варіанти поєднання використання методик розробленої нами системи й традиційного підходу. Так, гілка 1 являє собою запроповану систему в «чистому» вигляді, а гілка 8 точно відображає традиційний підхід. Інші 6 гілок (2–7) є різними комбінаціями цих двох підходів.

Наведені повні середні витрати для кожного з варіантів медичного обслуговування, що дало можливість визначити економічну ефективність кожного з наведених варіантів.

Вартість використання варіанта за запропованою методикою (гілка 1) становила 33,01 у. о., а за традиційною системою (гілка 8) – 61,86 у. о., що практично у 2 рази дорожче. Вартість проміжних варіантів (різні поєднання запропонованого підходу і традиційної системи – гілки 2–7) коливається в цих же межах (див. мал. 2).

Оскільки основні матеріальні витрати припадають на пологи, саме зменшення акушерських і перинатальних ускладнень, медичних утручань у цей період приносять найбільшу економію.

Отже, використання запропованої нами системи не тільки покращує медичні показники надання акушерської допомоги, суб'єктивну оцінку пологів з боку жінки та її сім'ї, але й приносить відчутний економічний ефект для системи рододопомоги. Необхідно також відзначити, що віддалені економічні витрати (лікування наслідків ускладнень у пологах у жінок і дітей) будуть також знижуватися внаслідок із зменшення акушерських і перинатальних ускладнень.

Життєвість даної програми доводить той факт, що в наш час усе більше подружжів, в яких були сімейні пологи, приходять до нас повторно народжувати разом. Це означає, що психоемоційний клімат, створений у період попередньої вагітності та пологів, сприяв зміцненню сімейних відносин, не зменшив привабливості цих жінок у сексуальному плані для своїх партнерів, не залишив у чоловіків негативного сприйняття процесу пологів.

У 2001 р. наш Центр одним з перших в Україні був сертифікований як «Лікарня, доброзичлива до дитини» та з честю підтвердив це звання у 2004 та 2008 рр. під час перетестації. Оцінивши досвід нашої роботи, на базі ДРЦОМД був створений Східний регіональний центр з навчання, оцінки та сертифікації медичних установ за ініціативою ВООЗ/ЮНІСЕФ «Лікарня, доброзичлива до дитини» та моніторингу й оцінки програми підтримки грудного вигодовування в Україні.

Адаптація комплексної програми підготовки вагітних до сімейних пологів та їх проведення до умов і менталітету мешканців нашої країни дала можливість її поширення в

інші родопомічні заклади. Так, якщо в 1997 р. сімейні пологи проводилися тільки в ДРЦОМД та поодиноких родопомічних закладах Одеси та Сімферополя, то на даний момент – практично в усіх родопомічних закладах міста, області та інших регіонів України.

Програма підготовки і проведення сімейних пологів дуже гнучка і дозволяє не відразу впроваджувати її повністю. Цілком розумно і реально вводити її поетапно для більш швидкої і м'якої адаптації медичного персоналу лікарні, що є надто важливим у досягненні максимально сприятливого ефекту, тобто крок за кроком.

Отже, підвищення рівня кваліфікації медичного персоналу, що здійснює допомогу жінкам і подружжям під час вагітності, в пологах і в післяпологовий період, є важливою задачею сучасної акушерської практики.

Организационные и методические мероприятия по пренатальной подготовке и ведению семейных родов, внедренные в Донецком региональном центре охраны материнства и детства
В.К. Чайка, Т.Ю. Бабич

В статье на примере Донецкого регионального центра охраны материнства и детства освещены вопросы организации работы по внедрению мероприятий по пренатальной подготовке и ве-

дению семейных родов. Об эффективности и целесообразности дальнейшего распространения этого опыта свидетельствует достоверное увеличение в указанном медицинском учреждении количества физиологических родов, уменьшение частоты осложнений в родах, что способствует рождению здорового ребенка и позволяет приступить к раннему грудному вскармливанию; также доказана высокая экономическая целесообразность предлагаемого подхода.

Ключевые слова: семейные роды, пренатальная подготовка, организация, методическая подготовка.

Organizational and methodological measurements for family delivery preparing, which carried with in Donetsk Regional Centre for Maternity and Child Care
V.K. Chayka, T.Yu. Babich

In Donetsk Regional Centre for Maternity and Child Care as an example the work organizational measurements for prenatal preparing to family delivery were showed in article. The veracious increasing of physiological delivery and veracious decreasing of complications delivery rates indicate about effectiveness of this experience. Implementation of this experience led to childbearing of healthy newborns and to early breastfeeding. The high effective economic of this approaches was proved.

Key words: family delivery, prenatal preparing, organization, methodological preparing.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

КОФЕ ОКАЗАЛСЯ СРЕДСТВОМ ПРОФИЛАКТИКИ ИНСУЛЬТА ДЛЯ ЖЕНЩИН

Шведские ученые обнаружили, что регулярное употребление кофе снижает вероятность развития инсульта у женщин, сообщает Medical News Today.

Исследователи из Каролинского института в Стокгольме проанализировали данные 34 670 женщин, которые приняли участие в более чем десятилетнем эпидемиологическом исследовании взаимосвязи диеты, образа жизни и развития заболеваний Swedish Mammography Cohort, начавшемся в 1997 году. На момент начала исследования у участниц, возраст которых составлял от 49 до 83 лет, не наблюдалось признаков заболевания сердечно-сосудистой системы.

За время наблюдения у 1680 женщин произошел инсульт. После введения поправок на такие факторы риска как избыточная масса тела, табакокурение, сахарный диабет, артериальная гипертензия и прием алкоголя выяснилось, что регулярное употребление кофе снижает риск этого заболевания.

В частности, по данным исследователей, среди женщин, выпивавших не менее одной чашки кофе в день, инсульты наблюдались на 22-25 процентов реже, чем у остальных. Употребление менее одной чашки напитка ежедневно на риск развития заболевания не влияло.

Механизмы подобного действия кофе пока не установлены.

Как отметила руководитель исследования Сусанна Ларссон (Susanna Larsson), поскольку кофе является одним из наиболее потребляемых в мире напитков, даже незначительные его воздействия на организм могут иметь большое значение для общественного здоровья.

Исследования, проведенные в разных странах ранее, показали, что кофе снижает риск диабета и аритмий, а также укрепляет гематоэнцефалический барьер и помогает восстановить мышцы после нагрузок. Однако употребление более одной чашки этого напитка ежедневно может негативно сказаться на течении беременности.

<http://pharmasvit.com>

Перинатальна медицина: концепція подальшого розвитку і перспективи впровадження медицини плода в Україні

Найважливішими показниками здоров'я дітей та жінок репродуктивного віку є рівень народжуваності, безпечність пологів, рівень материнської, перинатальної та малюкової захворюваності, інвалідності та смертності. Нинішня ж ситуація у сфері відтворення населення України характеризується тривалою депопуляцією зі значним погіршенням якісних характеристик здоров'я населення, передусім – репродуктивного. Крім цього, ускладнення вагітності та пологів зумовлюють високі рівні перинатальних втрат та малюкової смертності. У структурі причин перинатальної смертності, рівень якої у 2009 році становив 10,38 на 1000 народжених живими і мертвими, більше половини – стани, що виникли під час вагітності та пологів (72%). На другому місці (22,42%) – вроджені вади розвитку. Зважаючи на це, величезного значення набувають можливості перинатальних діагностики. Про перспективи впровадження перинатальних технологій і, зокрема, медицини плода в Україні ми попросили розповісти Першого проректора НМАПО імені П.Л.Шурика, доктора медичних наук, професора, члена-кореспондента НАМН України, заслуженого лікаря України, завідувача кафедри акушерства, гінекології та перинатології НМАПО ім. П.Л. Шурика Ю.П. Вдовиченка.

- Юрію Петровичу, чи не могли б Ви навести докладніші дані щодо захворюваності і смертності немовлят в Україні?

- У 2009 р. захворюваність становила 83 359 випадків (164,64), а смертність 1722 (3,36). Із них вроджені аномалії, деформації та хромосомні порушення були визначені в 11 240 випадках (21,93), у 284 випадках (0,55) вони призвели до смертності новонароджених. Особливої уваги заслуговують окремі стани немовлят, що виникли в перинатальний період. Захворювання вони спричинили у 93 791 випадках (182,99), смерть – у 1425 випадках (2,78). Дані вираховувались із загальної кількості пологів в Україні, які становлять 510 500. Важливо звернути увагу на показники захворюваності та смертності новонароджених від вроджених вад розвитку. До речі, важливо пам'ятати той факт, що вади розвитку у плода достатньо часто спостерігаються після застосування допоміжних репродуктивних технологій, досить поширених сьогодні не тільки в Європі чи США, але також в Україні. Загалом ця проблема є надзвичайно важливою для всього людства. Вродженими вадами розвитку, за даними ВООЗ, зумовлені 20% випадків дитячої захворюваності, інвалідності та 25% випадків перинатальної смертності. Сучасні методи перинатальної діагностики, до яких належать як інвазивні, так і неінвазивні методи, дають широкі можливості для активної вторинної профілактики вродженої та спадкової патології у плода. Для нашої країни це дуже важливо, адже в Україні відтворення населення характеризується тривалою депопуляцією з суттєвим погіршенням стану здоров'я населення, передусім репродуктивного.

- Упродовж останніх років наша держава поступово впроваджує сучасні перинатальні технології. Це змінило ситуацію з народжуваністю, материнською та малюковою смертністю?

- Позитивні зміни, звичайно ж, є. По-перше, відбулося збільшення частки фізіологічних пологів з 32,4% у

2002 р. до 63,3% у 2009 р. По-друге, збільшився показник партнерських пологів практично з нуля до 52%, а в окремих регіонах до 79%. По-третє, з 2002 р. вдалося знизити рівень перинатальної та малюкової смертності, у тому числі за рахунок вроджених вад розвитку. Втім, попереду багато роботи, адже показник материнської та малюкової смертності є індикаторами соціально-економічного благополуччя країни та входить до основних Цілей Розвитку Тисячоліття, визначених ООН. Тож нам є чого прагнути. Поліпшити ситуацію, я впевнений, може впровадження в життя Концепції подальшого розвитку перинатальної допомоги. Її метою є зниження материнської, перинатальної захворюваності, інвалідності та смертності в Україні шляхом структурної реорганізації системи надання медичної допомоги жінкам під час вагітності та пологів, а також їх новонародженим дітям. Серед невідкладних заходів також підвищення рівня доступності пологової допомоги, її безпечності та економічної ефективності.

- Чи достатнім є рівень забезпечення акушерами-гінекологами у центральних районних лікарнях та в медичних закладах у сільській місцевості?

- Насправді, забезпеченість акушерами-гінекологами у 2009 р. була достатньою – на рівні 4,94 на 10 тис. населення. Проте розподіл на території країни справді незадовільний, особливо в селах. Наприклад, у Кіровоградській області, де реєструється найвищий показник материнської смертності, вакантними є 85 посад акушерів-гінекологів. Тож забезпечення лікарською допомогою і рівень технічного оснащення пологових відділень відіграють надзвичайно важливу роль у збереженні кожного життя – як жінки, так і її новонародженої дитини. Я наведу такі цифри: 30–60% пологових відділень в областях приймають менше 300 пологів на рік. Зокрема, Кіровоградська область нараховує 52% малопотужних пологопомічних закладів, Закарпатська – 45%, Київська область – 25%. Це збільшує рівень економічних витрат на одні пологи мінімум утричі порівняно з потужними пологовыми будинками на 1000 пологів у рік і більше. Крім цього, ці заклади стають небезпечними для матерів та дітей внаслідок недостатньої підготовки фахівців з невідкладних втручань в акушерстві та неонатології через відсутність достатніх навичок та й дефіцит самих фахівців, а також через відсутність обладнання та інших ресурсів. Особливо складна ця проблема в гірській місцевості та віддалених сільських районах. Це потребує концентрації пологових ліжок на базі потужних багатопрофільних стаціонарів або перинатальних центрів, а також вирішення питань транспортування вагітних, роділлей, породілей та немовлят. Звичайно, це пов'язано з певними труднощами, як об'єктивними, так і організаційними, насамперед, територіальною віддаленістю населених пунктів від родопомічних закладів, недостатньою оснащеністю лікувальних закладів санітарним транспортом, засобами зв'язку тощо. Наслідки бувають фатальними: запізнена госпіталізація, несвоєчасна діагностика і лікування патологічного стану, відсутність можливості одержати консультативну допомогу висококваліфікованих спеціалістів.

- Яким Ви бачите шляхи виходу з ситуації, що нині перебуває в галузі забезпечення репродуктивного здоров'я населення України?

- Важливим заходом для вирішення питань охорони здоров'я матері та дитини є реорганізація родопомічної допомоги, як амбулаторно-поліклінічної, так і стаціонарної. Амбулаторно-поліклінічна акушерсько-гінекологічна допомога надається на сьогодні виключно акушерами-гінекологами жіночих консультацій. Реорганізація передбачає передавання акушерсько-гінекологічної медичної допомоги, у тому числі допомоги під час нормального перебігу вагітності, лікарю загальної практики або сімейної медицини. Жіночі консультації продовжуватимуть надавати консультативну допомогу вагітним та організаційну підтримку сімейним лікарям ПМСД. Наступний крок полягає в тому, що стаціонарна медична акушерсько-гінекологічна допомога має бути організована за рівнями у відповідності до структурної потужності лікувального закладу щодо надання медичної допомоги, у тому числі невідкладної. На першому рівні передбачається надання допомоги міжрайонними акушерськими відділеннями РЛ або ЦРЛ з кількістю пологів не менше 400 на рік та радіусом обслуговування не більше 60 км, у складі яких є відділення анестезіології та інтенсивної терапії, а неонатолог та акушер-гінеколог чергують цілодобово. До закладів другого рівня належать міські пологові будинки та міжрайонні перинатальні центри. Головною стратегією перинатальної допомоги є створення міжрайонних перинатальних центрів на базі потужних міських пологових будинків з кількістю пологів 1500 і більше, у складі яких нині є відділення акушерської реанімації та інтенсивної терапії новонароджених. До закладів третього рівня надання медичної допомоги належать обласний перинатальний центр або структурно-функціональна його модель, акушерське відділення обласної лікарні та неонатологічне відділення дитячої обласної лікарні. В АР Крим, областях, містах Києві та Севастополі необхідно створити щонайменше один перинатальний центр. Лікувальні заклади цього рівня забезпечать розродження вагітних украї високого та високого ступеня акушерського та перинатального ризику, з тяжкою екстрагенітальною патологією, а також надання спеціалізованої допомоги гінекологічним хворим. Функції Державного перинатального центру має бути покладено на ДУ «ІПАГ НАМН України».

- Запропонована Вами Концепція подальшого розвитку перинатальної допомоги в Україні передбачає чимало заходів. Без державної допомоги реалізувати її неможливо, адже розв'язання проблем перинатальної медицини вимагає значних коштів.

- Звичайно, це так. Власне, Концепція була розроблена для того, щоб привернути увагу можновладців до проблем перинатальної медицини і можливостей, які отримують вагітні, роділлі, породіллі і немовлята, якщо нам вдасться досягти європейського рівня надання допомоги. Для реалізації Концепції необхідним є реформування системи охорони здоров'я матерів та дітей як частини реформи системи охорони здоров'я в цілому. Також ми наполягаємо на удосконаленні нормативно-правової бази у сфері охорони здоров'я матерів та дітей, продовженні роботи з розроблення та впровадження новітніх технологій, клінічних протоколів та стандартів у ЛПЗ на основі науково-доказової медицини. Має бути створена управлінська вертикаль районних, обласних, Кримського республіканського та загальноукраїнського перинатальних центрів. Лікувально-профілактичні заклади мають бути оснащені сучасною медичною апаратурою, що допоможе впроваджувати прогресивні медичні технології. Обов'язковою є запровадження

системи надання послуг акушерсько-гінекологічного профілю лікарями загальної практики та сімейної медицини ПМСД. Серед необхідних кроків реалізації Концепції – удосконалення системи підготовки спеціалістів з метою поліпшення якості надання акушерсько-гінекологічної та неонатологічної допомоги, у тому числі реанімаційної, регіоналізація акушерської допомоги із дотриманням чіткої етапності надання перинатальної допомоги відповідно до групи ризику з урахуванням рівня надання медичної допомоги. Це дозволить знизити кількість ускладнень, зменшити інвалідизацію новонароджених. Серед інших завдань – створення мережі перинатальних центрів II та III рівня, впровадження ефективних перинатальних технологій, визначених ВООЗ, забезпечення якості лабораторного супроводу інтенсивної терапії вагітних, роділлей, породілей та новонароджених, організація роботи перинатальних консилиумів, створення загрозоетричного реєстру вагітних, передусім високої групи ризику. Виконання цих заходів допоможе дати «здоровий старт життя» кожній дитині в нашій країні.

- Усі ці заходи мають сприяти покращанню складної демографічної ситуації в країні. Адже буде підвищено показник народжуваності через зменшення показників репродуктивних утрат, знижено рівень загальної смертності населення завдяки зниженню малюкової та материнської смертності. Однак чи не очікуєте Ви, що реформаторські дії спричинять опір – як населення, так і медичних працівників?

- Так, можливим є несприйняття нових кроків і з боку медичного персоналу закладів, і з боку населення. Серед інших ризиків – імовірність збільшення показника малюкової та материнської смертності на перших етапах реформування через певне розбалансування системи. Утім, у майбутньому можна очікувати лише подальшого стабільного зниження негативних показників. Легко також передбачити проблеми стабільного міжбюджетного фінансування через неврегульованість законодавчих актів. Однозначно, буде даватися взнаки недостатня якість до- та післядипломної підготовки лікарів загальної практики та сімейної медицини з питань акушерства та гінекології. Проблемою залишатиметься і низький рівень зарплатні медперсоналу, його соціальної захищеності, передусім на селі. Важко буде вирішити й проблеми транспортного забезпечення. Також необхідно зважати на високий рівень бідності населення, особливо багатодітних сімей, що, у свою чергу, зумовлює підвищення перинатального ризику. Утім, значну частину цих перешкод із часом, я впевнений, вдасться подолати – звичайно, за наявності волі й прагнення вирішити проблеми з боку держави.

- Один із надзвичайно важливих аспектів розвитку перинатальної медицини – впровадження в широку практику медицини плода. Це є поширеною практикою в Європейських країнах. Які перспективи в цьому має Україна?

- У нашій країні на сьогодні є двоє якісно підготовлених фахівців фетальної медицини. Вони хоч зараз готові робити внутрішньоутробні операції на плоді – звичайно, за наявності відповідного обладнання. Це професор, доктор медичних наук, завідувача кафедрою акушерства, гінекології та медицини плода НМАПО ім. П.Л. Шупика Світлана Іванівна Жук і професор, завідувача кафедрою медицини плода Харківської медичної академії післядипломної освіти Лариса Григорівна Назаренко. На жаль, можливості оперувати вони зараз не мають. Ми сподіваємося на підтримку Першого заступника Глави Адміністрації Президента України Ірини Акімової, яка є куратором таких проектів у нашій державі. Від цієї люди-

ДИСКУСІЯ

ни на сьогодні багато залежить. 2–3 червня у Харкові буде проведено черговий Міжнародний симпозіум з перинатальної медицини. Маю зазначити, що керівництво міста приділяє розвитку цього напрямку медицини велику увагу. Ми сподіваємося, що Ірина Михайлівна Акімова зможе відвідати цей міжнародний захід, і її візит дасть перший поштовх для проведення перших операцій фетальної медицини в нашій країні.

- Чи достатньо для нашої великої держави двох спеціалістів у такій специфічній галузі, як фетальна медицина?

- Достатньо. Щойно почне працювати перший відповідний навчально-методичний центр, С.І. Жук та Л.Г. Назаренко готові навчати українських лікарів. Центри ми плануємо створити в Харкові та Києві. До речі, Харків ближчий до реалізації цього плану, адже має повну підтримку міського керівництва. Сподіваємося, що на початку червня ми зможемо показати перші операції в Україні при патології плода. Зазначу також, що до впровадження фетальної медицини в Україні добре підготовлені пологові будинки міста Сімферополя, в яких працюють

висококваліфіковані фахівці. Крім того, керівництво міста і особисто мер Сімферополя приділяє велику увагу цьому питанню, і це дозволить разом із такими містами, як Київ і Харків, впровадити методики фетальної медицини в місті Сімферополі. Втім, для реалізації всіх поставлених цілей необхідна державна підтримка, насамперед фінансова. Жодним інвесторам реалізувати такі проекти самотужки не до снаги. Тож ми сподіваємося, що держава не залишиться осторонь цієї проблеми і зробить наступний реальний крок у досягненні спільної мети: підвищення рівня народжуваності, зменшення рівня материнської та малюкової захворюваності й смертності. Хочу зазначити, що найреальнішим та доцільним може бути створення центру медицини плода в структурі ШПАГ НАМН України, лікувального та наукового закладу, де сконцентровані потужні професійні ресурси. Перші кроки до вирішення нагальної проблеми, пов'язаної з перинатальною захворюваністю та смертністю, уже зроблено, адже у 2010 році в НМАПО імені П.Л. Шупика створено кафедру акушерства, гінекології та медицини плода, яка проводить теоретичну підготовку українських лікарів.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ДИАГНОСТИКА НА МОЛОКЕ

Анализ грудного молока женщин позволяет оценить их предрасположенность к раку груди, сообщает газета Daily Mail. Этот простой, дешёвый и эффективный анализ поможет спасти жизни многих представительниц прекрасного пола.

Учёные из Массачусетского университета в США разработали метод анализа ДНК клеток, содержащихся в материнском молоке, на наличие в ней генов, ответственных за развитие рака. Метод уже успешно проверен на 250 кормящих матерях: "молочный" анализ давал тот же результат, что и более традиционная биопсия.

Этот научный прорыв обещает существенно облегчить диагностику рака на ранних

стадиях. "Мы берём совсем небольшое количество молока у кормящей или находящейся на последних месяцах беременности женщины и рассказываем ей о состоянии её груди, - говорит доктор Кэтлин Аркаро (Kathleen Arcaro), ведущий автор исследования. - Это абсолютно безвредный, потенциально дешёвый и действительно точный метод".

Рак груди грозит примерно одной женщине из восьми, в том или ином возрасте. За последние 25 лет он стал развиваться у представительниц прекрасного пола в 2 раза чаще. Хотя болезнь чаще поражает женщин за 50, в одном случае из пяти она развивается у женщин более молодого возраста.

Напомним, что в конце 2009 года учёные из британского Института онкологических исследований (Institute of Cancer Research) открыли биохимический механизм превращения клеток груди в клетки раковой опухоли. А в минувшем феврале они же идентифицировали ген, ответственный за развитие особливо тяжёлой формы рака молочной железы.

Что касается беременности, то она при раке груди не только безопасна, но и повышает шансы на выживание больной. Исследователи из Бельгии и Италии полагают, что благотворное действие беременности объясняется изменением гормонального уровня.

www.vokrugsveta.ru

Экстрагенитальная патология беременных: клиническая значимость, проблемы, принципы ведения

Доктор медицинских наук, профессор, заведующий отделением внутренней патологии беременных Института педиатрии, акушерства и гинекологии АМН Украины Владимир Исаакович Медведь часто читает врачам лекции по экстрагенитальной патологии (ЭГП) беременных. Одну из таких лекций, освещающую наиболее общие, важные и принципиальные вопросы оказания помощи больным женщинам во время беременности, родов и в послеродовой период, он подготовил специально к Пленуму Ассоциации акушеров-гинекологов Украины 2010 года. Понимание сущности проблемы сочетания беременности с неакушерской патологией матери, умение находить принципиальный подход к решению многочисленных практических вопросов, введение в философию этой уникальной многопрофильной, мультидисциплинарной, но при этом единой клиники – ЭГП, по мнению Владимира Исааковича, является чрезвычайно важной задачей акушеров-гинекологов. Поэтому наш диалог посвящен именно этой теме.

- Владимир Исаакович, прежде, чем мы перейдем к рекомендациям для врачей, содержащимся в Вашей лекции, могли бы Вы привести статистические данные о распространенности и тенденциях ЭГП среди беременных?

- Считается, что распространенность ЭГП среди беременных увеличивается. Между тем строгой статистики, основанной на эпидемиологических исследованиях, в нашей стране нет. По тем заболеваниям, по которым имеются официальные данные МЗ Украины, напротив, в последние годы наблюдается стабилизация или даже тенденция к снижению их показателей. Так, если в 2003 г. анемия наблюдалась у 38,4% беременных, то в 2009-м – у 26,5%, болезни системы кровообращения соответственно у 6,7% и 6,1%, мочеполовой системы – у 16,7% и 15,1% беременных. Вместе с тем распространенность всех видов ЭГП в популяции беременных весьма высока и составляет, несмотря на молодой возраст, не менее 50%. ЭГП объединяет заболевания и состояния, которые вне беременности относятся к компетенции совершенно разных специалистов – представителей многих самостоятельных клинических дисциплин. Классический тандем «врач и пациент» в клинике ЭГП трансформируется в обязательное трио «два врача и пациент», а конкретно – акушер-гинеколог, специалист по профилю экстрагенитального заболевания беременной и сама беременная.

- Какое разделение ЭГП применяется в клинических целях?

- С моей точки зрения, для клиницистов важно разделять ЭГП на значимую и незначимую, или, точнее, малозначимую. К малозначимым или незначимым видам ЭГП относятся те болезни или состояния, при которых показатели материнской и перинатальной смертности, частота осложнений беременности, родов и послеродового периода, перинатальная заболеваемость не отличаются от общепопуляционных. Значимая ЭГП – многочисленная группа разнообразных болезней или состояний, которые по-разному и в различной степени влияют на вышеуказанные показатели. Основная опасность ЭГП в том, что она может стать причиной материнской смерти. Существуют болезни, при которых риск беременности для жизни женщины за пределами высок, причем даже в тех странах, где современная медицина, как говорят, «творит чудеса». В

первую очередь, это относится к синдрому крайне высокой легочной гипертензии (материнская летальность достигает 50%), цианотическим врожденным порокам сердца, дилатационной кардиомиопатии, феохромоцитоме, острому лейкозу, некоторым другим заболеваниями. К наиболее перинатально значимой патологии относятся сахарный диабет, артериальная гипертензия, гломерулопатии, некомпенсированная дисфункция щитовидной железы и другие. ЭГП часто приводит к развитию акушерских осложнений течения беременности и родов, а также может обуславливать необходимость неестественного, абдоминального, способа родоразрешения, что также существенно повышает вероятность многих осложнений. ЭГП также разделяют на не связанную с беременностью, или первичную, и связанную с беременностью, т.е. вторичную. Первая, в свою очередь, делится на хроническую, существовавшую до наступления беременности, и острую, впервые возникшую во время беременности. Хроническая ЭГП представлена множеством болезней, среди которых наибольшее значение в акушерстве имеют сердечно-сосудистые, бронхолегочные, заболевания печени, почек, эндокринные и др. К острой ЭГП относятся инфекционные заболевания, пневмония, хирургические состояния, гемобластозы. Конечно, при беременности у женщины может возникнуть любое другое заболевание, в том числе такое, которое в будущем у нее сохранится, став хроническим (гломерулонефрит, системная красная волчанка, тиреотоксикоз и др.), однако для клиники ЭГП оно является острым.

- Какие заболевания относятся к группе вторичной ЭГП?

- Это состояния, этиологически связанные с беременностью и, как правило, проходящие по ее окончании. В большинстве случаев известно, за счет каких анатомических, физиологических или биохимических изменений, присущих самой беременности, возникает то или иное состояние. Эта вторичность по отношению к беременности подчеркивается и в самих названиях состояний присутствием слова «беременность» или производного от него. Наиболее частые и наиболее значимые виды вторичной ЭГП – анемия беременных, гестационная гипертензия, гестационный диабет, гестационный пиелонефрит, тромбоцитопения беременных, холестатический гепатоз беременных (акушерский холестаза), острая жировая дистрофия печени, перипартальная кардиомиопатия, несахарный диабет беременных, дерматоз беременных (существует много вариантов ассоциированной с беременностью дерматиты, каждый из которых имеет свое название), гестационный гипертиреоз, глюкозурия беременных, гингивит беременных. В определенной мере к этому списку можно отнести специфические послеродовые экстрагенитальные заболевания, поскольку в их этиологии основную роль играют изменения, развивающиеся во время беременности или в родах. Наиболее известны послеродовой тиреоидит, послеродовой лимфоцитарный гипопизит и послеродовой инфаркт гипофиза (синдром Шихана).

- Расскажите, пожалуйста, подробнее о разделении проблем, обусловленных ЭГП, на материнские и перинатальные.

- Да, такое разделение существует. Кроме того, материнские проблемы подразделяются на терапевтические (или,

точнее, соматические) и акушерские. Терапевтические (соматические) проблемы возникают из-за негативного влияния беременности на течение экстрагенитального заболевания, объективной сложности, точнее, усложнения по сравнению с периодом вне беременности, клинической диагностики, ограничения диагностических и лечебных возможностей в связи с наличием плода. Акушерские проблемы обусловлены специфическим и неспецифическим влиянием болезни на течение беременности, родов и послеродового периода, возникновением специфических акушерских рисков, связанных с характером ЭГП, необходимостью в ряде случаев прерывания беременности или досрочного родоразрешения, необходимостью особого способа родоразрешения, не связанного с акушерской ситуацией. Перинатальные проблемы возникают из-за влияния самой болезни на плод, вредного воздействия лекарств и недоношенности. Необходимо также помнить, что физиологическому течению беременности присущи значительные, зависящие от срока, нередко фазные функционально-метаболические изменения, которые по своему характеру могут быть неблагоприятны для различных соматических заболеваний.

- Отдельной серьезной проблемой является сложность клинической диагностики в период беременности...

- Этому есть объективные причины. Одна из них – атипичность течения болезни. Другая причина – это маскировка или, наоборот, симуляция симптомов ЭГП самой беременностью либо ее осложнениями. При нормальной беременности значительно изменяются нормы многих гематологических, биохимических, эндокринологических и других показателей. С одной стороны, очень важно, чтобы врач это знал и не паниковал, увидев в анализе, например, умеренную тромбоцитопению, в 1,5 раза повышенный уровень холестерина, в 2 раза повышенную концентрацию щелочной фосфатазы или в 8 раз повышенный уровень пролактина. С другой стороны, существенно изменённые результаты обследования могут, действительно, свидетельствовать о наличии патологии, а могут быть связаны лишь с беременностью. Известно также, что точность и информативность многих методов исследования в период беременности снижается, возрастает число ложноположительных результатов. Мы, врачи, повлиять на это не можем, но можем знать, что такое бывает, и должны приобретать опыт. Только образованность и опыт акушера-гинеколога способны помочь, несмотря на объективные сложности, установить правильный диагноз. Существует и такой момент, как ограничение использования диагностических и лечебных возможностей. Это обусловлено не только наличием плода, для которого многие современные методы диагностики и лечения потенциально опасны, но и появлением у некоторых медикаментов таких побочных эффектов, которых вне беременности принципиально не бывают. До настоящего времени беременным считаются противопоказанными инвазивные диагностические и лечебные процедуры, выполняемые под постоянным рентгенологическим контролем, компьютерная томография, маммография, скинтиграфические и другие методы исследования с использованием радиоизотопов. При беременности недопустимы радиойодтерапия и лучевая терапия. Известно, что едва ли не большая часть медикаментов, имеющихся в арсенале врача, противопоказана согласно инструкциям по медицинскому применению во время беременности или в отдельные ее сроки. Впрочем, стоит отметить: если не нарушать эти инструкции, то многие болезни лечить у беременных невозможно! И все же эта проблема – наиболее перспективная и быстроменяющаяся из всех ранее обсуждавшихся. Противопоказания ко многим высокотехнологичным вмешательствам пересматриваются, показания к хирургическому лечению расширяются, новые безопасные методы диагностики и лечения создаются.

- При наличии ЭГП у беременной часто возникает необходимость позднего прерывания беременности или досрочного родоразрешения. Какие рекомендации акушерам-гинекологам Вы даете в своих лекциях?

- Прерывание беременности в позднем сроке само по себе определяет значительный риск для здоровья, иногда – жизни женщины. Его трудно осуществить технически, особенно если у больной есть противопоказания к использованию простагландинов (а в большинстве случаев так и бывает). Имеющиеся на сегодня в арсенале акушера-гинеколога средства явно недостаточны для безопасного проведения позднего прерывания при разных видах тяжелой ЭГП. Увеличение числа случаев абдоминального прерывания беременности и родоразрешения – плохой путь, так как при таком способе значительно повышается риск тромботических, геморрагических, инфекционных осложнений. Кесарево сечение, как известно, не является наиболее щадящим и бережным способом родоразрешения при многих видах ЭГП, а в некоторых случаях оно просто опасно, например при кардиологической патологии, ввиду очень быстрых и резких изменений гемодинамики. Что же делать? Единого рецепта нет. Во многих ситуациях могут быть использованы палочки ламинарии, интраамниальное введение гипертонического раствора. Если единственно возможным способом прерывания беременности или досрочного родоразрешения является кесарево сечение, необходимо взвесить риски осложнений и, в соответствии с современными стандартами, проводить профилактику. К сожалению, врачи не хотят согласиться (или даже примириться) с тем, что прерывание беременности не излечивает ЭГП, особенно ее обострения, декомпенсацию, прогрессирование. Поэтому пытаются при активном туберкулезе, остром вирусном гепатите или диабетическом кетоацидозе помочь женщине (или решить свои проблемы?) путем прерывания беременности. Последствия такой помощи бывают крайне печальными. Подход к выбору срока родоразрешения в наиболее общем виде можно сформулировать так: если клиническая ситуация не вынуждает к иному, следует стремиться довести беременность до физиологического срока родов, избегая их индукции и выжидая спонтанного начала. Практика показывает, что при условии квалифицированного ведения беременности добиться этого удается в большинстве случаев.

- Отдельный аспект проблемы – кесарево сечение. В каких случаях при ЭГП оно является необходимым?

- Сразу хочу обратиться к акушерам-гинекологам: не придумывайте несуществующие показания для проведения этой операции. Вот это, действительно, в нашей стране большая проблема! Чего только не доводилось читать в историях родов! В качестве показания к плановому кесареву сечению фигурировали миопия высокой степени, периферическая дегенерация сетчатки, митральный стеноз, дефект межпредсердной перегородки, тяжелое течение пневмонии, лейкоз, рак молочной железы, неспецифический язвенный колит, миастения, рассеянный склероз... На вопрос, где такие показания описаны или, того лучше, нормативно закреплены, ответа нет. Кстати, во многих из этих случаев женщины погибли от отека легких, тромбозов легочной артерии, кровотечения, сепсиса, дыхательной и полиорганной недостаточности, других причин, к которым кесарево сечение прямо не приводит, но повышает их риск. Печальными бывают последствия, когда путем экстренного кесарева сечения пытаются купировать отек легких, пароксизм фибрилляции желудочков, эпилептический припадок (возможно, принятый за эклампсию) или симпат-адреналовый криз. Какой выход? Простой – руководствоваться нормативными документами МЗ Украины, а не высматривать показания к серьезной

операции на потолке ординаторской. Согласно нашим ориентировочным подсчетам, в специализированной клинике ЭГП с концентрацией наиболее тяжелых и сложных родов примерно 20% родов должны быть проведены путем планового кесарева сечения, в 5–10% случаев должно планироваться укорочение или, реже, выключение потуг с помощью акушерских щипцов и 70–75% больных могут родить естественным путем без дополнительных вмешательств.

- В завершение беседы, могли бы Вы напомнить читателям нашего издания об основных принципах ведения родов при ЭГП, изложенных в Вашей лекции?

- Во-первых, это тщательное совместное наблюдение акушера-гинеколога и терапевта на протяжении всего родового акта. Во-вторых, пересмотр предварительно выработанного плана ведения родов после начала родовой деятельности с учетом акушерской ситуации и реакции больной на схватки. Третий обязательный пункт – мониторинг клинико-параклинических параметров в зависимости от характера экстрагенитальной патологии. Четвертый важный аспект – свободное поведение в I периоде родов. Оно рекомендовано в большинстве случаев. Пятый момент – постоянная психологическая и социальная поддержка роженицы персоналом и родственниками. Роженица не должна находиться в помещении одна. Следующая рекомендация – ведение родов через естественные родовые пути в большинстве случаев, при необходимости укорочения (выключения) потуг – наложе-

ние акушерских щипцов. Выполнение кесарева сечения – только при заболеваниях с высоким риском жизнеугрожающих осложнений в родах или по акушерским показаниям. Обязательным является полноценное обезболивание родовой деятельности и всех медицинских манипуляций. Медикаменты необходимо применять только по строгим показаниям. Плановые профилактические мероприятия проводятся в зависимости от характера ЭГП (предупреждение отека легких, аритмий, бронхоспазма, гипогликемии, кровоизлияний, кровотечения, эпилептического припадка и т.д.). Рекомендуется эластическая компрессия нижних конечностей на протяжении всего родового акта у больных с повышенным риском венозных тромботических осложнений. Наконец, очень важны исключение, по возможности, литотомической позиции во II периоде активное ведение III периода (минимизация кровопотери, уменьшение последствий быстрого перераспределения крови), активное участие в обеспечении родов при тяжелой ЭГП анестезиолога-реаниматолога. Ведение родов в соответствии с этими принципами не только позволяет в большинстве случаев избежать острых акушерских осложнений непосредственно во время родового акта, но и способствует благоприятному течению послеродового периода. Завершить эту беседу я хотел бы призывом к каждому врачу, наблюдающему беременных: помните, что никакая экстрагенитальная патология не изменяет женской сути, в которой главное – материнство.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ОЖИРЕНИЕ МАТЕРЕЙ ВЛИЯЕТ НА ФЕРТИЛЬНОСТЬ ДОЧЕРЕЙ

Исследование, проведенное сотрудниками Медицинской школы Йельского университета (США), показало, что у мышей, матери которых страдали дефицитом гормона грелина, ухудшена фертильность.

Гормоны, вовлеченные в энергетический баланс и метаболизм, такие как грелин, регулируют репродуктивную функцию как у животных, так и у человека. Ученые уже знали, что у ожиревших женщин понижен уровень грелина, однако роль этого пептидного гормона в развитии репродуктив-

ной системы оставалась неясной. Исследование йельских ученых было направлено на изучение эффекта дефицита грелина на программирование развития женской фертильности.

Специалисты поэкспериментировали с мышами и пришли к выводу, что самки, родившиеся от матерей, у которых не хватало грелина, хуже размножаются и дают меньший приплод, чем грызуны, появившиеся на свет от мышей с нормальным уровнем гормона. Животные, испытывавшие нехватку грелина

в ходе внутриутробного развития, демонстрировали изменения в утробной экспрессии генов, что приводило к нарушению процесса вживления эмбриона и, следовательно, к низкой плодовитости.

И хотя работы проводились на мышах, исследователи уверены, что их открытие действительно и для людей.

Отчёт о работе будет опубликован в журнале *Endocrinology*.

Подготовлено по материалам *Endocrine Society*.

science.computenta.ru

Роль прогестагенов при лечении эндометриоза

Felice Petraglia, Lucia Lazzeri, Maria De Bonis, Stefano Luisi

Факультет педиатрии, акушерства и репродуктивной медицины, отделение акушерства и гинекологии, университет Сиены, Сиена, Италия

Эндометриоз – это хроническое воспалительное заболевание, которое зависит от уровня полового гормона. Повышенная чувствительность к эстрогену и/или невосприимчивость к нему являются причинами имплантации эктопического эндометрия [1]. Хирургическое удаление эндометриальных поражений считается методом лечения первой линии, но, учитывая высокий уровень рецидива, в качестве альтернативы операции предлагаются медикаментозные методы лечения, которые также сокращают риск повторного возникновения боли, ассоциированной с эндометриозом. Широко используются неспецифические, негормональные, симптоматические препараты (нестероидные противовоспалительные средства), но они не имеют веских доказательств эффективности.

Основные цели специфического медикаментозного лечения эндометриоза:

1. Создание гипоэстрогенной гормональной среды для уменьшения эндометриальных поражений (применение аналогов гонадотропин – рилизинг-гормона (ГнРГ) или прогестагенов).

2. Создание псевдодецидуализации (применение прогестагенов или эстроген-прогестагенного лечения).

В этом обзоре освещено применение прогестагенов при лечении эндометриоза.

Роль прогестагенов, описанная в рекомендациях по лечению

Существующие методы лечения эндометриоза значительно отличаются, отражая предпочтения врача и пациентки. Разработаны руководства, в которых предложены стандартизированные, научно обоснованные рекомендации по оптимальным методам лечения.

Широко используются рекомендации Европейского общества по вопросам репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) в отношении постановки диагноза и лечения эндометриоза [2]. В этом документе рекомендуется применять агонисты ГнРГ, даназол, комбинированные оральные контрацептивы (КОК) и прогестагены в качестве гормональных методов лечения для женщин с подтвержденным эндометриозом, а КОК или прогестагены – для эмпирического лечения симптомов без точного диагноза эндометриоза. В рекомендациях ESHRE утверждается, что прогестагены «можно рассматривать как наиболее оптимальный вариант лечения при эндометриозе, поскольку они эффективно уменьшают количество баллов при оценке симптомов (лапароскопия), облегчают боль (например, даназол или агонисты ГнРГ), а также стоят недорого и вызывают меньшее количество побочных реакций».

Механизм действия и показания

Для лечения эндометриоза прогестагены используются в течение нескольких десятилетий. Эти препараты считаются эффективным методом лечения, что подтверждается клиническим опытом без дополнительных данных, полученных из рандомизированных, контролируемых (особенно плацебо-контролируемых) исследований. Ограниченность клинических данных также препятствует выбору конкретного прогестагена.

Обеспечивая псевдодецидуализацию, прогестагены оказывают различные механизмы влияния на клетки эндо-

метриоза: они модулируют митотическую активность, локально экспрессируют факторы роста или их рецепторы и активируют противовоспалительные реакции. При постоянном приеме они дозозависимо вызывают ановуляцию и во многих случаях аменорею. прогестагены очень эффективны при симптоматическом облегчении боли и других симптомов, вызванных эндометриозом. Их можно принимать в течение продолжительного периода, в отличие от аналогов ГнРГ, длительность приема которых ограничена. Vercellini et al. [3] сообщили, что прием низкодозированного прогестагена уменьшил частоту возникновения послеоперационных рецидивов эндометриоза с 49% у пациенток, не получавших лечение, до 6% у пациенток, регулярно принимавших препараты во время периода последующего наблюдения, средняя продолжительность которого составила 28 месяцев.

«Прогестагены очень эффективны при симптоматическом облегчении боли и других симптомов, вызванных эндометриозом».

Хотя прогестагены подавляют рост имплантатов эндометрия и уменьшают воспаление, после прекращения лечения симптомы могут снова появиться. Как и в случае с другими гормональными препаратами, реакция на прогестагены у каждой пациентки разная. Не существует характерных признаков, помогающих предсказать реакцию организма конкретной пациентки на конкретный прогестаген. Наиболее часто назначаются прогестагены после операции для подавления роста и развития оставшихся или новых имплантатов эндометрия. Повторные курсы приема прогестагенов помогают избежать рецидива заболевания и не влияют на фертильность [4]. Однако Yap et al. [5] пришли к выводу, что нет достаточного количества данных, доказывающих эффективность послеоперационного приема гормональных средств, чтобы избежать рецидива эндометриоза.

Прогестагены, применяемые при эндометриозе

Прогестагены (например, натуральный прогестерон) вызывают децидуализацию и ацикличность ткани эндометрия. Их постоянный прием приводит к атрофии эндоме-

Пероральные прогестагены, применяемые для лечения эндометриоза (постоянный прием в течение не менее 6 месяцев)

Препарат	Доза	Ссылка
Ципротерона ацетат	12 мг/сутки	[7]
Даназол	600 мг/сутки	[8]
Диеногест	2 или 4 мг/сутки 2 мг/сутки	[9] [10]
Гестринон	2,5 мг два раза в неделю	[11]
Линестренол	10 мг/сутки	[12]
Медроксипрогестерона ацетат	30 мг/сутки	[13]
Мегестрола ацетат	40 мг/сутки (24 месяца)	[14]
Норэтистерона ацетат	5 мг/сутки	[15]

трия [4]. Подобная атрофия, наблюдаемая у пациенток, принимающих прогестагены, может вызываться прямым подавляющим влиянием на рецепторы эстрогена. Прогестагены подавляют металлопротеиназы – ферменты, необходимые для имплантации и роста ткани эндометрия [6]. Хотя для лечения эндометриоза показано ограниченное количество прогестагенов (таблица), некоторые из них назначаются не по утвержденным показаниям для облегчения ассоциированных симптомов.

Прогестагены применяются в различных формах, включая пероральные формы, инъекции длительного действия, имплантаты и внутриматочные системы, высвобождающие прогестаген [6]. Наиболее распространенные формы – пероральные прогестагены, принимаемые в высоких дозах, чтобы вызвать аменорею.

Ципротерона ацетат

Ципротерона ацетат – это 17-гидроксипрогестерон, обладающий противоандрогенными и антигонадотропными свойствами. Единственное исследование, проведенное в течение 6 месяцев, продемонстрировало уменьшение дисменореи, глубокой диспареунии и неменструальной боли в области таза [7].

Гестринон

Гестринон – это производное 19-норстероида, оказывающее комплексное влияние. Он блокирует фолликулярный рост и выработку эстрадиола, связывается с андрогенными рецепторами, как их аналог, и обладает агонистическим и антагонистическим действием после связывания с рецепторами прогестерона. Гестринон является эффективным методом лечения для облегчения боли, ассоциированной с эндометриозом. Его уровень облегчения болевых симптомов аналогичен уровню даназола или аналогов ГнРГ [11].

Линестренол

Линестренол – это синтетический пероральный прогестаген, ассоциируемый со многими действиями натурального прогестерона. Линестренол оказывает сильное прогестагенное влияние на эндометрий матки, превращая пролиферативный эндометрий в секреторный. Он подавляет секрецию гонадотропина, развитие овариальных фолликулов, а также овуляцию, уменьшает менструальное кровотечение. Этот синтетический прогестаген ассоциируется с минимальным эстрогенным, андрогенным и анаболическим действиями.

Проведено сравнение эффективности линестренола и агониста ГнРГ. Выявлено, что линестренол незначительно влияет на эндометриозные поражения, тогда как лейпролида ацетат их существенно уменьшает. Кроме того, лейпролида ацетат по сравнению с линестренолом лучше облегчает боль при дисменорее, хронической боли в области таза и диспареунии. Прием этого препарата считается второй линией лечения, поддерживающей благоприятное влияние агониста ГнРГ [12].

Медроксипрогестерона ацетат (МРА)

Медроксипрогестерона ацетат (МРА) – это 17-гидроксипрогестерона ацетат, обладающее умеренной андрогенной активностью и незначительным влиянием на уровень обмена липопротеинов. Его основные побочные реакции включают локализованную боль, акне и расширение сосудов. Несмотря на то что оптимальная доза препарата еще не определена, он является действующим методом для длительного медикаментозного лечения пациенток с симптоматическим эндометриозом и хронической болью в области таза.

В отношении депо-МРА существует определенное опасение (предостережение указано в черной рамке), что его длительный прием может негативно влиять на минеральную плотность костной ткани.

Мегестрола ацетат

Мегестрола ацетат – это синтетический прогестаген, который ингибирует секрецию гипофизарного гонадотропина и оказывает прямое цитотоксическое влияние на клетки опухоли. Механизм его действия, стимулирующего аппетит, при анорексии и кахексии не известен. Мегестрола ацетат ассоциируется с редко возникающими, но серьезными побочными реакциями. У некоторых пациенток появился синдром Кушинга.

Прием 40 мг/сутки в течение 24 месяцев у 29 пациенток облегчил симптомы, связанные с эндометриозом (дисменорея, неменструальная боль в области таза, диспареуния). Восемь пациенток прекратили прием препарата через 2 месяца, еще две участницы вышли из исследования через 4 месяца. Эти данные указывают, что мегестрола ацетат может быть эффективным методом лечения для пациенток с эндометриозом, даже тех, организм которых не реагировал на прием других препаратов [14].

Норэтистерона ацетат (NETA)

Норэтистерона ацетат (NETA) – это производное прогестерона 19-нортестостерона, которое обладает частичным андрогенным действием и не оказывает глюкокортикоидного или антиминералокортикоидного влияния. Его биодоступность составляет 50–70% вследствие его относительно сильного пресистемного метаболизма [16, 17]. Пероральный прием NETA позволяет существенно ослабить боль в области таза, ассоциированную с эндометриозом [13, 18, 19], а также оказывает умеренное влияние на костную ткань [20]. Частичная связывающая способность с андрогенным рецептором приводит к появлению клинически значимых изменений уровня сывороточных липидов при приеме высоких доз (> 5 мг) и при длительном применении. Высокие дозы NETA также ассоциируются с набором веса и значительной частотой андрогенных побочных реакций [13, 16, 18, 19].

Диеногест

Диеногест – это прогестаген, который сочетает фармакологические преимущества 19-норпрогестагенов и производных прогестерона. Доклинические исследования продемонстрировали его существенное влияние на эндометрий в комбинации с незначительной связывающей способностью к рецепторам эстрогена, глюкокортикоидному и минералокортикоидному рецепторам [21]. Диеногест обладает характерной особенностью, которая отличает его от даназола и других препаратов класса 19-норпрогестагенов, – он не оказывает клинически значимого андрогенного воздействия.

Диеногест систематически изучался для лечения эндометриоза в ходе комплексной программы клинических исследований. Результаты клинических исследований, в которых пациентки принимали препарат в течение 15 месяцев, подтвердили, что этот прогестаген обладает благоприятным профилем переносимости и эффективности.

Левоноргестрел

Внутриматочная система, высвобождающая левоноргестрел (ЛНГ-ВМС), выделяет 20 мкг левоноргестрела в сутки в течение 5 лет и используется не по одобренным показаниям для лечения эндометриоза.

Применение системы у 62% пациенток с симптоматическим минимальным или умеренным эндометриозом в течение 6 месяцев облегчило боль и уменьшило частоту ее возникновения, а также количество баллов при лапароскопии [22]. В 6-месячном исследовании, сравнивающим ЛНГ-ВМС и агонист ГнРГ, не выявлено различия между двумя методами лечения в отношении облегчения хронической боли в области таза и улучшения качества жизни пациенток [22, 23].

Другие методы медикаментозного лечения

Агонисты ГнРГ

Благодаря высокой эффективности при облегчении боли агонисты ГнРГ считаются стандартным методом лечения эндометриоза, но их прием ограничен побочными реакциями [24, 25]. Агонисты ГнРГ приводят к атрофии эндометриоидных поражений и аменореи, значительно сокращая выработку эстрогена, но эти препараты вызывают типичные симптомы дефицита эстрогена (приливы, вагинальную сухость, головную боль и пониженное либидо) [25]. Основной проблемой при приеме агонистов ГнРГ является ускоренная потеря костной массы, объясняемая низким уровнем эстрогена. Это повышает риск развития остеопороза и ограничивает прием агонистов ГнРГ 6 месяцами при отсутствии терапии прикрытия [24, 26]. Хотя терапия прикрытия позволяет продлить прием ГнРГ, оптимальная схема лечения еще не определена [26, 27]. Молодые женщины, не достигшие максимального уровня плотности костей, должны учитывать риск потери костной массы перед применением агонистов ГнРГ [2].

Даназол

Даназол – это пероральный андрогенный препарат, вызывающий аменорею, подавляя работу системы «гипоталамус – гипофиз – яичники». В 1980-х этот препарат считался «золотым стандартом» лечения. Наиболее распространенными побочными реакциями при применении даназола являются набор веса, задержка жидкости, атрофия молочной железы, акне, жирная кожа, приливы и гирсутизм. Многочисленные исследования доказывают его эффективность в облегчении боли, ассоциированной с эндометриозом [9, 10].

Однако, как и в случае с большинством других методов лечения, после прекращения приема препарата симптомы возобновляются. Применение даназола ограничено сильным андрогенным/анаболическим действием, особенно при длительном применении, и сопровождается низким уровнем комплаенса пациенток [8, 24].

Препарат рекомендовано принимать вагинально, поскольку даназол всасывается через слизистую оболочку влагалища и достигает поражений инфильтративным эндометриозом с помощью диффузии [28].

Установлено, что вагинальное применение геля, содержащего даназол, в дозе 100 мг/сутки в течение 4 месяцев эффективно облегчило дисменорею и хроническую боль в области таза, связанную с эндометриозом, у 24 пациенток [29]. Также оценивалась эффективность таблеток даназола, вводимых вагинально (200 мг/сутки), самостоятельный прием осуществлялся в течение 12 месяцев. После проведенной лапароскопии эти пациентки сообщили о возобновлении тяжелой диспареунии, дисменореи и боли в области таза, вызванной инфильтративным эндометриозом. Эти симптомы значительно сократились через 3 месяца применения препарата, в течение 12 месяцев приема наблюдалось его постоянное влияние. Медикаментозное лечение не повлияло на метаболические или гемостатические параметры; наблюдалось несколько местных вагинальных побочных реакций. Учитывая отсутствие значительных побочных реакций, даназол может считаться альтернативой повторной операции [30].

«Благодаря благоприятному профилю побочных реакций и более низкой стоимости прогестагены являются более привлекательным методом лечения, чем аналоги ГнРГ или даназол».

ВЫВОДЫ

Эндометриоз – это неизлечимое заболевание. Цель терапии направлена на облегчение боли и других симптомов, уменьшение эндометриоидных поражений и улучшение качества жизни пациенток. При лечении эндометриоза используются разные препараты и операции (часто их комбинируют), но ни один метод лечения не является идеальным для всех пациенток. По мнению Американского общества репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine), «эндометриоз следует рассматривать как хроническое заболевание, требующее постоянного лечения с целью максимального применения лекарственных препаратов и избежания повторных хирургических вмешательств» [31]. Выбранное лечение должно отражать симптомы и потребности каждой пациентки. прогестагены являются эффективным методом лечения для облегчения боли, ассоциированной с эндометриозом. Благодаря благоприятному профилю побочных реакций и более низкой стоимости прогестагены являются более привлекательным методом лечения, чем аналоги ГнРГ или даназол [32].

ЛИТЕРАТУРА

1. Bulun SE, Cheng NY, Yin P, et al. Progesterone resistance in endometriosis: link to failure to metabolize estradiol. *Mol Cell Endocrinol* 2006; 248(1–2): 94–103.
2. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, et al. ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20(10): 2698–704.
3. Vercellini P, Frontino G, De Giorgi O, et al. Comparison of a levonorgestrel releasing intrauterine device versus expectant management after conservative surgery for symptomatic endometriosis: a pilot study. *Fertil Steril* 2003; 80: 305–9.
4. Gambone JC, Mittman BS, Munro MG, et al.; Chronic Pelvic Pain/Endometriosis Working Group. Consensus statement for the management of chronic pelvic pain and endometriosis: proceedings of an expert-panel consensus process. *Fertil Steril* 2002; 78(5): 961–72.
5. Yap C, Furness S, Farquhar C, Rawal N. Pre- and post-operative medical therapy for endometriosis surgery. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 3: CD003678.
6. Osteen KG, Bruner-Tran KL, Eisenberg E. Reduced progesterone action during endometrial maturation: a potential risk factor for the development of endometriosis. *Fertil Steril* 2005; 83(3): 529–37.
7. Vercellini P, De Giorgi O, Mosconi P, et al. Cyproterone acetate versus a continuous monophasic oral contraceptive in the treatment of recurrent pelvic pain after conservative surgery for symptomatic endometriosis. *Fertil Steril* 2002; 77(1): 52–61.
8. Selak V, Farquhar C, Prentice A, et al. Danazol for pelvic pain associated with endometriosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD000068.
9. Moore C, Kohler G, Muller A. The treatment of endometriosis with dienogest. *Drugs Today* 1999; 35 (suppl C): 41–52.
10. Harada T, Mameda M, Taketani Y, et al. Dienogest is as effective as intranasal buserelin acetate for the relief of pain symptoms associated with endometriosis – a randomized, double-blind, multicenter, controlled trial. *Fertil Steril* 2009; 91(3): 675–81.
11. Crosignani P, Olive D, Bergqvist A, et al. Advances in the management of endometriosis: an update for clinicians. *Hum Reprod Update* 2006; 12: 179–89.
12. Regidor PA, Regidor M, Schmidt M, et al. Prospective randomized study comparing the GnRH-agonist leuprorelin acetate and the gestagen lynestrol in the treatment of severe endometriosis. *Gynecol Endocrinol* 2001; 15(3): 202–9.
13. Bergqvist A, Theorell T. Changes in quality of life after hormonal treatment of endometriosis. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2001; 80(7): 628–37.
14. Schlaff WD, Dugoff L, Damewood MD, Rock JA. Megestrol acetate for treatment of endometriosis. *Obstet Gynecol* 1990; 75(4): 646–8.
15. Muneyyirci-Delale O, Karacan M. Effect of norethindrone acetate in the treatment of symptomatic endometriosis. *Int J Fertil Women's Med* 1998; 43(1): 24–7.
16. Güretzlehner G, Lauritzen C. *Praktische Hormontherapie in der Gynäkologie*. Berlin: Walter de Gruyter, 1995.

17. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. *Climacteric* 2005; 8 (suppl 1): 3–63.
18. Muneyyirci-Delale O, Jalou S. Long-term treatment of symptomatic endometriosis with norethindrone acetate. *Clin J Women's Health* 2001; 1: 69–75.
19. Muneyyirci-Delale O, Jalou S, Rahman M, Nacharaju V. Can we decrease breakthrough bleeding in patients with endometriosis on norethindrone acetate? *Int J Fertil* 2003; 48: 32–6.
20. Riis BJ, Lehmann HJ, Christiansen C. Norethisterone acetate in combination with estrogen: effects on the skeleton and other organs: a review. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187: 1101–6.
21. Oettel M, Breitbarth H, Elger W, et al. The pharmacological profile of dienogest. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1999; 4 (suppl 1): 2–13.
22. Lockhat FB, Emembolu JO, Konje JC. The evaluation of the effectiveness of an intrauterine-administered progestogen (levonorgestrel) in the symptomatic treatment of endometriosis and in the staging of the disease. *Hum Reprod* 2004; 19: 179–84.
23. Petta CA, Ferriani RA, Abrao MS, et al. Randomized clinical trial of a levonorgestrel-releasing intrauterine system and a depot GnRH analogue for the treatment of chronic pelvic pain in women with endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20(7): 1993–8.
24. Winkel CA, Scialli AR. Medical and surgical therapies for pain associated with endometriosis. *J Women's Health Gend Based Med* 2001; 10: 137–62.
25. Sagsveen M, Farmer JE, Prentice A, Breeze A. Gonadotrophin-releasing hormone analogues for endometriosis: bone mineral density. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD001297.
26. Mounsey AL, Wilgus A, Slawson DC. Diagnosis and management of endometriosis. *Am Fam Phys* 2006; 74: 594–600.
27. Mahutte NG, Arici A. Medical management of endometriosis-associated pain. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003; 30: 133–50.
28. Igarashi M, Iizuka M, Abe Y, Ibuki Y. Novel vaginal danazol ring therapy for pelvic endometriosis, in particular deeply infiltrating endometriosis. *Hum Reprod* 1998; 13: 1952–6.
29. Janicki TI, Dmowsky WP. Intravaginal danazol significantly reduces chronic pelvic pain in women with endometriosis (abstract 266). *J Soc Gynecol Invest* 2004; suppl.
30. Razzi S, Luisi S, Calonaci F, et al. Efficacy of vaginal danazol treatment in women with recurrent deeply infiltrating endometriosis. *Fertil Steril* 2007; 88: 789–94.
31. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Treatment of pelvic pain associated with endometriosis. *Fertil Steril* 2008; 90(5 suppl): S260–9.
32. Mihalyi A, Simsa P, Mutinda KC, et al. Emerging drugs in endometriosis. *Expert Opin Emerg Drugs* 2006; 11(3): 503–24.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ДАЖЕ СЛАБЫЙ СТРЕСС СВЯЗАН С ДОЛГОВРЕМЕННОЙ НЕТРУДОСПОСОБНОСТЬЮ

Даже относительно лёгкое психическое нездоровье может привести к долговременному упадку сил и неспособности выполнять работу, выяснили сотрудники Бристольского университета (Великобритания) и Каролинского института (Швеция).

Хорошо известно, что проблемы психического здоровья вызывают долговременную нетрудоспособность, а вот влияние слабых форм психологического стресса недооценивалось. С 2002 по 2007 год учёные следили за здоровьем 17 тысяч работников в возрасте до 64 лет, выбранных по случайной схеме из жителей Стокгольма.

В начале исследования все респонденты заполнили анкету,

которая позволила оценить их психическое здоровье и уровень стресса. За время наблюдения 649 человек начали получать пособие по нетрудоспособности: 203 - в связи с проблемами психики, в основном из-за стресса, а остальные - из-за физических болезней, таких как высокое кровяное давление, стенокардия и инсульт.

Высокий уровень стресса в начале исследования был связан с повышенной вероятностью получения впоследствии пособия по долгосрочной нетрудоспособности. После того как были приняты во внимание другие факторы, влияющие на результаты (образ жизни и употребление ал-

коголя), выяснилось, что у тех подопытных, чей стресс был лёгким, шансы перейти на пособие были повышены на 70%.

Исследователи считают, что эти результаты нужно рассматривать в контексте современной трудовой жизни и социальных факторов, в числе которых - отсутствие близких личных отношений и поддержки со стороны окружающих.

Результаты исследования опубликованы в издании *Journal of Epidemiology and Community Health*.

Подготовлено по материалам PhysOrg.

science.computenta.ru

Прогестагенные эффекты дидрогестерона

Адольф Е. Шиндлер

Президент Европейского клуба прогестинов

Институт клинических исследований и обучения, Хуфеландштрассе 55, D-45122 Эссен, Германия

Молекулярная структура дидрогестерона сходна по строению с эндогенным прогестероном и имеет уникальные особенности, которые повышают его пероральную доступность. Гормональный профиль и прогестагенная активность были определены *in vitro*, *in vivo* и у людей в комбинации с эстрогенами и без них. В составе ЗГТ циклический прием 10 мг дидрогестерона обеспечивал адекватную защиту эндометрия от гиперплазии у женщин в постменопаузе, получавших 2 мг эстрадиола. Аналогичный эффект наблюдался при использовании 5 мг дидрогестерона в непрерывном режиме в комбинации с 1 мг эстрадиола. Также был отмечен хороший эффект дидрогестерона у женщин с аменореей/олигоменореей, дисфункциональными маточными кровотечениями и нерегулярным циклом. В заключение необходимо отметить, что имея профиль, аналогичный прогестерону, но с лучшей пероральной доступностью, дидрогестерон успешно используется в лечении нарушений, связанных с абсолютным или относительным дефицитом прогестерона.

Ключевые слова: дидрогестерон, прогестагенное действие, прогестерон, заместительная гормональная терапия, эндометрий.

Прогестагенные эффекты, общие для всех гестагенов, хорошо известны для прогестерона, основного эндогенного прогестагенного стероидного гормона. Прогестерон синтезируется главным образом желтым телом яичника и плацентой. Физиологическое увеличение секреции прогестерона происходит в лютеиновую фазу менструального цикла и во время беременности. Снижение секреции прогестерона у женщин в возрасте, приближающемся к менопаузальному, является первым признаком приближающегося нарушения овуляции. Незначительное количество прогестерона также продуцируется корой надпочечников [1]. Синтез прогестерона регулируется рядом факторов, включая β -адренергические сигналы, фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), хорионический гонадотропин человека (ХГЧ), гонадотропин-релизинг-гормон (ГнРГ), дегидроэпиандростерон (ДГЭА) и эстрогены [2–7].

Прогестерон воздействует на матку, молочные железы и мозг. Он необходим для имплантации эмбриона, сохранения беременности и развития тканей молочных желез. Он может взаимодействовать с эстрогенами, как синергист или антагонист; однако соотношение гормонов значительно варьирует в различных органах-мишенях. Таким образом, в зависимости от клетки или ткани, прогестерон может стимулировать пролиферацию клеток (например, в молочных железах), или ингибировать пролиферацию и индуцировать дифференцировку (например, в эндометрии матки) [8].

У женщин во время менструального цикла прогестерон необходим для секреторной трансформации эндометрия и возникновения менструального кровотечения, которое является кровотечением отмены прогестерона.

Во время беременности прогестерон защищает плод, который является аллогенным (чужеродным) для организма матери, от иммунологического отторжения, подавляет сократительную активность миометрия путем снижения чувствительности миометрия к стимулированию окситоцином, а также готовит эндометрий к имплантации [8–11].

Прогестерон выявляет свою прогестагенную активность не только путем связывания с двумя изоформами (А и В) ядерного рецептора прогестерона (ПР), но и путем взаимодействия с мембранными прогестиновыми рецепторами (mPR α , mPR β и mPR-v), которые могут быть ответственными за опосредование быстрых негеномных действий прогестагенов в разных тканях-мишенях, а также с другими рецепторами стероидных гормонов, например, рецепторами глюкокортикоидов и минералокортикоидов (табл. 1).

Учитывая основную функцию прогестерона, его относительная или абсолютная недостаточность (недостаточность лютеиновой фазы) приводит к нарушению репродуктивной функции или менструального цикла. Дефицит прогестерона по отношению к эстрогенам может привести к гиперплазии эндометрия и повышению риска рака эндометрия, например, у женщин в период постменопаузы, которые принимают исключительно эстрогены для лечения климактерических симптомов или для профилактики постклимактерического остеопороза.

Относительный или абсолютный дефицит прогестерона можно устранить с помощью экзогенных прогестагенов. В настоящее время они используются для лечения различных гинекологических патологий, например, бесплодия, угрозы выкидыша/привычного невынашивания, аменореи, дисфункциональных маточных кровотечений, дисменореи, предменструального синдрома, эндометриоза и гиперплазии эндометрия (табл. 2). При заместительной гормональной терапии (ЗГТ) добавляют прогестагены для противодействия пролиферативным эффектам эстрогенов на эндометрий, поскольку монотерапия эстрогенами связана с повышенным риском гиперплазии эндометрия [12].

Различия между прогестагенами

Прогестагены отличаются активностью и гормональным профилем.

В зависимости от способа введения прогестагены проявляют различные биологические эффекты, что вызвано различиями в метаболизме и способности связываться с ПР и другими стероидными рецепторами. Также существуют различия в связывании с белками сыворотки (например, секс-стероидсвязывающий глобулин или кортикостероидсвязывающий глобулин) [1].

Прогестагенная активность значительно отличается и очень часто выражается в дозе, необходимой для секреторной трансформации эстрогенстимулированного эндометрия человека, такая доза называется дозой трансформации.

Уникальные свойства прогестагена дидрогестерона

Дидрогестерон (6-дегидро-ретропрогестерон) является гормонально-активным неадрогенным стероидом, который был синтезирован в 50-х годах ученым Риринком (Reerink) и др. [15]. Он уникален, потому что является единственным серийно выпускаемым ретростероидом. Его молекулярная структура сходна по строению с природным прогестероном (рис. 1) и имеет уникальные особенности, которые повышают его пероральную доступность. В молекуле дидрогестеро-

Связывание прогестагенов со стероидными рецепторами [1]

	Связывание					
	Прогестеро- новые рецепторы	Андро- геновые рецепторы	Эстрогеновые рецепторы	Глюкокорти- коидные рецепторы	Минерало- кортикоидные рецепторы	Секс-стероид- связывающий глобулин
Прегнаны						
Прогестерон	50	0	0	10	100	0
Дидрогестерон	75	0	-	-	-	-
МПА	115	5	0	29	160	0
Норстероиды						
Норэтистерон		15	0	0	0	16
Гестоден	90	85	0	27	290	40
Промегестон	100	0	0	5	53	0
Левоноргестрел	150	45	0	0	75	50
Андростаны						
Дроспиренон	35	65	0	6	230	0
Контрольный стероид со 100% аффинитетом к рецепторам	Промегестон	Метриболон	Эстрадиол-17β	Дексаметазон	Альдостерон	Дигидротестостерон

Таблица 2

Фармакологические свойства прогестагенов [1]

		Дидрогестерон	Тестостерон и производные 19-нортестостерона	Производные прогестерона	Прогестерон
Блокирование овуляции	Люди	- ^a	+	+	+
Эстрогенные	Люди/ животные	-	+	-	±
Андрогенные	Животные	-	+	+	-
Маскулинизация плода	Животные/люди	-	+	+	-
Расслабление миометрия	Животные/люди	+	-	±	+
Адренальная атрофия	Животные	-	+	+	-
Термогенность	Люди	-	+	+	+
Коагуляция крови	Люди	-	+	+	-
Липиды крови	Люди	-	+	-	-

«+» – наличие эффекта, «-» – отсутствие эффекта и «±» – двойственный^a – в нормальных дозах.

на перевернута конфигурация на С9 и С10, т.е. расположена наоборот по сравнению с прогестероном. Кроме того, существует дополнительная двойная связь С6-С7 [16], которая сжимает молекулу в структуру, максимально подходящую для связывания с ПР, повышает его селективность, тогда как прогестерон, структура которого обеспечивает более легкое связывание с различными рецепторами, менее избирателен. Благодаря высокой биодоступности и прогестагенной активности основного метаболита дидрогестерона, для обеспечения одного и того же эффекта необходима его доза в 10–20 раз меньше, чем доза микронизированного прогестерона [1].

Дидрогестерон быстро абсорбируется и полностью метаболизируется [17–19]. После перорального приема максимальные плазменные концентрации дидрогестерона и его основного метаболита 20α-дигиродидрогестерона (ДГД) достигаются через 0,5–2,5 часа, причем плазменные концентрации ДГД значительно выше концентраций исходного лекарственного вещества. Средний период полувыведения ди-

дрогестерона и ДГД составляет 5–7 и 14–17 ч соответственно. Каких-либо клинически значимых фармакокинетических взаимодействий дидрогестерона не выявлено. Доклинические исследования не выявили мутагенного, тератогенного или канцерогенного потенциала дидрогестерона, а результаты фармаконадзора не содержат данных о врожденных пороках развития, связанных с приемом дидрогестерона во время беременности [20].

Дидрогестерон отличается от других прогестагенов способностью связываться исключительно с ПР (табл. 1) [16]. Он не имеет эстрогенной, андрогенной или адренокортикоидной активности, не может метаболизироваться в эстрогены, кроме того, обладает антиэстрогенной активностью только в некоторых органах-мишенях (например, эндометрий) (табл. 2). Несмотря на то что он является сильнодействующим прогестагеном с эндометриальным ответом, практически аналогичным ответу эндогенного прогестерона, дидрогестерон не влияет на систему гипоталамус – гипофиз –

яичники и не ингибирует овуляцию, что часто наблюдается под действием других прогестагенов [21–23]. Дидрогестерон не изменяет параметры коагуляции, липидов крови или глюкозы/инсулина, не является гепатотоксичным, не обладает термогенным эффектом, не оказывает значительного влияния на водный и электролитный баланс [24]. В отличие от прогестерона, дидрогестерон не выводится в качестве прегнандиола с мочой. Следовательно, измерение прегнандиола в моче в качестве показателя эндогенной секреции прогестерона остается возможным у женщин, принимающих дидрогестерон [25].

Прогестагенный эффект дидрогестерона продемонстрирован при исследовании эндометрия, влагалища, шейки, сохранения беременности после овариэктомии и сократительной способности матки. Проведен обзор доклинических и клинических результатов, полученных в отношении дидрогестерона, для оценки его активности и эффективности в качестве прогестагенного препарата, и проведено сравнение этих эффектов с другими прогестагенами.

Влияние на образование прогестерона в желтом теле на ранних сроках беременности

Saure и др. [38] исследовали степень влияния различных прогестагенов на ингибирование образования прогестерона из прегненолона в желтом теле человека на ранних сроках беременности. Ткани, полученные из 26 желтых тел, взятых на 7–14-й неделе беременности (полученные при лапаротомии в связи с медицинскими абортми) инкубировались с различными концентрациями прегненолона. Дидрогестерон и производные 19-нортестостерона линестрол и норэтинодрел оказывали меньшее ингибирующее действие по сравнению с прогестероном, тогда как степень ингибирования МПА и норгестрела была сопоставима с показателями прогестерона.

Влияние на клетки эндотелия

Simoncini и др. [48] исследовали воздействие нескольких прогестагенов на индукцию эндотелиальной синтазы оксида азота (eNOS) в клетках эндотелия человека из пупочной вены. Дидрогестерон в качестве монотерапии или в

комбинации с эстрогеном имели нейтральное действие на синтез и активность NO, а также экспрессию eNOS. Стабильный метаболит дидрогестерона – ДГД имел аналогичное эндогенному прогестерону действие, усиливая экспрессию и синтез eNOS.

Воздействие на иммуномодуляцию

Снижение уровня эндогенного прогестерона во время беременности ведет к снижению синтеза прогестерониндуцированного блокирующего фактора (ПИБФ) и значительно повышает частоту выкидышей. В случае применения дидрогестерона беременность сохранялась, а уровни ПИБФ повышались. Дидрогестерон также резко повышал процентное содержание интерлейкина (ИЛ)-4 (положительные децидуальные иммунциты), а его защитный эффект, как было показано, был опосредован CD8+ клетками. Аналогичный иммуномодулирующий ответ дидрогестерона наблюдался в *ex vivo* исследовании с использованием мононуклеаров периферической крови женщин с привычным невынашиванием [53]. Выработка ПИБФ повышалась, а баланс Th1/Th2 смещался путем ингибирования продукции цитокинов Th1 и активирования цитокинов Th2 IL-4 и IL-6, что помогало сохранить беременность [51–53].

Влияние на гипоталамо-гипофизарно-яичниковую ось

Блокирование гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси с последующим подавлением овуляции является основной механизма действия гормональных контрацептивов. Прогестагенные соединения в качестве монотерапии в высоких дозах препятствуют всплеску ЛГ в середине цикла, а впоследствии овуляции, тогда как при использовании низких доз считается, что их действие, главным образом, периферическое [38].

Swyer [54] исследовал относительную активность различных прогестагенов (с или без этинилэстрадиола 0,1 мг) в отношении контроля цикла и ингибирования овуляции у женщин с регулярным менструальным циклом. Не было получено положительного ответа (т.е. отсутствие задержки менструации) при приеме дидрогестерона 40 мг. Не было выявлено, чтобы дидрогестерон в дозах 5 и 20 мг ингибировал овуляцию в каком-либо из пяти циклов, в которых он оценивался (табл. 3) [1].

Влияние на эндометрий

1. Влияние на эстроген-стимулированный эндометрий человека

Whitehead [55–56], Lane и др. [57], а позже Siddle и др. [58] и Rees и др. [59] показали, что дидрогестерон 10 мг и 20 мг эффективны в снижении эпителиального синтеза ДНК и уровней ядерных рецепторов эстрадиола до значений в рамках секреторной фазы, вызывая полную секреторную трансформацию. Доза 20 мг дидрогестерона способствовала полной секреторной трансформации, тогда как 10 мг МПА и 300 мг микроиндуцированного прогестерона не выявили такого свойства.

2. Аменорея/олигоменорея

Считается, что пациентки с вторичной аменореей имеют повышенный риск развития гиперплазии эндометрия или рака, особенно если они имеют нормальные/ высокие уровни эндогенного эстрогена и НЛФ [72]. К ним также относятся пациентки с олигоменореей, которая определяется как менструация с интервалом от 35 дней до 6 месяцев. Лечение прогестагенами может защитить эндометрий от пролиферативного действия эстрогена и вызывать менструацию при отмене гестагенов.

Последовательное лечение дидрогестероном 10 мг в течение 14 дней/цикл на протяжении 6 циклов оценива-

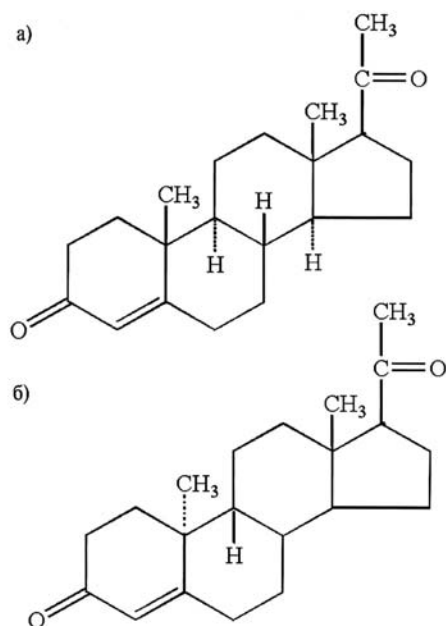


Рис. 1. Молекулярное строение (а) прогестерона и (б) дидрогестерона

Таблица 3

Пероральные дозы прогестагенов (мг/день), необходимые для трансформации эндометрия и ингибирования овуляции у женщин [1]

	Трансформация эндометрия		Ингибирование овуляции
	Последовательная терапия	Непрерывная терапия	
Микронизированный прогестерон	200-300	100	300
Дидрогестерон	10-20	5-10	>30
МПА	5-10	2,5	10
Медрогестон	10	/	10
Хлормадиона ацетат	10	/	1,5-2,0
Ципротерона ацетат	1	/	1
Номегестрола ацетат	5	2,5	5
Промегестон	0,5	0,25	0,5
Тримегестон	0,25-0,5	/	0,5
Норэтистерон	1	0,5	0,5

лось в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании при участии 104 женщин с вторичной аменореей или олигоменореей и нормальными уровнями эстрогена [73]. У женщин, принимавших дидрогестерон, значительно чаще, чем при приеме плацебо, наблюдалась менструация на фоне отмены в первом цикле (65,4% по сравнению с 30,8%; $p=0,0004$) и регулярность менструации в течение шести циклов была выше у принимавших дидрогестерон ($p<0,0001$).

3. Дисфункциональные маточные кровотечения и нерегулярный цикл

Ановуляция – это состояние, связанное с дефицитом прогестерона, которое может привести к дисфункциональному или нерегулярному маточному кровотечению (нерегулярное, длительное или чрезмерное кровотечение), оставляя тем самым эндометрий под воздействие эстрогена. В ряде исследований оценивались различные режимы дозирования дидрогестерона (10 мг один или два раза в день на 11–25, 14–28, 16–25 и 19–25 дни) с или без эстрогенов [75–80]. Наблюдалось после-

довательное улучшение регулярности менструального цикла в комбинации с уменьшенной продолжительностью и тяжестью кровотечения и меньшей дисменореей.

4. Защита эндометрия при использовании ЗГТ

Основной опасностью монотерапии эстрогенами в период постменопаузы является гиперстимуляция эндометрия. Это действие дозозависимое, частота возникновения рака зависит как от дозы, так и продолжительности воздействия [67]. Было выявлено, что только добавление прогестагена является эффективным в профилактике рака эндометрия. Непрерывное комбинированное лечение с эстрогеном и прогестагеном позволяет предупредить пролиферацию эндометрия, поддерживая эндометрий в атрофичном или пассивном состоянии. Дозировки прогестагена в таком режиме могут быть более низкими по сравнению с циклической терапией, хотя общее количество прогестагена на цикл довольно схоже, если не идентично.

Оценка долговременной защиты эндометрия, полученная с помощью биопсии, наиболее точно прогнозирует

Таблица 4

Пероральные дозы прогестерона (мг/день), необходимые для выявления изменений, эквивалентных эндометрию в секреторной фазе в период пременопаузы [56]

	Маркерный индекс	ЯРЭ	Эстрадиол дегидрогеназа	Изолимонная дегидрогеназа	Морфология	Консенсусное значение
Норэтистерон	< 0,35	<0,35	< 0,35	< 0,35	0,35	0,35
D/L-норгестрел	< 0,075	0,15	< 0,075	< 0,075	0,075	0,075
МПА	5	<23	<2,5	<2,5	> 10	5
Дидрогестерон	20	10	<5	10	20	10
Прогестерон	1506	200	250	200	> 300	20

Таблица 5

Ответ эндометрия при S, 10,15 и 20 мг дидрогестерона, комбинированного с 2 мг эстрадиола [62]

	Доза дидрогестерона (мг)			
	5	10	15	20
Биопсии (n)	50	90	96	50
Адекватная защита эндометрия (n)	47	87	94	49
Неудачный исход (n)	3	3	2	1
Уровень успешности (%)	94,0	96,7	97,9	98,0
Доверительный интервал ниже 95%	85,2	91,6	93,6	90,9



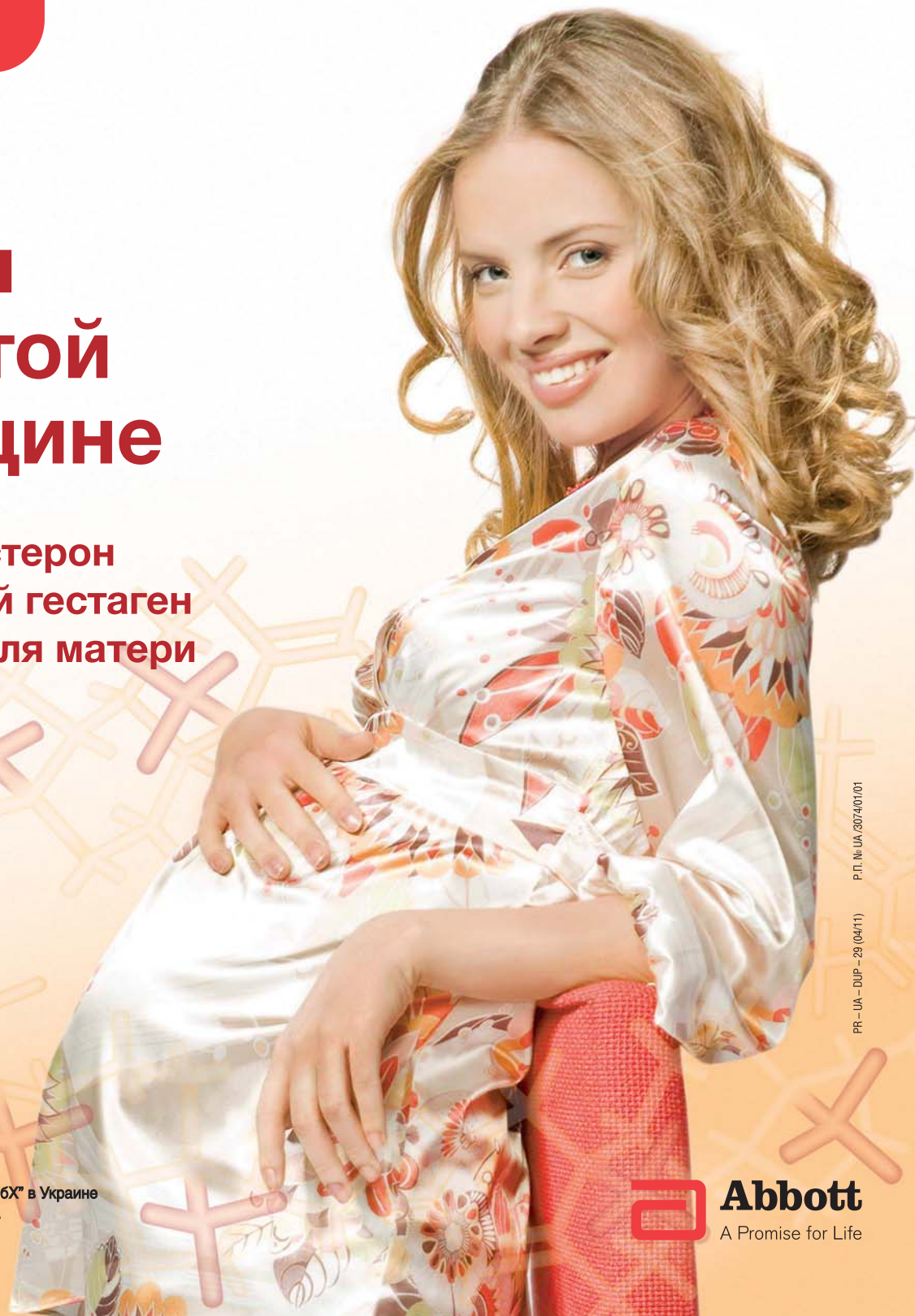
Дуфастон®

дидрогестерон



Создан с заботой о женщине

- Ретропрогестерон
- Селективный гестаген
- Безопасен для матери и плода



Представительство "Аббот Продактс ГмБХ" в Украине
01032, м. Киев, ул. Жилианская, 110, 3 эт.
Тел.: (044) 498-60-80



Abbott
A Promise for Life

Р.П. № UA-2074/01/01

PR-UA-DUP-23 (04/11)

клиническую активность прогестагенов. Было признано, что полная секреторная трансформация не требуется для обеспечения защиты эндометрия. Приведение эндометрия в «истощенное» атрофическое/пассивное состояние без стимуляции также обеспечивает безопасность.

Несколько больших исследований сравнивали действие дидрогестерона и МПА, последовательно комбинируемых с различными эстрогенами (трансдермальный эстрадиол, пероральный КЛЭ). Delzanno и др. [68] выявили превосходящее действие 10 мг дидрогестерона по сравнению с 10 мг МПА (оба в комбинации с трансдермальным эстрадиолом 50 мкг), что проявлялось в более высоком процентном соотношении трансформации в секреторный эндометрий без развития гиперплазии. Через 6 месяцев не было случаев гиперплазии среди 143 женщин, принимающих дидрогестерон, тогда как у 4/85, принимающих МПА, была выявлена гиперплазия эндометрия. Celfand и др. [60] сравнивали 10 мг дидрогестерона и 10 мг МПА, оба последовательно комбинируемые с 0,625 КЛЭ, в 1-годичном исследовании среди 77 женщин в период постменопаузы. Дидрогестерон и МПА проявили аналогичное защитное действие в отношении эндометрия, без случаев развития гиперплазии, хотя дидрогестерон имел превосходящее действие относительно МПА в отношении менструальноподобной реакции.

6-месячное исследование с различными дозировками дидрогестерона (5, 10, 15 и 20 мг), последовательно комбинируемые с 2 мг эстрадиола среди 371 женщины в период постменопаузы, показало, что 10 мг дидрогестерона – оптимальная доза для защиты эндометрия (табл. 5) [62]. Этот эффект был подтвержден в 1-годичном исследовании, в котором 188 женщин принимали 10 мг дидрогестерона, последовательно комбинируемого с 2 мг эстрадиола [65]. Уровень адекватного прогестагенного ответа (секреторный или атрофический эндометрий) составлял 97,2%. Мета-анализ двух двойных слепых 6-месячных исследований и двух открытых долгосрочных (1 или 2 года) исследований с участием 369 женщин, которые принимали 10 мг дидрогестерона, последовательно комбинируемого с 2 мг эстрадиола, показали, что уровень успешности составляет 99,7% [65]. Это сопоставимо с данными, полученными среди женщин в период постменопаузы без лечения в общей популяции [69]. Исследование, изучающее безопасность эндометрия через 1 год лечения комбинацией 1 мг эстрадиола с 5 или 10 мг дидрогестерона, также показало, что обе дозировки дидрогестерона обеспечивали адекватную защиту эндометрия [70].

Исследования с подбором доз также было проведено для определения самой низкой эффективной дозы дидрогестерона при постоянном приеме в комбинации с 1 или 2 мг эстрадиола [67]. Данные получены в исследованиях при участии 650 женщин в 3 одногодичных исследованиях при использовании 1 мг эстрадиола, при участии 310 женщин в двух 24-недельных исследованиях при использовании 2 мг эстрадиола. Для подтверждения безопасности эндометрия при постоянном комбинированном приеме 5 мг дидрогестерона и 1 мг эстрадиола Quegoux и др. [65] провели 1-годичное исследование среди 290 женщин. Уровень успешности в этом случае составлял 99,6%.

Влияние на клетки рака молочной железы

Доминирующее большинство клеток рака молочной железы на ранних стадиях являются гормонозависимыми, известно, что эстрадиол (Э2) играет важную роль в возникновении и развитии опухоли. Количественные данные показывают, что «сульфатазный путь», превращающий сульфаты эстрогена в биоактивный неконъюгированный

Э2, в 100–500 раз превышает «ароматазный путь», который превращает андрогены в эстрогены. Антиэстрогены (например, тамоксифен), различные прогестагены (например, дидрогестерон и его активный метаболит ДГД), медрогестон, промгестон и номгестрола ацетат), тиболон и его метаболиты, а также другие стероидные и нестероидные соединения являются сильными ингибиторами сульфатазы [41]. Эти прогестагены также могут блокировать конверсию эстрогена в эстрадиол. Основываясь на этих данных, Pasqualini и Chetrite предложили концепцию селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов (СМЭР) [42]

СМЭР (например, тамоксифен или ралоксифен) снижают риск развития рака молочной железы в результате индукции апоптоза (потеря ядерной ДНК), но могут усилить или вызвать климактерические симптомы. ЗГТ могла бы смягчить эти симптомы. Исследования *in vitro* Franke и Vermees [43, 44], а также Werner и др. [45] показывают, что не все прогестагены одинаково действуют на клетки рака молочной железы. Так, МПА, норэтистерона ацетат и диеногест в качестве монотерапии или в комбинации с Э2 стимулируют пролиферацию клеток рака молочной железы, тогда как дидрогестерон, тиболон или прогестерон в качестве монотерапии или в комбинации с Э2 вызывают апоптоз [43].

ЛИТЕРАТУРА

1. Schindler AE, Campagnoli C, Druckmann R, et al. Classification and pharmacology of progestins. *Maturitas* 2008;61:171–80.
2. Jalkanen J. Interaction of 17 beta-estradiol and progesterone production in human granulosa-luteal cells. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1990;37:143–53.
3. Lobb DK, Soliman SR, Daya S, Younglai EV. Steroidogenesis in luteinized granulosa cell cultures varies with follicular priming regimen. *Hum Reprod* 1998;13:2064–7.
4. Branchaud CL, Goodyer CG, Lipowski LS. Progesterone and estrogen production by placental monolayer cultures: effect of dehydroepiandrosterone and luteinizing hormone-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:761–6.
5. Selvaraj N, Dantes A, Amsterdam A. Establishment and characterization of steroidogenic granulosa cells expressing beta(2)-adrenergic receptor: regulation of adrenodoxin and steroidogenic acute regulatory protein by adrenergic agents. *Mol Cell Endocrinol* 2000;168:53–63.
6. Devoto L, Kohen P, Vega M, et al. Control of human luteal steroidogenesis. *Cell Endocrinol* 2002;186:137–41.
7. Hillensjo T, Sjogren A, Strandberg B, et al. Effect of gonadotrophins on progesterone secretion by cultured granulosa cells obtained from human preovulatory follicles. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1985;110:401–7.
8. Wardell SE, Edwards DP. Mechanisms controlling agonist and antagonist potential of selective progesterone receptor modulators (SPRMs). *Semin Reprod Med* 2005;23:9–21.
9. Schindler AE. Endocrinology of pregnancy: consequences for the diagnosis and treatment of pregnancy disorders. *J Steroid Biochem Mo'l Biol* 2005;97:386–8.
10. Schindler AE. immunology and progestins in pregnancy. *Gynecol Endocrinol* 1999;3(Suppl.4):47–50.
11. Schindler AE. Gestagens, endometrium und endometriosis. *Gestagens und endometrium. Zentralbl Gynakol* 1997;119:59–63.
12. Writing Group for the PEPi Trial. Effects of hormone replacement therapy on endometrial histology in postmenopausal women. The postmenopausal estrogen-progesterone intervention trial. *JAMA* 1996;275:370–5.
13. Tamaya T, Furuta N, Ohono Y, Ide N, Tsurusaki T, Okada H. Chromatin transcription by progesterone-receptor in rabbit uterus. *Endocrinol Jpn* 1979;26:117–22.
14. Tamaya T, Tsurusaki T, Ide N, et al. Nuclear translocation of progesterone receptor-progesterone complex in vitro. *Acta Obstet Gynaecol Jpn* 1983;35:77–82.
15. Reerink EH, Scholcr HFL, Westerhof P, et al. A new class of hormonally active steroids. *Nature* 1960;186:168–9.
16. Colombo D, Ferraboschi P, Prestileo P, Torna L. A comparative molecular modeling study of dydrogesterone with other progestational

- agents through theoretical calculations and nuclear magnetic resonance spectroscopy! *Steroid Biochem Mo'i Biol* 2006;98:56–62.
17. Van Amsterdam PH, Overmars H, Scherpenisse PM, de Bree H. Dydrogesterone: metabolism in man. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1980;5:173–84.
18. Okada H, Iwasaki S, Take H, Matsuyoshi K, Houki N. Liver metabolism of 6-dehydroretroprogesterone in rats. 1. Reduction of C20-ketone. *Nippon Nai-bunpi Gakkai Zasshi* 1965;41:856–9.
19. Houki N. Study on the metabolism of progestins, pregnane compounds, in vivo. *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi* 1966;42:900–17.
20. Queisser-Lull A. Dydrogesterone use during pregnancy: overview of birth defects reported since 1977. *Early Hum Dev* 2009;85:375–7.
21. Baiasch J, Vanrell J, Marquez M, Gonzalez-Merlo J. Dhydrogesterone treatment of endometrial luteal phase deficiency after ovulation induced by clomiphene citrate and human chorionic gonadotropin. *Fertil Steril* 1983;40:469–71.
22. Cohen MR, Perez-Pelaez M. The effect of norethindrone acetate-ethinyl estradiol, clomiphene citrate, and dydrogesterone on spinnbarkeit. *Fertil Steril* 1965; 16:141–50.
23. Okada H. Metabolism, structure and biological activity of sex steroids. *Folia Endocrinol* 1993;69:67–79.
24. Picolet II, Girard P, Ncmoz C, Boissel JP. Effects of dydrogesterone on hydro-electrolytic metabolism: a randomized double-blind study. *Gynecol Endocrinol* 1990;4:219–24.
25. Satake M, Sakai K, Takano J, et al. Urinary excretion of steroid hormones in menstruation disorders and its significance. *Hormon To Rinsho* 1971; 19:548–52.
26. Hulley S, Grady D, Bush T, et al. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA* 1998;280:605–13.
27. Grady D, Herrington D, Bittner V, et al. Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy: heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II). *JAMA* 2002; 288:49–57.
28. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321–33.
29. Beral V. Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2003;362:419–27.
30. Anderson GL, Limacher M, Assaf AR, et al. Effects of conjugated equine estrogen in postmenopausal women with hysterectomy: the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:1701–12.
31. Schindler AE. Differential effects of progestins. *Maturitas* 2003; 46S1: S3–5.
32. European Progestin Club: Editorial. Progestins: present and future. *J Steroid Biochem Mo'i Biol* 1996; 59: 357–63.
33. Junkmann K. Experimented Gesichtspunkte bei der Prüfung Synthetischer Gestagene. *Dtsch Med Wschr* 1963;88:629–38.
34. Kontula K, Janne O, Vihko R, de Jager E, de Visser J, Zeelen F. Progesterone binding proteins: in vitro binding and biological activity of different steroidal ligands. *Acta Endocrinol* 1975;78:574–92.
35. Wilks JW, Spilman CH, Campbell JA. Steroid binding specificity of the hamster uterine progesterone receptor. *Steroids* 1980;35:697–706.
36. Meglioli G, Desaulles PA. Modifications induced by progesterone treatment in the action of rat uterine secretion on corona cells in vitro. *Hormone Res* 1973;4:288–92.
37. Meglioli G, Kalvoda J, Desaulles PA. Effects of progesterone substances on the uterine secretion of spayed rats primed with oestradiol. *Hormone Res* 1973;4:97–106.
38. Saure A, Karjalainen O, Travainen T. The effect of synthetic gestagens on progesterone formation in vitro in human corpus luteum of early pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1976;6:223–34.
39. Madjerek Z, Smit-Vis JH. Assessment of a bioassay of progestational activity. *J Endocrinol* 1975; 66: 135–6.
40. Madjerek ZS, Smit-Vis JH. Further studies on a new bioassay of progestational activity (Traumatic deciduoma formation in immature rats). *Acta Morphol Neer-Scand* 1977;15:65–74.
41. Chetrite GS, Thole HH, Philippe JC, Pasqualini JR. Dydrogesterone (Duphas-ton) and its 20-di-hydro-derivative as selective estrogen enzyme modulators in human breast cancer cell lines. Effect on sulfa-tase and on 17bcta-hydroxysteroid dehydrogenase (17bcta-HSD) activity. *Anticancer Res* 2004;24:1433–8.
42. Pasqualini JR, Chetrite GS. Recent insights on the control of enzymes involved in estrogen formation and transformation in human breast cancer. *J Steroid Biochem Mo'i Biol* 2005;93:221–36.
43. Franke HR, Kole S, Ciftci Z, Haanen G, Vermes I. In vitro effects of estradiol, dydrogesterone, tamoxifen and cyclophosphamide on proliferation vs. death in human breast cancer cells. *Cancer Lett* 2003; 190:113–8.
44. Franke HR, Vermes I. Differential effects of progestogens on breast cancer cell lines. *Maturitas* 2003;46S1:55–8.
45. Werner HM, Franke HR, Vermes I. Apoptosis and proliferation in breast cancer cells, cultured in vitro: effects of SERMs. *Climacteric* 2005;8:294–9.
46. Sugawa H, Moriyama I, Kakita M. The action of delta-6-retroprogesterone (Duphaston) on DNA synthesis of the uterine endometrium. *Clin Endocrinol* 1969;17:876–7.
47. Maiioli F, Garbero C, Gosmar M, et al. DNA fragmentation, DNA repair and apoptosis induced in primary rat hepatocytes by dicnogest, dydrogesterone and 1,4,6-Androstalriene-17ij-ol-3-one acetate. *Mutat Res* 2004;564:21–9.
48. Simoncini T, Caruso A, Giretti MS, et al. Effects of dydrogesterone and of its stable metabolite, 20-alpha-dihydrodydrogesterone, on nitric oxide synthesis in human endothelial cells. *Fertil Steril* 2006;86(Suppl. 4): 1235–42.
49. Kumasaka T, Itoh E, Watanabe H, Itohino K, Yoshinaka A, Masawa N. Effects of various forms of progestin on the endometrium of the estrogen-primed, ovariectomized rat. *EndocrJ* 1994;41:161–9.
50. Neumann F. Chemische Konstitution und pharmakologische Wirkung. In: *Handbuch der Experimented Pharmakologie (Handbook of Experimental Pharmacology), Kapitel VI, Teil 1, Die Gestagene*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag: 1968.
51. Joachim R, Zenclussen AC, Polgar B, et al. The progesterone derivative dydrogesterone abrogates murine stress-triggered abortion by inducing a Th2 biased local immune response. *Steroids* 2003;68:931–40.
52. Blois SM, Joachim R, Kandil J, et al. Depletion of CD8+ cells abolishes the pregnancy protective effect of progesterone substitution with dydrogesterone in mice by altering the Th1/Th2 cytokine profile. *J Immunol* 2004;172: 5893–9.
53. Raghupathy R, Al Mutawa E, Makhseed M, Azizieh F, Szekercs-Bartho J. Modulation of cytokine production by dydrogesterone in lymphocytes from women with recurrent miscarriage. *BJOG* 2005;112:1096–101.
54. Swyer GIM. Small-scale clinical trials of progestogens for control of conception. *IntJFertil* 1964;9:11–6.
55. King R, Whitehead M. Assessment of the potency of orally administered progestins in women. *Fertil Steril* 1986;46:1062–6.
56. Rydcr T, Moberley M, Whitehead M. The endometrial nucleolar channel system as an indicator of progestin potency in HRT. *Maturitas* 1995;22:31–6.
57. Lane G, Siddle NC, Ryder TA, Pryse-Davies J, King RJ, Whitehead MI. Effects of dydrogesterone on the oestrogenized postmenopausal endometrium. *Br J Obstet Gynaecol* 1986;93:55–62.
58. Siddle N, Frjser D, Whitehead M, et al. Endometrial, physical and psychological effects of postmenopausal oestrogen therapy with added dydrogesterone. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:1101–7.
59. Rees M, Leather A, Pryse-Davies J, Collins SA, Barlow DH, Studd JW. A first study to compare two dosages of dydrogesterone in opposing the 50 mg oestradiol implant. *Maturitas* 1991;14:9–15.
60. Gelfand M, Fugere P, Bissonette F, et al. Conjugated estrogens combined with sequential dydrogesterone or medroxyprogesterone acetate in postmenopausal women: effects on lipoproteins, glucose tolerance, endometrial histology and bleeding. *Menopause* 1997;4:10–8.
61. Burch DJ, Spowart KJM, Jesinger DK, Randall S, Smith SK. A dose-ranging study of the use of cyclical dydrogesterone with continuous 17beta-oestradiol. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:243–8.
62. van der Mooren MJ, Hanselaar AGJM, Bonn GF, Rolland R. Changes in the withdrawal bleeding pattern and endometrial histology during 17bcta-eslradiodydrogesterone therapy in postmenopausal women: a 2-year prospective study. *Maturitas* 1995;20:175–80.
63. Bergeron C, Fox H. Low incidence of endometrial hyperplasia with acceptable bleeding patterns in women taking sequential hormone replacement therapy with dydrogesterone. *Gynecol Endocrinol* 2000;14:275–81.
64. Ferenczy A, Gelfand MM. Endometrial histology and bleeding

- patterns in post-menopausal women taking sequential, combined estradiol and dydrogesterone. *Maturitas* 1997;26:219–26.
65. Quereux C, Pornel B, Bergeron C, Ferenczy A. Continuous combined hormone replacement therapy with 1 mg 17 α -oestradiol and 5 mg dydrogesterone (Fcmoston®-conti): endometrial safety and bleeding profile. *Maturitas* 2006;53:299–305.
66. Bergeron C, Ferenczy A. Endometrial safety of continuous combined hormone replacement therapy with 17 β -oestradiol (1 or 2mg) and dydrogesterone. *Maturitas* 2001;37:191–9.
67. Whitehead MI, Fdser D. The effects of estrogens and progestogens on the endometrium. Modern approach to treatment. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1987;14:299–320.
68. Delzanno G, Paoletti R, Gaudiano L, Bertinelli G, Ventrella CA, Dell'Elce C. Dihydrogesterone versus medroxyprogesterone acetate in association with transdermal oestradiol in postmenopausal replacement therapy. *Minerva Ginecol* 1994;46:179–82.
69. Korhonen MO, Symons JP, Hyde BM, Rowan JP, Wilborn WH. Histologic classification and pathologic findings for endometrial biopsy specimens obtained from 2964 perimenopausal and postmenopausal women undergoing screening for continuous hormones as replacement therapy (CHART 2 Study). *Am J Obstet Gynecol* 1997;176:377–80.
70. van de Weijer PHM, Schulten PC, van der Mooren MJ, Barentsen R, Krcncmans P. Bleeding patterns and endometrial histology during administration of lowdose estradiol sequentially combined with dydrogesterone. *Climacteric* 1999;2:101–9.
71. Woodruff JD, Pickar JH. Incidence of endometrial hyperplasia in postmenopausal women taking conjugated estrogens (Premarin) with medroxyprogesterone acetate or conjugated estrogens alone. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:1213–23.
72. J Modan B, Ron E, Lcncr-Geva L, et al. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am J Epidemiol* 1998;147:1038–42.
73. Panay N, Pritsch M, Alt J. Cyclical dydrogesterone in secondary amenorrhea: results of a double-blind, placebo-controlled, randomized study. *Gynecol Endocrinol* 2007;23:611–8.
74. Battino S, Ben-Ami M, Geslevich Y, Weiner E, Shalev E. Factors associated with withdrawal bleeding after administration of oral dydrogesterone or medroxyprogesterone acetate in women with secondary amenorrhoea. *Gynecol Obstet Invest* 1996;42:113–6.
75. Tabaste JL, Servaud M, Steiner E, Dabir P, Bene B, Pouzet M. Action of dydrogesterone in postpuberal menstruation disorders. *Rev Fr Gynecol Obstet* 1984;79:19–25.
76. Sipowicz I, Chomczyk I. The efficacy of dydrogesterone in the treatment of menstrual cycle disturbances in girls. *Ginekol Pol* 1998;69:767–70.
77. Chomczyk I, Sipowicz M, Sipowicz I. Dydrogesterone in the regulation of cycle disturbances in adolescence. *Ginekol Pol* 1999;70:343–7.
78. Anklesaria B, Balamba P, Banerjee B. Cycle regulation with dydrogesterone in Indian women. *Obstet Gynaecol* 1999;IV:559–64.
79. Naib JM, Siddiqui MI, Ajmal W. The role of dydrogesterone in the medical management of 100 cases of dysfunctional uterine bleeding (DUB) above 35 years of age. *J Postgrad Med Inst Peshawar* 2003;17(2).
80. Dutta DK. Management of luteal phase defect (LPD) in adolescent girls. *Asian J Obstet Gynaecol Pract* 2001;5:3–5.

(Печатается с сокращениями, полная версия статьи – Maturitas 2009: 65)

Адгезия *Lactobacillus plantarum* P 17630 к клеткам вагинального эпителия и ее влияние на адгезию *Candida albicans**

М. Куличи, М. Даль Сассо, П. Брага

Фармакологическое отделение медицинского факультета Миланского университета, Милан, Италия

Giornale Italiano di Microbiologia Medica Odontoiatrica e CLINICA. – 2004. – V. 8, N 1. – P. 34–41.

Частое местное нарушение баланса микрофлоры у женщин при инфекциях мочеполовых путей связывают со снижением концентрации молочнокислых бактерий. Существует предположение, что молочнокислые бактерии препятствуют размножению патогенных микроорганизмов с помощью различных механизмов.

Исследование проведено в целях изучения способности штамма *Lactobacillus plantarum* (*L. plantarum*) P 17630, изолированного из половых путей пациенток, к адгезии к клеткам вагинального эпителия (КВЭ), что препятствует сцеплению *Candida albicans* (*C. albicans*) с этими клетками. В исследовании использовали *C. albicans* ATCC 10231 и два клинических штамма *C. albicans*.

Установлено, что *L. plantarum* P 17630 в концентрации 3×10^8 колониеобразующих единиц (КОЕ) в 1 мл связывается с КВЭ и в значительной степени препятствует адгезии *C. albicans* (1×10^7 клеток в 1 мл) с КВЭ (3×10^5 клеток в 1 мл).

Данные о том, что супернатант *L. plantarum* P 17630 также способен подавлять адгезию *C. albicans*, открывают новые возможности для исследования других механизмов его влияния.

Микрофлора влагалища здоровой женщины является естественной экосистемой, в которой количество патогенных и непатогенных микроорганизмов сбалансировано [1, 18]. Молочнокислые бактерии являются доминирующим компонентом биоценоза половых путей, у здоровой женщины в предклимактерический период их концентрация составляет 10^7 – 10^8 КОЕ/г отделяемого влагалища [3, 21, 28].

По данным статистики, инфекции мочеполовых путей, в том числе мочевых путей, бактериальный вагиноз и дрожжевой вагинит в мире диагностируют у 1 млрд пациентов в год [25].

У женщин при рецидивирующих инфекциях мочевых путей, как правило, нарушен экологический баланс местной микрофлоры, при этом микроорганизмы кишечника заселяют полость промежности, влагалище, околопочечниковую область, распространяясь до мочевого пузыря [16, 20, 30].

Поскольку такую ситуацию часто связывают с уменьшением популяции вагинальных молочнокислых бактерий, высоким pH во влагалище и образованием колоний кишечных бактерий, а молочнокислые бактерии препятствуют размножению потенциальных патогенных микроорганизмов [7, 10, 15], было сделано предположение, что молочнокислые бактерии защищают организм как от инфекций мочеполовых путей, так и от бактериального вагиноза [2, 18, 23].

При бактериальном вагинозе возникает неконтролируемое и непрерывное чрезмерное размножение некоторых анаэробных микроорганизмов (*Gardnerella vaginalis*, *Bacteroides spp.*, *Peptostreptococcus spp.* и др.), а *Candida spp.* (кандидозный вагинит) выявляют в постоянном количестве и у здоровых женщин [27, 29].

Молочнокислые бактерии препятствуют размножению патогенных микроорганизмов с помощью различных механизмов, в том числе конкуренции за адгезию к рецепторам

(интерференция и коагрегация), за питательные вещества и путем продукции противомикробных веществ (перекиси водорода, молочной кислоты, бактериоцинов) [3, 18, 30].

L. plantarum является одним из преобладающих видов, выделенных из влагалища, наряду с другими молочнокислыми бактериями, в частности, *L. acidophilus*, *L. jensenii*, *L. gasseri*, *L. crispatus* и др. [4, 13, 24].

Цель исследования – проанализировать способность штамма *L. plantarum* P 17630, выделенного из влагалища, прикрепляться к КВЭ и препятствовать адгезии *C. albicans* с теми же клетками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Получение клеток эпителия влагалища

КВЭ получены от практически здоровых женщин (сексуально активных, имеющих регулярные циклы, не применяющих внутрь гормональные противозачаточные средства) методом осторожного соскабливания стерильным штапелем. Соскоб погружали в 2 мл фосфатно-солевого буферного раствора (0,02 моль/л фосфата и 0,15 моль/л NaCl, pH 7,2) для смещения клеток, суспензию 4 раза пропускали через иглу диаметром 150 мкм, чтобы разбить сгустки КВЭ. Клетки трижды отмывали в целях их очищения от остатков органических веществ и неприлипших бактерий путем центрифугирования со скоростью 200 об./мин, 10 мин, при температуре 25 °С, собирали в аликвотные пулы и замораживали при температуре -70 °С. Для выявления адгезии клетки быстро размораживали, снова промывали, добавляли фосфатно-солевой буферный раствор из расчета 3×10^5 клеток в 1 мл, как установлено путем прямого подсчета под микроскопом (интерференционно-контрастная микроскопия) в камере Бюркера (Passoni, Милан, Италия).

Условия получения бактериальной культуры

Суспензию клеток *L. plantarum* P 17630 (лиофилизированных) готовили из приготовленных накануне культур молочнокислых бактерий в МРС-бульоне (Difco, Детройт, США) в статических условиях при температуре 37 °С. Микроорганизмы собирали, трижды промывали фосфатно-солевым буферным раствором и доводили их концентрацию до 3×10^8 КОЕ/мл, что определяли путем прямого подсчета под микроскопом по методу интерференционного контраста в счетной камере Петрова–Хауссера (Thomas Scientific Сведборо, Нью Джерси, США).

Адгезионный анализ *in vitro*

Способность бактерий к адгезии с КВЭ исследовали посредством смешивания в соотношении 1:1 объемов скорректированных суспензий бактерий и КВЭ в полистироловых пробирках. Пробирки вращали путем опрокидывания со скоростью 10 об./мин в течение 60 мин при температуре 37 °С. КВЭ отделяли от неприсоединенных бактерий путем центрифугирования со скоростью 100 об./мин в течение 7 мин, после чего пропускали через поликарбонатные фильтры с диаметром пор 12 мкм (Nucleopore, Плизантон, Калифорния, США).

Перевернутые фильтры помещали на слайд микроскопа и легко надавливали для перемещения клеток. Слайды просушивали, обрабатывали этаноловым фиксатором и окрашивали по Граму.

Адгезию бактерий к КВЭ определяли путем подсчета количества прилипших бактерий на 50 клеток.

Для получения данных о количестве ранее присоединенных бактерий (приобретенных естественным путем) во время отбора клеток обязательно анализировали контрольные суспензии КВЭ.

Условия получения культуры *C. albicans*

Использовали *C. albicans* ATCC 10231 (лиофилизированные) и два клинических штамма *C. albicans*. Суспензии штаммов дрожжевых клеток готовили путем инокуляции 3 или 4 колоний, изолированных из чашек с агаром в 6 мл бульона с сердечно-мозговым экстрактом (Oxoid, Милан, Италия), и инкубации суспензии в течение 24 ч при температуре 30 °С. С помощью этого метода получена суспензия отделяющихся дочерних архистом в качестве посевного материала. Затем дрожжевые клетки центрифугировали со скоростью 300 об./мин в течение 10 мин при температуре 4 °С и трижды промывали фосфатно-солевым буферным раствором. Последний осадок повторно суспендировали в небольшом объеме фосфатно-солевого буферного раствора, клетки в гемоцитометре подсчитывали, и суспензию доводили до концентрации 1×10^7 клеток в 1 мл путем прямого подсчета под микроскопом.

Тест на адгезию *in vitro*

Способность *C. albicans* к адгезии с КВЭ исследовали путем смешивания в соотношении 1:1 объемов суспензий *Candida* (1×10^7 клеток в 1 мл) и КВЭ (3×10^5 клеток в 1 мл) в полистироловых пробирках, которые вращали методом опрокидывания со скоростью 10 об./мин в течение 1 ч при температуре 37 °С.

КВЭ отделяли от неприсоединенных *C. albicans* посредством трехразового центрифугирования в фосфатно-солевом буферном растворе со скоростью 150 об./мин после фильтрации через мембрану «Millipore» с отверстиями диаметром 8 мкм, которая удерживает КВЭ, но пропускает неприсоединенные грибы.

Последний осадок КВЭ повторно суспендировали в малом объеме фосфатно-солевого буферного раствора, помещали на слайд микроскопа, высушивали, фиксировали и окрашивали метиленовым синим. Подсчитывали среднее число дрожжевых грибов, прикрепленных к 50 КВЭ.

Тест на адгезию *C. albicans* и *L. plantarum* P17630

Для проведения тестов для изучения конкуренции *C. albicans*, *L. plantarum* P17630 и КВЭ перемешивали в ранее указанной концентрации и инкубировали в течение 1 ч после центрифугирования, фильтрации, фиксации и т.д.

Подсчитывали среднее число дрожжевых грибов и бактерий, прикрепленных к 50 КВЭ.

Влияние супернатанта *L. plantarum* P17630 на адгезию *C. albicans* к КВЭ

Инокулум 10^6 КОЕ/мл *L. plantarum* P17630 выращивали в течение ночи в МРС-бульоне, центрифугировали со скоростью 500 об./мин в течение 15 мин. Супернатант в объеме 10 мл фильтровали (диаметр пор 0,2 мкм, фильтр «Schilcher&Schuell», Германия).

Аликвоту, определенную по 0,25 мл или 0,5 мл фильтра, добавляли к 0,5 мл КВЭ (10^5 клеток в 1 мл) и 0,25 мл *C. albicans* (2×10^7 клеток в 1 мл), инкубировали в течение 1 ч при температуре 37 °С. Количество клеток подсчитывали так же, как при подсчете адгезии *C. albicans*.

Сканирующая электронная микроскопия

Суспензию разных типов клеток и их сочетаний в малом объеме фосфатно-солевого буферного раствора помещали на

круглые покровные стекла под микроскоп и высушивали. Покровные стекла и клетки фиксировали в 2,5% глутаральдегиде 0,1 моль/л какодилатного буфера с рН 7,1 в течение 120 мин. После высушивания в спиртах возрастающей концентрации покровные стекла сушили при критических значениях, покрывали 200 мкм золота, подсчитывали количество клеток с помощью сканирующего электронного микроскопа (СЭМ).

Анализ данных

Статистические различия определяли с помощью t-тестов. Каждый тест проводили 3 раза; представлены средние значения \pm стандартное отклонение. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 приведены результаты изучения способности *L. plantarum* P 17630 к адгезии с КВЭ. Во время проведения разных тестов наблюдали некоторую вариабельность, по-видимому, вследствие использования разных пулов КВЭ, полученных от разных доноров.

На рис. 1 показан пример адгезивности *L. plantarum* P 17630 по данным СЭМ.

Три штамма *C. albicans* также прикреплены к КВЭ (табл. 1, рис. 2), однако во время выращивания с *L. plantarum* P 17630 способность к адгезии изолированных клинических штаммов значительно снизилась (табл. 1, рис. 3).

Способность к адгезии *C. albicans* ATCC 10231, даже сниженная, при условии выращивания с *L. plantarum* P 17630, достоверно не отличалась от таковой в контроле. В том же опыте наблюдали значительное уменьшение адгезии *L. plantarum* P 17630 с КВЭ, что может быть причиной более слабой конкуренции с дрожжевыми грибами. Такое явление не наблюдали в опытах с использованием других штаммов *C. albicans*, что свидетельствует о сложном взаимодействии трех разных типов клеток: бактериальных, дрожжевых и КВЭ.

Во второй серии тестов показано, что значительного снижения способности к адгезии *C. albicans* с КВЭ можно достичь, если инкубировать дрожжи с центрифугированной средой, в которой выращивался *L. plantarum* P 17630 (табл. 2). Различия были значительными, если процедуру проводили с 0,5 мл центрифугированной среды.

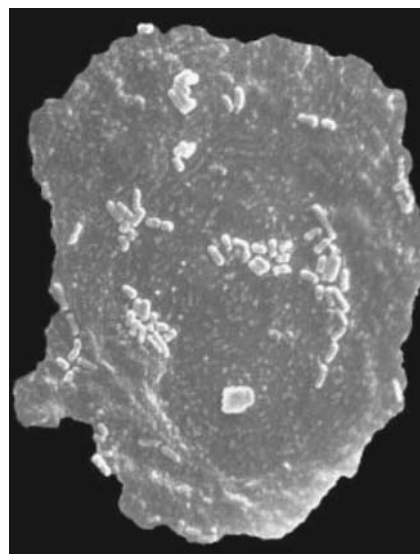


Рис. 1. Электронограмма. КВЭ с присоединенными *L. plantarum* P 17630 (СЭМ, ув. $\times 2400$)

Таблица 1

Количество *L. plantarum* P 17630, *C. albicans* и их сочетания на 50 КВЭ после анализа *in vitro* (M±m)

<i>L. plantarum</i> P 17630	<i>C. albicans</i>	<i>L. plantarum</i> P 17630 и <i>C. albicans</i>	
727,33±125,70	448,00±127,24	640,05±125,81*	290,00±38,57
898,66±142,00	576,66±134,28 (клинический штамм)	847,08±167,38	384,42±79,78*
326,88±293,56	498,33±104,20 (клинический штамм)	295,00±77,86	408,60±97,53*
Среднее значение ± стандартное отклонение 650,88±293,56	507,66±64,83	594,04±278,89	361,01±62,67

Примечание: * – различия показателей достоверны по сравнению с таковыми при подсчете клеток самостоятельно (p<0,05).

Таблица 2

Влияние центрифугированной жидкой среды выращивания *L. plantarum* P 17630 на адгезивность *C. albicans* к КВЭ человека (M±m)

<i>C. albicans</i>	<i>C. albicans</i> и среда <i>L. plantarum</i> P 17630 (25 мл)	<i>C. albicans</i> и среда <i>L. plantarum</i> P 17630 (50 мл)
470,84±134,24 (ATCC 10231)	430,29±98,84	397,56±85,73
552,36±139,48 (клинический штамм)	492,84±119,98	438,21±114,33*
518,31±108,38 (клинический штамм)	489,20±91,36	413,42±77,19*
Среднее значение + стандартное отклонение 518,84±43,81	470,78±35,11	416,40±20,49*

Примечание: * – различия показателей достоверны по сравнению с таковыми при подсчете (p<0,05).

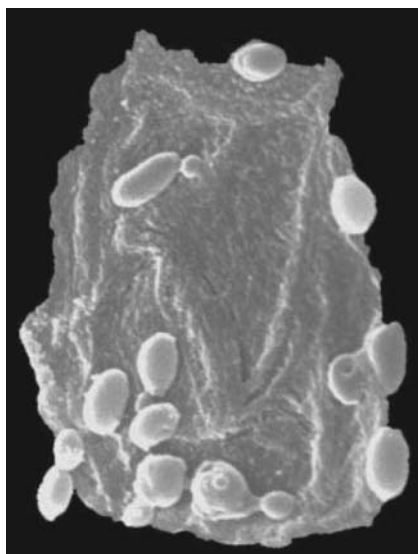


Рис. 2. Электронограмма. КВЭ с прикрепленной *C. albicans* (СЭМ, ув. ×2600)

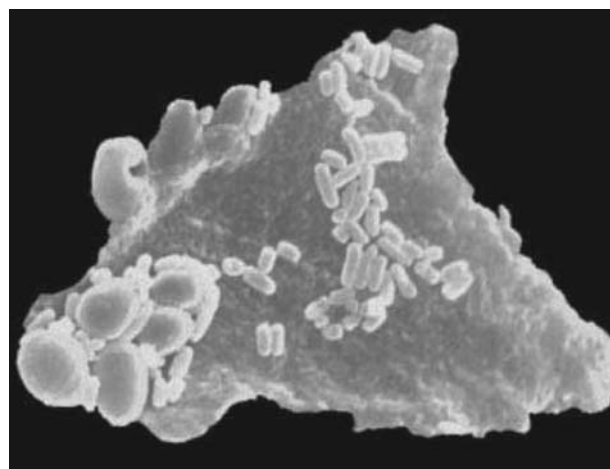


Рис. 3. Электронограмм. КВЭ, на которой показано конкурентное подавление *L. plantarum* P17630 адгезии *C. albicans* (СЭМ, ув. ×2720)

Анализ этих результатов открывает новые возможности для изучения антиадгезивных веществ, выделяемых в среде данных штаммов молочнокислых бактерий, и, кроме конкуренции между бактериями и дрожжами с обычными рецепторами, предоставляет еще один механизм угнетения адгезии *Candida* к КВЭ.

Первым шагом в патогенезе многих инфекций считают адгезию микроорганизмов к слизистым клеткам эпителия. Особенно это относится к мочеполовым инфекциям, включая инфекции мочевых путей, бактериальный вагиноз и дрожжевой вагинит [26].

Концепция использования разных видов молочнокислых бактерий в лечении и предупреждении заболеваний не

нова, в последнее время возобновился интерес к использованию пробиотиков при мочеполовых инфекциях, бактериальном вагинозе, кандидозном вагините, диарее, болезни Крона, толерантности к лактозе, иммуномодуляции [3, 22].

Молочнокислые бактерии угнетают патогенные микроорганизмы с помощью различных механизмов. Они имеют сходство с клетками мочеполовых путей [30] и, таким образом, обладают эффектом конкурентного исключения, например, в конкуренции с *Gardnerella vaginalis* или *C. albicans* за рецепторы КВЭ [36, 7, 22].

Более того, молочнокислые бактерии способны коагулироваться с патогенными бактериями в мочевых путях [3, 18] и синтезировать такие антибактериальные соединения, как

молочная кислота, перекись водорода, бактериоциноподобные вещества [14, 18, 30].

Механизмы действия молочнокислых бактерий и патогенных микроорганизмов на мочевые пути значительно различаются [18]. В стимуляции подавления молочнокислыми бактериями адгезии других микроорганизмов с КВЭ также наблюдаются значительные различия, что зависит от штамма молочнокислых бактерий и, вероятно, рецепторов КВЭ, к которым они прикрепляются [1, 18].

Полученные результаты свидетельствуют, что *L. plantarum* P 17630 способна прикрепляться к КВЭ с некоторыми изменениями.

Для прикрепления к поверхности КВЭ молочнокислые бактерии используют разные механизмы, в частности, электростатические, гидрофобные, гидрофильные, капсульные, фимбриальные [9, 25, 26].

Некоторые исследователи полагают, что в адгезии молочнокислых бактерий посредником выступают протеины [8, 16], другие говорят о роли липотейхоевых кислот (Эндрю и др., 1995; Чан и др., 1985), третьи предполагают участие углеводов [1,7].

Такие расхождения частично могут быть обусловлены разными видами молочнокислых бактерий, взятых у разных видов животных и из разных анатомических зон [1], а потому в настоящее время молекулярные механизмы, с помощью которых молочнокислые бактерии прикрепляются к слизистым клеткам эпителия, не установлены [1].

В научной литературе нет сведений относительно механизмов, с помощью которых *L. plantarum* P 17630 прикрепляется к КВЭ, но тот факт, что она снижает способность *C. albicans* к адгезии, позволяет предположить, что он способен связываться с тем же рецептором, что и *C. albicans*, обладающим с ней большим сходством [11]. Такой механизм и полученные нами результаты уменьшения способности *C. albicans* к адгезии не совпадают с данными исследований, полученными относительно некоторых других штаммов молочнокислых бактерий [4, 5, 18, 19].

Результаты нашего исследования показывают, что *L. plantarum* P 17630 способен прикрепляться к КВЭ и значительно уменьшать адгезию *C. albicans* к этим клеткам. Это способствует восстановлению естественной микрофлоры при вульвовагините [17].

Адгезия является комплексным феноменом, и, чтобы проанализировать возможные механизмы каждого штамма, необходимо проведение дальнейших исследований. Данные о том, что супернатант культур *L. plantarum* P 17630 также может подавлять адгезию *C. albicans*, открывает новые возможности в исследовании других механизмов такого действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Andreu A., Stapleton A.E., Fennell C.L. et al. Hemagglutination, adherence, and surface properties of vaginal *Lactobacillus* species // *J. Infect. Dis.* – 1995. – V. 171. – P. 1237–1243.
2. Baerheim A., Larsen E., Digranes A. Vaginal application of lactobacilli in prophylaxis of recurrent lower urinary tract infections in women // *Scand. J. Prim. Health Care.* – 1994. – V. 12. – P. 239–243.
3. Barbes C., Boris S. Potential role of *Lactobacilli* as prophylactic agents against genital pathogens // *AIDS Patient Care & STDs.* – 1999. – V. 13. – P. 747–751.
4. Boris S., Barbes C. Role played by *Lactobacilli* in controlling the population of vaginal pathogens // *Microbes & Infection.* – 2000. – V. 2. – P. 543–546.
5. Boris S., Suarez J.E., Vazquez F., Barbes C. Adherence of human vaginal *Lactobacilli* to vaginal epithelial cells and interaction with uropathogens // *Infect. Immun.* – 1998. – V. 66. – P. 1985–1989.
6. Chan Ft.C.Y., Bruce A.W., Reid G. Adherence of cervical, vaginal and distal urethral normal microbial flora to human uroepithelial cells and the inhibition of adherence of gram-negative uropathogens by competitive exclusion

- // *J. Urol.* – 1984. – V. 131. – P. 596–601.
7. Chan R.C.Y., Reid G., Irwin R.T. et al. Competitive exclusion of uropathogens from human uroepithelial cells by *Lactobacillus* whole cells and cell wall fragments // *Infect. Immun.* – 1985. – V. 47. – P. 84–89.
8. Conway P.L., Kjelleberg S. Protein-mediated adhesion of *Lactobacillus fermentum* strain 737 to mouse stomach squamous epithelium // *J. Gen. Microbiol.* – 1989. – V. 135. – P. 1175–1186.
9. Cook Ft.L., Harris Ft.J., Reid G. Effect of culture media and growth phase on the morphology of *Lactobacilli* and on their ability to adhere to epithelial cells // *Curr. Microbiol.* – 1988. – V. 17. – P. 159–166.
10. Eschenbach D.A., Davick P.R., Williams B.L. et al. Prevalence of hydrogen peroxide-producing *Lactobacillus* species in normal women and women with bacterial vaginosis // *J. Clin.* – 1989. – V. 27. – P. 251–256.
11. Fitzsimmons N., Berry D.Ft. Inhibition of *Candida albicans* by *Lactobacillus acidophilus*: evidence for the involvement of a peroxidase system // *Microbios.* – 1994. – V. 80. – P. 125–133.
12. Fuller Ft. Nature of the determinant responsible for the adhesion of *Lactobacilli* to chicken crop epithelial cells // *J. Gen. Microbiol.* – 1975. – V. 87. – P. 245–250.
13. Giorgi A., Torriani S., Dellaglio F. et al. Identification of vaginal *Lactobacilli* from asymptomatic women // *Microbiologia.* – 1987. – V. 10. – P. 377–384.
14. Klaenhamer T.Ft. Bacteriocins of lactic acid bacteria // *Biochimie.* – 1988. – V. 70. – P. 337–349.
15. Klebanoff S.J., Hillier S.L., Exchenbach D.A., Waltersdorff A.M. Control of the microbial flora of the vagina by H2O2-generating *Lactobacilli* // *J. Infect. Dis.* – 1991. – V. 164. – P. 94–100.
16. McGroarty J.A. Probiotic use of *Lactobacilli* in the human female urogenital tract // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* – 1993. – V. 6. – P. 251–264.
17. Nava S., Garone G.P., Colombo D., Mongelli L. Considerazioni sull'impiego del *Lactobacillus plantarum* P17630 nella patologia vaginale su base infettivo-infiammatoria // *Riv. Ostetr. Ginecol. Pratica e Med. Perin.* – 2002. – V. 17. – P. 14–19.
18. Osset J., Bartolome R.M., Garcia E., Andreu A. Assessment of the capacity of *Lactobacilli* to inhibit the growth of uropathogens and block their adhesion to vaginal epithelial cells // *J. Infect. Dis.* – 2001. – V. 183. – P. 485–491.
19. Osset J., Garcia E., Bartolome Ft.M., Andreu A. Papel de *Lactobacillus* como factor protector de la candidiasis vaginal // *Med. Clin. (Bare).* – 2001. – V. 117. – P. 285–288.
20. Pfan A., Sacks T. The bacterial flora of the vaginal vestibule, urethra and vagina in premenopausal women with recurrent urinary tract infections // *J. Urol.* – 1981. – V. 126. – P. 630–634.
21. Redondo-Lopez V., Cook R.L., Sobel J.D. Emerging role of *Lactobacilli* in the control and maintenance of the vaginal bacterial microflora // *Rev. Infect.* – 1990. – V. 12. – P. 856–871.
22. Reid G. The scientific basis for probiotic strains of *Lactobacillus* // *Appl. Environ. Microbiol.* – 1999. – V. 65. – P. 3763–3766.
23. Reid G., Bruce A.W., Taylor M. Influence of three-day antimicrobial therapy and *Lactobacillus* vaginal suppositories on recurrence of urinary tract infections // *Clin. Ther.* – 1992. – V. 14. – P. 11–16.
24. Reid G., McGroarty J.A., Tomeczek L., Bruce A.W. Identification and plasmid profiles of *Lactobacillus* species from the vagina of 100 healthy women // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* – 1996. – V. 15. – P. 23–26.
25. Reid G., Bruce A.W., Fraser N. et al. Oral probiotics can resolve urogenital infections // *FEMS Immunol. Med. Microbiol.* – 2001. – V. 30. – P. 49–52.
26. Reid G., Cuperus P.L., Bruce A.W. et al. Comparison of contact angels and adhesion to hexadecane of urogenital, dairy and poultry *Lactobacilli*: effect of serial culture passages // *Appl. Environ. Microbiol.* – 1992. – V. 58. – P. 1549–1553.
27. Skarin A., Sylwan J. Vaginal *Lactobacilli* inhibiting the growth of *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* and other bacterial species cultured from vaginal content of women with bacterial vaginosis // *Acta Path. Microbiol. Immunol. Scand. (Sec. B).* – 1986. – V. 94. – P. 394–403.
28. Sobel J.D. Vaginitis and vaginal flora: controversies around // *Curr. Opin. Infect. Dis.* – 1996. – V. 9. – P. 42–47.
29. Sobel J.D., Chaim W. Vaginal microbiology of women with acute recurrent vulvovaginal candidiasis // *J. Clin. Microbiol.* – 1996. – V. 34. – P. 2497–2499.
30. Velraeds M.M.C., van der Mei H.C., Reid G., Busscher H.J. Inhibition of initial adhesion of uropathogenic *Enterococcus faecalis* by biosurfactants from *Lactobacillus* isolates // *Appl. Environ. Microbiol.* – 1996. – V. 62. – P. 1958–1963.

Терапія вагітних з тяжким перебігом ГРВІ

В.В. Камінський, Р.О. Ткаченко, І.П. Шлапак, О.Ю. Хоменко, А.В. Камінський

Протягом періоду жовтень 2009 року – березень 2010 р. в Україні відбулася епідемія грипу А Н1N1. За даними МОЗ в цей період було госпіталізовано 313 609 пацієнтів, померло 1107 хворих, серед померлих були 85 вагітних жінок (7,68%), загальна смертність склала 0,35%. На базі Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини лікувалися всі вагітні жінки м. Києва з проявами ГРВІ, що потребували госпіталізації. У даній статті представлені результати особистого досвіду лікування вагітних жінок, хворих на грип А (Н1N1).

Ключові слова: ГРВІ, грип А Н1N1.

Протягом епідемії грипу А Н1N1 в Україні в минулий осінньо-зимовий сезон близько 10 000 жінок були госпіталізовані до стаціонару, 2% з них потребували госпіталізації до відділень інтенсивної терапії (ВІТ) та проведення специфічної медикаментозної терапії. На базі Київського міського центру репродуктології та перинатальної медицини за цей період пролікувалося 600 жінок з проявами ГРВІ, 12 з яких потребували проведення респіраторної підтримки у ВІТ і лише 1 хвора з тяжким перебігом ГРВІ померла за весь період епідемії. При цьому загальною в Україні за період епідемії грипу А Н1N1 померло 85 жінок. У даній статті представлено основні аспекти терапії вагітних з тяжким перебігом ГРВІ, які ми брали за основу.

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 і запаленням слизової оболонки дихальних шляхів.

Епідемії грипу супроводжуються розвитком ускладнень: пневмонії, синуситу, отиту, менінгіту, гострої серцево-судинної патології, що призводить до підвищення смертності, особливо у групах ризику, насамперед це стосується вагітних, оскільки в них частіше діагностують тяжкі та ускладнені форми грипу, пневмонії [1, 3, 6, 7].

Гемаглютинин вірусу сезонного грипу тропний до в'язчастого епітелію верхніх дихальних шляхів, тоді як гемаглютинин вірусу грипу А Н1N1 тропні як до в'язчастого епітелію, так і до епітелію нижніх дихальних шляхів та безпосередньо альвеолоцитів [1, 8]. При цьому виявлена його підвищена реплікація в легеневій тканині, навіть екстракорпорально. Це пояснює можливість даного вірусу викликати тяжку вірусну пневмонію в людей. За даними деяких джерел, вірус можливо виділити із секрету нижніх дихальних шляхів протягом 28 днів у пацієнтів з тяжким перебігом пневмонії та навіть довше – у пацієнтів з імуносупресією [1, 2].

In vitro вірус А Н1N1, як і вірус сезонного грипу, викликає викид прозапальних медіаторів у препаратах клітин людини, проте не викликає адекватної противірусної активності макрофагів та дендритних клітин. При цьому порівняно з пацієнтами з менш тяжким перебігом ГРВІ, у пацієнтів, що померли, або в тих, в яких виник ГРДС, виявляли підвищений рівень у плазмі інтерлейкіну-6, інтерлейкіну-10 та інтерлейкіну-15 протягом захворювання, а також гранулоцитоклонієстимулюючий фактор, інтер-

лейкіну-1α, інтерлейкіну-8, інтерферон-індукований протеїн 10 та ТНФα протягом пізньої фази захворювання. Не зважаючи на зростання рівня противірусних антитіл після перенесеного грипу А Н1N1, спостерігалися випадки реінфекції [1, 8].

Під час патоморфологічного дослідження препаратів легень померлих від наслідків пневмонії в результаті грипу А Н1N1 виявляли дифузне альвеолярне пошкодження з утворенням гіалінових мембран, інтерстиційний набряк, ознаки трахеїту та некротизаційного бронхіоліту, у деяких випадках альвеолярні геморагії. При цьому бронхопневмонія з бактеріальною коінфекцією була діагностованою в 26–38% фатальних випадків [1, 3, 6].

Мета дослідження – на основі особистого досвіду представити результати лікування вагітних з тяжким перебігом ГРВІ та грипу А (Н1N1).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У ретроспективне дослідження було включено 600 вагітних, що лікувалися на базі КМЦРПМ з 29.10.2009 р. по 01.03.2010 р. під час епідемії грипу А Н1N1 Каліфорнія.

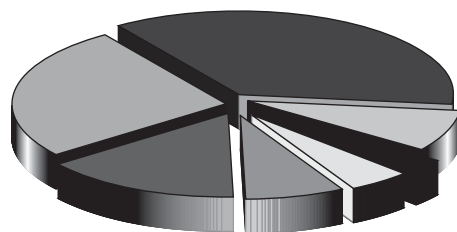
РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Інкубаційний період грипу А Н1N1 становив, як і сезонного грипу, 1,5–3 дні (лише в поодиноких випадках до 7 діб). Клінічні прояви варіювали від запалення верхніх дихальних шляхів до фульмінантної вірусної пневмонії. За даними Київського міського центру репродуктології та перинатальної медицини, проявами ГРВІ у вагітних у цей період найчастіше були трахеїт (15,1%), бронхіт (25,8%) та трахеобронхіт (36,5%), при цьому пневмонію діагностували у 7,8% вагітних, госпіталізованих до Центру.

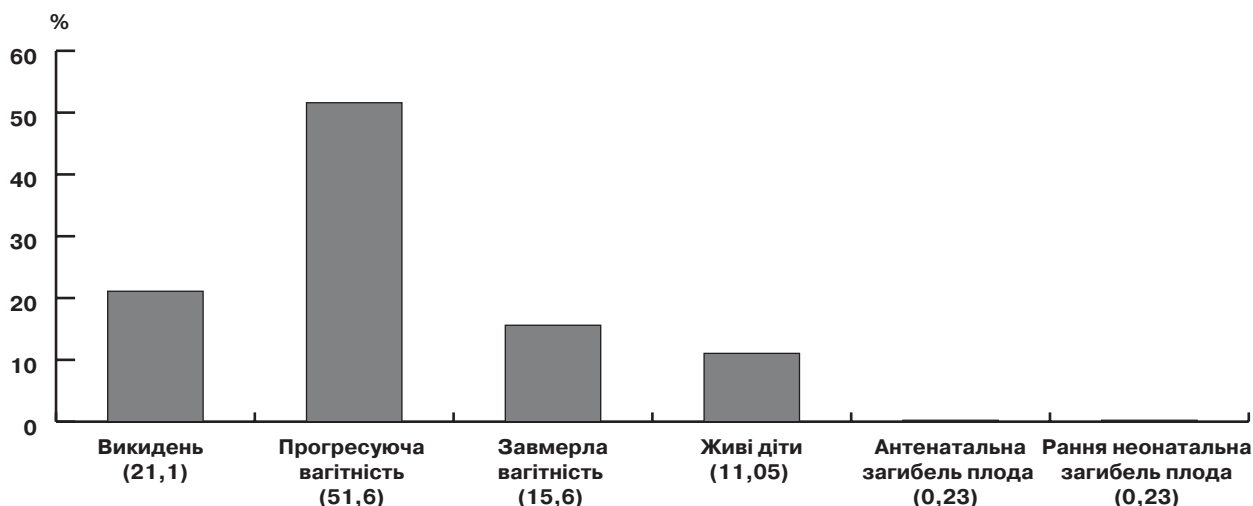
Результати перебігу вагітності у пацієток із ГРВІ представлені на мал. 1.

Основою проведеного нами лікування була етіотропна та патогенетична терапія.

З противірусних засобів ми застосовували озельтамівір по 75 мг двічі на добу, при цьому у тяжких випадках, що потребували госпіталізації у ВІТ, незалежно від терміну розвитку захворювання, озельтамівір призначали у подвійній дозі – по 150 мг двічі на день.



Мал. 1. Форми перебігу ГРВІ у госпіталізованих вагітних



У разі бактеріальної коінфекції застосовували антибактеріальну терапію. При цьому важливим етапом її є ідентифікація збудника, навіть до отримання результатів бактеріального росту можливе призначення препаратів, базуючись на даних бактеріоскопії [4].

При цьому найчастіше тропними до легеневої тканини є наступні групи препаратів:

- сучасні макроліди (klarитроміцин, азитроміцин, спіроміцин);
- амінопеніциліни, захищені клавулановою кислотою;
- цефалоспорины III–IV покоління (як правило, у комбінації з макролідами);
- фторхінолони (левофлоксацин, моксифлоксацин) після розродження;
- за наявності метицилінрезистентного стафілокока – лінезолід, цефтобіпрол, ванкоміцин;
- у разі встановлення діагнозу нозокоміальної пневмонії – карбопеніми.

Виходячи з нашого досвіду, терапію слід починати з цефалоспоринів у поєднанні з макролідами (сумамедом чи клацидом), у подальшому – відповідно до отриманих результатів бактеріальних посівів мокротиння, сечі, крові та ін., враховуючи чутливість до антибіотиків.

Антигрибкова терапія (мікосист, флуконазол) показана в разі застосування антибіотикотерапії більше 5–7 днів.

Патогенетична терапія

Терапія за наявності вірусної пневмонії, тяжкої дихальної недостатності повинна витікати також 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: обмеження об'єму інфузійної терапії до мінімуму, який життєво необхідний для введення медикаментозних середників (не більше 500 мл).

Застосування діуретиків (салуретиків) – одне з найважливіших лікувальних заходів, особливо значуще для легень у плані покращання внутрішньолегеневого об'єму O_2 за рахунок зниження кровонаповнення і застійних явищ у легенях.

З нашого досвіду, введення діуретиків у дозі 40–240 мг фуросеміду на добу і збереження погодинного

діурезу не менше 100 мл є дуже важливим, оскільки після введення фуросеміду SpO_2 суттєво підвищується, при чому очевидно покращується не лише SpO_2 , але й аускультативна картина в легенях, а також і загальний стан хворих: зменшується задишка, участь у диханні беруть допоміжні м'язи.

Якщо хворий перебуває на ШВЛ, то проведення ШВЛ є додатковим показанням для застосування діуретиків.

За потреби можливе застосування кортикостероїдів у лікуванні легеневого дистрес-синдрому, при цьому доцільно використовувати дексаметазон у дозах від 12 до 24 мг на добу або метилпреднізолон за низхідною схемою (1000–500–250–125 мг 1 раз на добу), що дозволяє проводити протинабрякову та протишокову терапію, особливо важливу для відновлення альвеолярно-капілярних мембран та покращання дифузії кисню.

Дуже важливим, одним з визначальних моментів інтенсивної терапії, є повноцінне ентеральне харчування (у випадку проведення ШВЛ – зондове), а також надходження в організм рідини в об'ємі не менше 2,5 л ентеральним шляхом [4].

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

Що стосується респіраторної терапії, то у ВІТ ми використовували кисневу підтримку – інгаляцію 100% зволоженого кисню з потоком 8–10 л/хв за допомогою маски з концентратом при самостійному диханні пацієнток з метою збільшення парціальної напруги кисню в альвеолах, що дозволяло збільшити дифузійну мембрану і підвищити SpO_2 до цільових значень ($SpO_2 > 92\%$) [5, 10].

У тих випадках, коли незважаючи на проведення вищезазначеної кисневої підтримки не досягали цільових значень SpO_2 , було застосовано неінвазивну вентиляцію в режимі CPAP за допомогою апаратів Newport (США) та ТАЕМА (Франція). На наш погляд, виникнення критичних значень SpO_2 у цих хворих виникало внаслідок підвищення внутрішньолегеневого шунтування неоксигенованої крові, що сягає 30–40% хвилинного об'єму серця і призводить до тяжкої артеріальної гіпоксемії. Застосування постійного позитивного тиску в дихальних шляхах ППТДШ (CPAP) дозволяє змінити коефіцієнт вентиляції/перфузії в бік збільшення і, таким чином, покращити внутрішньолегеневу оксигенацію і підвищити показники PaO_2 і SpO_2 [5, 9].

При цьому необхідно враховувати, що застосування високих показників позитивного тиску в кінці видиху (ПТКВ) чи СРАР підвищує внутрішньогрудний тиск, що зменшує повернення венозної крові до серця, та підвищує тиск у лівому передсерді, що вкрай несприятливо відносно лівошлуночкової недостатності та «виснажує» пацієнтів на самостійному диханні [9, 10].

Виходячи з нашого досвіду, застосування режиму СРАР з ПТКВ у межах 7–10 см вод.ст. дозволяло досягти бажаних результатів лікування, не виснажувало пацієнтів і добре ними переносилося.

Слід зазначити, що клінічний стан таких хворих мав хвилеподібний перебіг: періоди незначних покращень чередувалися з різкими погіршеннями загального стану, які проявлялися інтерстиціальним набряком легень, падінням гемодинаміки, що вимагало використання β -симпатоміметиків (добітаміну, норадrenalіну) і додаткового введення діуретиків і кортикостероїдів.

ВИСНОВКИ

Основними напрямками проведення медикаментозної терапії хворих з тяжким перебігом ГРВІ є:

1. Противірусна терапія.
2. Антибактеріальна терапія в разі приєднання вторинної бактеріальної інфекції.
3. Обмеження об'єму інфузійної терапії з досягненням добового негативного балансу.
4. Використання діуретиків (салуретиків) до досягнення погодинного діурезу не менше 100 мл/год.
5. Використання глюкокортикостероїдів (дексаметазону або метилпреднізолону) за потреби.
6. Повноцінне ентеральне харчування із забезпеченням не менше 2500 ккал/добу з обов'язковим включенням омега-3 НЖК.
7. Муколітична терапія (використання лазолвану).
8. Антигіпоксантична та вітамінотерапія.
9. Оксигенотерапія та адекватна респіраторна підтримка.
10. Симптоматична терапія залежно від клінічної ситуації.

Experience of treatment pregnant women with severe acute respiratory illness caused by influenza A (H1N1) in Kiyv

V. Kaminskiy, R. Tkachenko, I. Shlapak, O. Khomenko, A. Kaminskiy

During the period October 2009 – March 2010 in Ukraine was influenza pandemic A (H1N1). According to the data from the Ministry of Health of Ukraine 313 609 people were hospitalised, 1107 patients were died, from all died patients was 85 pregnant women (7,68%), total mortality was 0,35% during this period. At the Kiev City Center of Reproductive and Perinatal medicine were treated all Kiyv pregnant women with acute respiratory illness. And at this article we are representing our experience in treating this kind of patients.

Key words: influenza A (H1N1), pregnant.

ЛІТЕРАТУРА

1. Edgar B., Chotpitayasunondh J., Gao Z. et al. Clinical Aspects of Pandemic 2009 Influenza A (H1N1) Virus Infection. // *N Engl J Med.* – 2010. – 362:18. – P. 1708–1719. (Accessed May 6, 2010 at www.nejm.org).
2. Guyton A., Hall J. Textbook of medical physiology. 11th ed. Elsevier Inc., 2006. – 1116 p.
3. Janice K. Louie, Meileen Acosta, Denise J. Jamieson, Margaret A. Honein. Severe 2009 H1N1 Influenza in Pregnant and Postpartum Women in California // *N Engl J Med.* – 2010. – 362:1. – P. 27–35.
4. Patel M., Dennis A., Flutter C. et al. Pandemic (H1N1) 2009 influenza: experience from the critical care unit // *J Anaesthesia.* – 2009. – 64. – P. 1241–1245.
5. Martin J. Tobin. Principles and practice of mechanical ventilation. Second ed. – 2006.
6. Obstetric Anesthesia and Uncommon Disorders. 2nd edition. Edited by David R. Gambling, M. Joanne Douglas, Robert S. F. McKay. – Cambridge University Press, 2008. – 445 p.
7. Sanjay D. Obstetric Anesthesia Handbook, Fourth Edition. – Springer Science+Business Media, Inc., 2006. – 409 p.
8. Steven A.R., Ville P. et al. Critical Care Services and 2009 H1N1 Influenza in Australia and New Zealand // *N Engl J Med.* – 2009. – 10: 1056. – P. 1–10 (Accessed October 15, 2009 at www.nejm.org).
9. Зильбер А.П. Клиническая физиология в анестезиологии и реаниматологии. – М.: Медицина, 1984.
10. Зильбер А.П. Этюды респираторной медицины. – М.: МЕД-пресс-информ, 2007. – 792 с.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

"УНИВЕРСАЛЬНАЯ" ГРУППА КРОВИ – РЕАЛЬНОСТЬ

По словам канадских ученых, им удалось создать универсальный эритроцит, благодаря которому и кровь можно создать универсальную. Гематологи расчитывают, что новая технология спасет жизни миллионам человек, которые лишены этого шанса из-за недо-

стачи определенной группы крови.

Изобретение удалось осуществить благодаря покрытию полимерной оболочкой индивидуальных красных клеток крови (эритроцитов). При этом оболочка позволяет проникать через нее кислороду.

Науке известно 29 типов эритроцитов. На основании этих знаний человечество на протяжении почти ста лет проводит переливание крови, однако не всегда эта процедура является эффективной.

www.likar.info

Диагностика, прогнозирование и комплексная коррекция нарушений в системе регуляции агрегатного состояния крови (РАСК) у больных, перенесших экстирпацию матки

В.Н. Запорожан, О.А. Тарабрин, С.Р. Галич, С.А. Тарасенко, А.В. Туренко, С.С. Щербаков, Д.Г. Гавриченко, Е.П. Головатюк

Одесский национальный медицинский университет

В работе представлены результаты исследования нарушений в системе РАСК у 44 больных, перенесших экстирпацию матки. Исследования проводились в двух группах, которые отличались по методу пролонгированной тромбопрофилактики. Выяснено, что бемипарин в дозе 2500 МЕ 1 раз в сутки в течение 28 дней после выписки пациенток из стационара является более эффективным и безопасным методом коррекции нарушений в системе РАСК, чем антагонисты витамина К.

Ключевые слова: экстирпация матки, система РАСК, тромбопрофилактика.

Около 50% больных злокачественными новообразованиями имеют исходную патологию системы гемостаза, а при прогрессировании процесса эта цифра увеличивается до 90%. Тромбоз является второй причиной смерти у онкологических больных. Наличие злокачественной опухоли приводит к высвобождению тканевого тромбопластина и фибринолитических субстанций, а также к патологической экспрессии опухолевых прокоагулянтов, прямо повышающих активность X фактора. Проведение цитостатической, эндокринной терапии зачастую сопровождается развитием геморрагического синдрома и тромботических осложнений. Крайне важным представляется решение проблемы тромботических осложнений у больных, оперированных по поводу злокачественной опухоли. Послеоперационный тромбоз глубоких вен нижних конечностей встречается более чем у 60% онкологических больных, что в 2 раза превышает аналогичный показатель в общей хирургии, причем тромбоз легочной артерии (ТЭЛА) развивается в 3% случаев [1, 2].

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) могут быть эффективной альтернативой пероральным антагонистам витамина К (АВК) при необходимости длительного применения антикоагулянтов (вторичная профилактика, венозный тромбоз – ВТЭ). Использование продленной тромбопрофилактики бемипарином (4 нед) после выписки из стационара позволило сократить частоту ВТЭ при хирургических вмешательствах по поводу онкопатологии – снижение больших на 82%, всех ВТЭ – на 40% [3, 4].

По данным American College of Chest Physicians – ACCP (2008), онкологическим пациентам группы высокого риска, подвергающимся обширным хирургическим вмешательствам и/или имеющим ВТЭ в анамнезе, рекомендуется продленная тромбопрофилактика НМГ до 28 дней после выписки из стационара.

Необходимо отметить, что ВТЭ следует считать скорее хроническим, чем острым заболеванием. Риск рецидива после острого эпизода ВТЭ остается очень высоким в течение 6–12 мес, и даже в течение последующих 5 лет он составляет 25%, 10 лет – 30%. В случае рецидивирующего тромбоза гл-

боких вен (ТГВ) существенно повышается вероятность развития посттромботического синдрома. Смертность при рецидивирующей ВТЭ составляет 4–9% (Z. Tianan и соавт., 2009). Эффективность длительной антикоагулянтной терапии в профилактике рецидивов ВТЭ показана в исследовании S. Schulman и соавторов (1995). Так, в группе, где терапия была продолжена до 12 и до 24 мес, частота рецидивов была в 2 раза ниже, чем в группе 6-месячного курса. Похожие результаты получены и в исследовании G. Agnelli и соавторов (2001), в котором пациенты после первого эпизода идиопатического ТГВ получали антикоагулянты в течение 3 мес или 1 года. Существенная разница в частоте рецидивов между группами сохранялась в течение 2 лет наблюдения. Имеющиеся сегодня данные по вторичной тромбопрофилактике ВТЭ с применением бемипарина показывают, что этот препарат является не менее эффективной альтернативой АВК (V. Kakkar, 2003; R. Lecumberri, 2006; Santamaria et al, 2006).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследованы результаты хирургического лечения в гинекологическом отделении ООКБ 44 больных, перенесших экстирпацию матки, за период с 2010 по 2011 г. Основным критерием включения пациенток в исследование явилось наличие заболевания раком матки T1-2N0M0, планового оперативного вмешательства – экстирпации матки. Критерии исключения: больные с обострением хронических заболеваний, с инфекциями, алкоголизмом, наркоманией и принимающие лекарственные препараты, использование которых могло бы исказить гемокоагуляционные тесты. Все пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от выбора метода продленной тромбопрофилактики (табл. 1). Исследуемые были рандомизированы по возрасту, сопутствующей патологии и тяжести состояния. В I группе (23 пациентки) тромбопрофилактику проводили бемипарином по 3500 МЕ п/к 1 раз в сутки в течение первых 10 дней после операции, затем по 2500 МЕ п/к 1 раз в сутки в течение 28 дней после выписки.

Во II группе (21 пациентка) тромбопрофилактику проводили бемипарином по 3500 МЕ п/к 1 раз в сутки в течение первых 10 дней после операции, затем варфарином по 2,5 мг per os 1 раз в сутки в течение 28 дней после выписки.

Состояние гемостаза до операции, на 1, 3, 5, 7-е сутки после операции, в день выписки (10-е сутки) больной из стационара контролировалось стандартной коагулограммой и инструментальным методом оценки функционального состояния компонентов системы гемостаза и фибринолиза – низкочастотной вибрационной пьезоэлектрической гемокоагулографии (НПКГ) – табл. 2. Портативный анализатор реологических свойств крови АРП-01М «Меднорд» позволяет осуществлять контроль самых незначительных изменений агрегатного состояния крови в процессе ее свертывания, производить вычисления амплитудных и хронометрических

Таблица 1

Распределение больных по группам в зависимости от схем тромбопрофилактики

Группа больных	Количество пациенток	Метод анестезии	Схема тромбопрофилактики в стационаре	Схема амбулаторной тромбопрофилактики
I	23	Продленная эпидуральная анестезия (ропивакаин), катетер устанавливался вечером накануне операции	НМГ бемипарин по 3500 МЕ п/к через 6 ч после окончания операции и далее 1 раз в сутки в течение 7-10 дней	Бемипарин по 2500 МЕ п/к 1 раз в сутки в течение 28 дней
II	21			Варфарин по 2,5 мг per os 1 раз в сутки в течение 28 дней

Таблица 2

Референтные значения показателей НПКГ у здоровых добровольцев

Показатели	Наименование показателя	M	Доверит. инт.
ИКК	Интенсивность контактной фазы коагуляции	54,3	+/- 10,91
КТА	Константа тромбиновой активности	15,22	+/- 3,46
ИКД	Интенсивность коагуляционного драйва	21,15	+/- 3,70
МА	Максимальная плотность сгустка, отн.ед.	525,45	+/- 70,50
T	Время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка, мин	48,50	+/-4,25

Таблица 3

Структура тромбгеморрагических осложнений ($p \geq 0,05$)

Осложнения	В стационаре		После выписки, в течение 1 мес	
	I группа	II группа	I группа	II группа
Массивные кровотечения*	-	-	-	1
Малые кровотечения**	-	-	-	7
ТЭЛА	-	-	-	1
ТГВ	1	-	1	2
Острый инфаркт миокарда	-	-	-	1
ОНМК по ишемическому типу	-	1	-	-
Итого (геморрагических осложнений)	-	-	-	4,76%
Итого (тромботических осложнений)	4,35%	4,76%	4,35%	19,05%

Примечания: * – нуждались в госпитализации; ** – не нуждались в госпитализации.

констант, характеризующих основные этапы гемокоагуляции и фибринолиза, выявлять патологические изменения этих характеристик в целях ранней диагностики различных нарушений функционального состояния системы гемостаза. Состояние гемокоагуляции на 7, 14, 21, 28-е сутки тромбопрофилактики на дому контролировалось НПКГ. Следует отметить, что показатели НПКГ достоверно коррелируют с показателями стандартной коагулограммы [5, 6].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех больных, вошедших в исследование, до операции в системе гемостаза был выявлен сдвиг в сторону гиперкоагуляции и угнетение фибринолиза. Об этом свидетельствовало статистически значимое ($p < 0,05$) отклонение параметров гемовискозиграмм от нормы: интенсивность контактной фазы коагуляции (ИКК) сократилось на 48%; константа тромбиновой активности (КТА) увеличилась на 36%; увеличилась интенсивность коагуляционного драйва (ИКД) на 29%; сократилось время формирования фибрин-тромбоцитарной структуры сгустка (T) на 31,3%. Также резко увеличена максимальная плотность сгустка (МА) – 51%.

В первые послеоперационные сутки у больных обеих групп наблюдались существенные сдвиги в системе РАСК. Отмечалось достоверное увеличение, по сравнению с дооперационными показателями, таких хронометрических пара-

метров, как ИКК, T, а также достоверно снизились КТА, ИКД и МА. Это подтверждает эффективность антикоагулянтной терапии бемипарином на фоне умеренной гиперкоагуляции.

К 5-м послеоперационным суткам наблюдали нормокоагуляцию: нормализацию ИКК, КТА, ИКД, МА, T в обеих группах.

Через 7 дней после выписки отмечены достоверные различия в состоянии системы РАСК в исследуемых группах.

В I группе состояние гемокоагуляции достоверно не отличалось от такового на 5–7-е сутки после операции – нормокоагуляция.

Во II группе (контрольной) по сравнению с состоянием на 5–7-е сутки после операции отмечалось увеличение ИКК, T на 18% и 11,5% соответственно. Сократились такие показатели, как КТА – на 15%, ИКД – на 21% и МА – на 35%. Данные изменения трактовались как умеренная гипокоагуляция.

Сходные результаты были выявлены на 14, 21 и 28-е сутки терапии на дому. Мы рассматриваем такую разницу в эффектах клинически эквивалентных дозировок варфарина и бемипарина различием в их фармакокинетике: благодаря длительному действию (48–72 ч) и кумулятивному эффекту варфарин поддерживает систему РАСК в состоянии перманентной умеренной гипокоагуляции; бемипарин же на 10-й, а тем более на 24-й час от введения уже не имеет гипокоагуляционных (и зачастую геморрагических) свойств и только осуществляет тромбопрофилактику на фоне нормокоагуляции.

Структура тромбогеморрагических осложнений в группах подтверждает преимущество использования схемы коррекции состояния тромбоопасности у больных после экстирпации матки в виде пролонгированного введения бемипарина на протяжении 28 дней после выписки из стационара (табл. 3).

На стационарном этапе лечения в обеих группах наблюдалось по 1 случаю тромботических осложнений (4,35% и 4,76% для I и II групп соответственно). Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности профилактики бемипарином в указанных выше дозировках и не противостоят литературным данным. Отсутствие кровотечений в ранний послеоперационный период мы связываем с достаточным хирургическим гемостазом в ране.

Пролонгированное использование (в течение 28 дней после выписки из стационара) бемипарина коррелировало с уменьшением количества тромбогеморрагических осложнений: в группе пациентов, получавших бемипарин, не наблюдалось массивных кровотечений, ТЭЛА, практически отсутствовал ТГВ (1 случай), также не выявлено случаев ОНМК по ишемическому типу и ОИМ. В группе, получавшей варфарин после выписки из стационара, наблюдались следующие геморрагические осложнения: 1 случай массивного кровотечения, потребовавший хирургического вмешательства, 7 случаев т.н. малой кровоточивости, включившей в себя носовые кровотечения и экхимозы (этот вид геморрагических осложнений не был включен в общую частоту встречаемости во II группе в силу низкой клинической значимости). Из тромботических осложнений после выписки из стационара у больных, принимавших варфарин, отмечено 2 случая ТГВ и 1 – ОИМ. Таким образом, на фоне антикоагулянтной терапии «на дому» в течение 28 дней со дня выписки из стационара в I группе не наблюдалось геморрагий и тромбозы составили 4,35%, во II группе эти показатели составили 4,76% и 19,05% соответственно.

Данные результаты иллюстрируют разницу в механизмах действия прямых и непрямых антикоагулянтов. Бемипарин обеспечивает достаточную тромбопрофилактику, при клинически невыраженном геморрагическом эффекте обладает более управляемым относительно варфарина действием. Варфарин, имея высокую продолжительность действия и кумулятивный эффект, может иметь побочное действие и осложнения в поздний послеоперационный период в виде массивных и малых кровотечений. Важно, что варфарин угнетает не только синтез витамин К-зависимых факторов коагуляции, но и блокирует выработку печенью витамин К-зависимых эндогенных антикоагулянтов – протенинов С и S, что в конечном счете может привести к тромботическим осложнениям у больных, получающих терапию этим препаратом. Тем не менее использование варфарина является и остается, по нашему мнению, актуальным для длительной тромбопрофилактики.

ВЫВОДЫ

1. Использование низкочастотной пьезоэлектрической гемовискозиметрии позволяет оперативно, достоверно оценить кинетику тромбообразования от начальной вязкости до образования сгустка и его фибринолиза, выявить гемокоагуляционные расстройства у пациенток с раком тела матки до, во время и после проведения оперативного вмешательства на протяжении длительного периода, что позволяет своевременно проводить тромбопрофилактику.

2. Бемипарин в дозе 3500 МЕ 1 раз в сутки по приведенной выше схеме является эффективным и безопасным методом коррекции нарушений в системе гемостаза, тромбоэмболических осложнений у больных с раком тела матки на этапах хирургического лечения.

3. Бемипарин в дозе 2500 МЕ 1 раз в сутки в течение 28 дней после выписки пациенток из стационара является эффективным и безопасным методом коррекции нарушений в системе гемостаза, тромбоэмболических осложнений у больных, перенесших экстирпацию матки.

4. Предложенная схема длительной тромбопрофилактики бемипарином имеет доказанное преимущество над тромбопрофилактикой варфарином в плане эффективности и безопасности, позволяет добиться нивелирования разного рода геморрагических осложнений и более чем в 3 раза сократить количество тромботических осложнений в течение 28 дней с момента выписки пациентки из стационара после экстирпации матки.

Діагностика, прогнозування і комплексна корекція порушень у системі регуляції агрегатного стану крові (РАСК) у хворих, які перенесли екстирпацію матки В.М. Запорожан, О.О. Тарабрин, С.Р. Галич, С.О. Тарасенко, О.В. Туренко, С.С. Щербаков, Д.Г. Гавриченко, К.П. Головатюк

У роботі представлені результати дослідження порушень у системі РАСК у 44 хворих, що перенесли екстирпацію матки. Дослідження проводилися у двох групах, які відрізнялися за методом пролонгованої тромбопрофілактики. З'ясовано, що беміпарин в дозі 2500 МО 1 раз на добу протягом 28 днів після виписки пацієнток зі стаціонару є більш ефективним і безпечним методом корекції порушень у системі РАСК, ніж антагоністи вітаміну К.
Ключові слова: екстирпація матки, система РАСК, тромбопрофілактика.

Diagnosis, prognosis and correction of the complex in the system regulation of blood aggregation state (RBAS) in patients undergoing hysterectomy V.N. Zaporozhan, O.A. Tarabrin, S.P. Galich, S.A. Tarasenko, A.V. Turenko, S.S. Shcherbakov, D.G. Gavrychenko, E.P. Golovatyuk

This paper presents the findings of violations in the system RBAS in 44 patients undergoing hysterectomy. The studies were conducted in two groups, which differed according to the method of prolonged thromboprophylaxis. Found that a dosage of 2500 bemiparin 1 time per day within 28 days after discharge patients from hospital is more safe and effective method for correcting irregularities in the system RBAS, than vitamin K antagonists.

Key words: hysterectomy, the system RBAS, thromboprophylaxis

ЛИТЕРАТУРА

1. Запорожан В.Н., Тарабрин О.А., Запороженко Б.С. и соавт. Состояние системы гемостаза у больных раком желудка и толстой кишки // Біль, знебілювання і інтенсивна терапія. – 2005. – № 3. – С. 67–69.
2. Тарабрин О.А., Тютрин И.И., Туренко А.В. и др. Сочетание продленной эпидуральной анестезии с бемипарином как вариант комплексной коррекции состояния тромбоопасности у больных с экстирпацией матки // Украинский журнал экстремальной медицины имени Г.О.Можаява. – 2010. – Т. 11, № 4. – С. 130–134.
3. Kakkar V.V. Extended prophylaxis with Bemiparin for prevention of late venous thromboembolism after abdominal or pelvic surgery for cancer // Journal of Thrombosis and Haemostasis. – 2010. – V. 8, I. 6. – P. 1223–1229.
4. Monreal Bosch M., Vignoli A., Lecumberri Villamediana R., Prandoni P. Bemiparin in Oncology // Drugs. – 2010. – Vol. 70, Suppl. 2A – P. 35–42.
5. Удуг В.В. Протокол № 7 медицинских испытаний опытного образца Аппаратно-программного комплекса для клинико-диагностических исследований реологических свойств крови АРП-01М «Меднорд» // Лаборатория «Физиологии, молекулярной и клинической фармакологии» НИИ Фармакологии СО РАМН. – 2010.
6. Шилаков В.Е., Шписман М.И. Протокол №6/10 о проведении медицинских испытаний Аппаратно-программного комплекса АРП-01М «Меднорд» // Кафедра анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии, кафедра анестезиологии и реаниматологии ФПК и ППС СибГМУ. – 2010.

Неспецифический цервицит у женщин раннего репродуктивного возраста

А. М. Алешина

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П. Л. Шупика
Киевская городская студенческая поликлиника

Осмотрено 659 студенток КПИ в 2009 г. и 1324 – в 2010 г. Выявлены больные цервицитом, проведены анализ сопутствующей ему заболеваемости и лечение неспецифического цервицита. Определены современные оптимальные методы лечения цервицита у нерожавших женщин 16–22 лет. **Ключевые слова:** неспецифический цервицит, бактериоскопия, цитология, кольпоскопия, возраст, интерферон, ультразвуковая терапия (УЗ-терапия), пробиотик, Лекран™, Биокан Фемид.

Воспалительные процессы шейки матки составляют значительную долю воспалительных заболеваний женской половой сферы и диагностируются у 70% женщин, обращающихся в поликлинические отделения (в основном у женщин репродуктивного возраста) [2, 3, 9, 10]. По локализации цервицит делится на экзоцервицит (инфекционно-воспалительное заболевание влагалищной части шейки матки) и эндоцервицит (инфекционно-воспалительное заболевание слизистой оболочки цервикального канала шейки матки). Этиологически различают инфекционный цервицит (специфический, неспецифический, атрофический; бактериальный, вирусный, но чаще смешанный) и неинфекционный [5, 7]; клинически – очаговый и диффузный; острый, хронический (чаще) и подострый (выделяют некоторые авторы) [2, 3]. Симптоматика их даже в острой стадии бывает слабо выраженной, а в большинстве случаев течение инфекции бессимптомное [5, 8]. Клинические признаки цервицита наблюдаются у трети «здоровых» женщин. Хронический цервицит нередко играет важную роль в генезе рака шейки матки, частота которого составляет 15,2 на 100 тыс. женского населения (Минздрав РФ, 2002) и на протяжении последних десятилетий меняется незначительно [4, 5, 8]. Тревожит возрастание случаев рака шейки матки в молодом возрасте (до 24 лет – 2,9 случая на 100 тыс. женщин), причем в 25% случаев – в запущенной форме [11]. Согласно данным Всемирного института рака, в течение последних 20 лет заболеваемость раком шейки матки у женщин фертильного возраста, в том числе у бере-

менных, возросла вдвое. Этот показатель в разных странах составляет 0,45–3,1%, а стандартизированный показатель заболеваемости колеблется в пределах 0,3–6,3 на 100 тыс. населения. В Киеве заболеваемость раком шейки матки на 2008 г. составляла 17,1 на 100 тыс. женского населения [12].

Длительность течения связана с проникновением микробов-возбудителей в ветвящиеся железы (крипты) слизистой оболочки, где они менее доступны для действия местных лечебных процедур, повреждением эпителия парабазальных и базальных слоев; имеет значение реинфекция, а также одновременное наличие других заболеваний половых органов, ослабляющих защитные силы организма [7]. В динамике воспаления возникают взаимосвязанные нарушения местного иммунитета, кровоснабжения подлежащей стромы и процессов метаплазии эпителия шейки матки; повышается риск развития восходящей инфекции, способствующей рецидивирующему течению процесса, т.е. хронизации [1, 4, 5, 7]. Лечение хронических воспалительных процессов нижних отделов гениталий нередко малоэффективно в связи с тем, что этиология их различна и однозначно выявить причину удается не всегда, при этом роль вирусов может оставаться завуалированной [4, 5, 7, 9, 10].

Цель исследования – проанализировать заболеваемость цервицитом у студенток КПИ (г. Киев), определить современный оптимальный метод лечения неспецифического цервицита у нерожавших женщин 16–22 лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На плановых медицинских осмотрах I и III курсов КПИ осмотрено 659 студенток в 2009 г. и 1324 студентки – в 2010 г. В 2010 г. выявлено 990 случаев гинекологической патологии (74,8% от всех осматриваемых на медосмотрах), из них 115 случаев цервицита (11,6% от выявленной патологии) – рис. 1.

В 2009 г. выявлено 338 случаев гинекологической патологии (51,3% от всех осматриваемых на медосмотрах), из них 39 случаев цервицита (11,5% от выявленной патологии) – рис. 2.

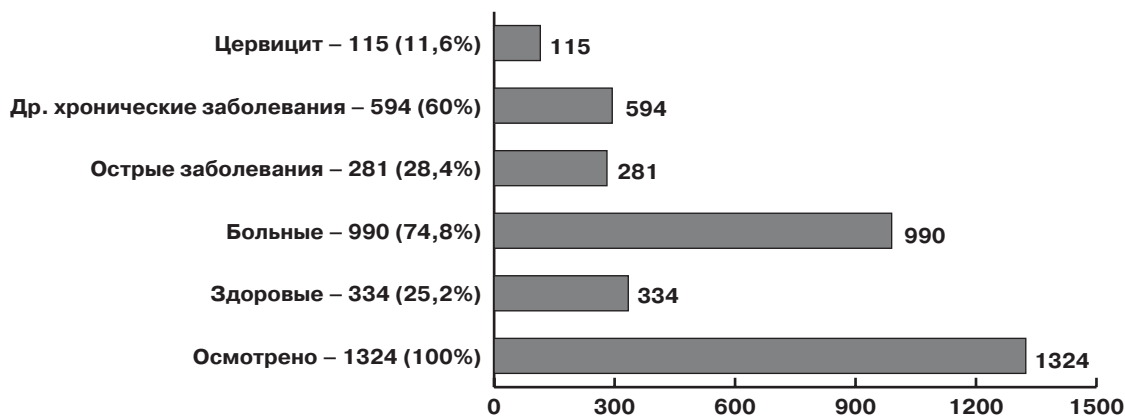


Рис. 1. Структура заболеваемости студенток I и III курсов КПИ, выявленная на плановых медицинских осмотрах в 2010 г.

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

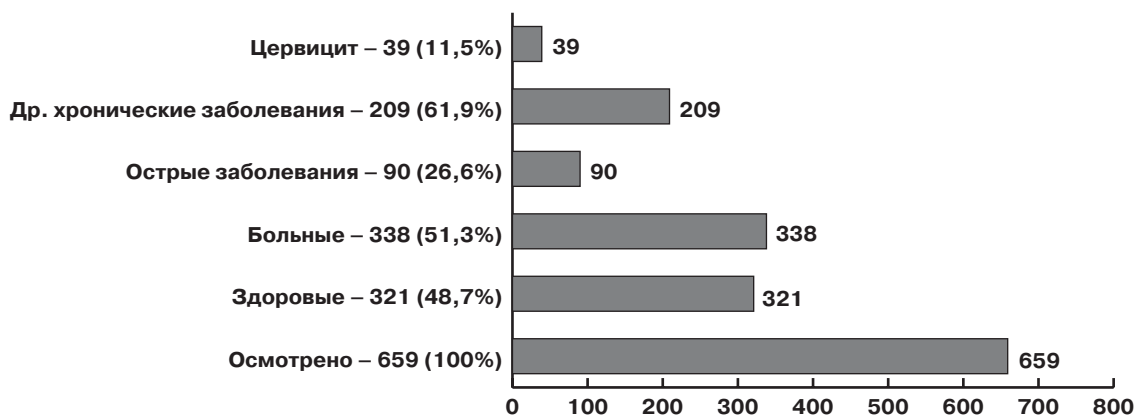


Рис. 2. Структура заболеваемости студенток I и III курсов КПИ, выявленная на плановых медицинских осмотрах в 2009 г.

Таким образом, можно заметить, что цервицит в структуре заболеваемости студенток стабильно занимает одно из ведущих мест, колеблясь в пределах 11,5–11,6% от всей гинекологической патологии и составляет 8,7% от всех студенток, прошедших медосмотр в 2010 г., и 6% – в 2009 г.

У всех пациенток был собран анамнез жизни, болезни; проведен клинический осмотр; кольпоскопия (простая, расширенная, проба Шиллера); бактериоскопия и бакпосев с определением чувствительности к антибактериальным препаратам отделяемого влагалища, шейки матки, уретры; цитологическое исследование мазков; ПЦР-диагностика для выявления возбудителя инфекции; реакция Вассермана; общий анализ крови, мочи. Из 115 студенток, больных цервицитом, 18 – подростки (15,65%); цервицит без сопутствующей патологии выявлен у 17 пациенток (14,78%)/0 подростков; цервицит с псевдоэрозией шейки матки (проявляющей эктопией цилиндрического эпителия, незавершенной доброкачественной зоной трансформации) – у 67 (58,26%)/10 подростков; цервицит + псевдоэрозия шейки матки + дисменорея – у 14 (12,17%)/4 подростков; цервицит + псевдоэрозия шейки матки + НМЦ – у 10 (8,7%)/3 подростков; цервицит + дисменорея – у 4 (3,48%)/1 подростка; цервицит + псевдоэрозия шейки матки + мастопатия + дисплазия – у 3 (2,61%)/0 подростков. В результате проведенного обследования исключено 35 пациенток (21 – микoureapлазмоз, 5 – гарднереллез, 3 – хламидиоз, 2 – ВПЧ, 3 – трихомониаз, 1 – кандидоз). Следовательно, оставлено 80 пациенток с неспецифическим цервицитом. Контрольную группу составили 30 соматически здоровых студенток.

Больные были разделены на 2 группы по 40 человек. I группа получала традиционную терапию (включая антибактериальную согласно чувствительности к антибиотикам, пробиотик); II группа – антибактериальную, УЗ-терапию на надлобковую зону (10 процедур), интерферон и пробиотики: Лекран™ (препарат, содержащий живые бактерии *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus thermophilus* не менее 1,5 млрд. (10^9 КОЕ/г), экстракт клюквы 100 мг и витамин С 60 мг в 1 капсуле) по 2 капс. 2 раза в сутки во время или после еды в течение 2 недель и Биокап Феми (препарат, содержащий *Bifidobacterium bifidum*, *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus salvarius casel*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus* не менее 10^7 КОЕ/г, лактоферрин в 1 капсуле) по 2 капсулы интравагинально на ночь в течение 5 дней.

Препарат Лекран™, изготовленный OLIGOCAPS DEVELOPPEMENT Ltd., France, содержит комбинации живых пробиотических бактерий, биологически активных веществ растительного происхождения и витамина С для комплексного лечения инфекций мочевыводящих путей. Это

единственный зарегистрированный в Украине пробиотик, который не только восстанавливает микрофлору кишечника, но и обладает дополнительным уроантисептическим эффектом, усиливает антисептический эффект антимикробных средств и действие антибактериальных препаратов. Клюква, входящая в состав Лекрана™, по содержанию биологически активных веществ и минеральных солей одна из самых полезных дикорастущих ягод. Ягоды оказывают антибактериальное, противовоспалительное, общеукрепляющее и ранозаживляющее действие (за счет урсоловой и олеаноловой кислот в составе плодов и листьев клюквы); повышают эластичность и прочность стенок кровеносных капилляров, а также способствует усвоению витамина С в организме (благодаря высокому содержанию флавоноидов); улучшают аппетит, усвояемость пищи и деятельность кишечника. Ягоды клюквы содержат пектиновые, дубильные, красящие вещества. В листьях найдены тритерпеноиды и флавоноиды (кверцетин, мерцетин, гиперин). Большой спектр биологически активных веществ в клюкве предполагает использование вытяжек из клюквы при многих заболеваниях. Ягоды усиливают действие антибиотиков и других лекарств при циститах, нефритах, гинекологических воспалительных заболеваниях, предохраняют от образования камней в почках. Витамин С, входящий в состав Лекрана™, участвует в регуляции окислительно-восстановительных процессов (антиоксидант), регулирует иммунологические реакции (активирует синтез антител, С3-компонента комплемента, интерферона), углеводного обмена, свертываемости крови (антиагрегант); способствует фагоцитозу, повышает сопротивляемость организма к инфекциям; уменьшает сосудистую проницаемость (угнетает гиалуронидазу), снижает потребность в витаминах В1, В2, А, Е, фолиевой и пантотеновой кислоте. Участвует в метаболизме фенилаланина, тирозина, фолиевой кислоты, норэпинефрина, гистамина, Fe, утилизации углеводов, синтезе липидов, протеинов, карнитина, гидроксировании серотонина, усиливает абсорбцию негеминового Fe. Регулирует транспорт H^+ во многих биохимических реакциях, улучшает использование глюкозы в цикле трикарбоновых кислот, участвует в образовании тетрагидрофолиевой кислоты и регенерации тканей, синтезе стероидных гормонов, коллагена, проколлагена. Активирует протеолитические ферменты, участвует в обмене ароматических аминокислот, пигментов и холестерина, способствует накоплению в печени гликогена. За счет активации дыхательных ферментов в печени усиливает её детоксикационную и белковообразовательную функции, повышает синтез протромбина. Улучшает желчеотделение, восстанавливает внешнесекреторную функцию поджелудочной железы и инкреторную – щитовидной.

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

Результаты обследования до начала лечения, через 10–14 дней, 3 и 6 мес после окончания лечения

	Диагностические критерии	Жалобы на бели, зуд, боль		Результаты бактериоскопии				Результаты цитологии				Кольпоскопические признаки цервицита	
				I-II степень чистоты влаг.		III-IV степень чистоты влаг.		I тип		II тип			
				Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%		
До лечения	I	18	45	0	0	40	100	0	0	40	100	40	100
	II	19	47,5	0	0	40	100	0	0	40	100	40	100
Через 10-14 дней	I	1	2,5	34	85	6	15	37	92,5	3	7,5	5	12,5
	II	1	2,5	35	87,5	5	12,5	38	95	2	5	4	10
Через 3 мес	I	1	2,5	30	75	10	25	34	85	6	15	3	7,5
	II	0	0	39	97,5	1	2,5	39	97,5	1	2,5	0	0
Через 6 мес	I	5	12,5	28	70	12	30	30	75	10	25	11	27,5
	II	1	2,5	39	97,5	1	2,5	39	97,5	1	2,5	1	2,5

Препарат Биокап Феми, производства Winclove Bio Industries BV (Нидерланды), содержит уникальную комбинацию живых пробиотических бактерий для профилактики и местного лечения вагинального дисбиоза. 5 селективных штаммов лактобактерий подавляют рост и размножение патогенных и условно-патогенных микроорганизмов (за счет продукции молочной кислоты и пероксида водорода), *Bifidobacterium bifidum* препятствует адгезии патогенных микроорганизмов к эпителиальным клеткам влагалища, Лактоферрин, входящий в состав препарата, разрушает клеточную мембрану *Candida*, препятствует внедрению возбудителя в эпителий влагалища, предупреждает развитие резистентности к флуконазолу.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст осмотренных пациенток 16–22 года. По данным анамнеза: продолжительность заболевания в обеих группах составила 3–12 мес. Большинство пациенток предъявляли жалобы на незначительные зуд, жжение при акте мочеиспускания, обильные и умеренные слизисто-гнойные выделения из половых путей с неприятным запахом, цветом, чувством дискомфорта при мочеиспускании, половом контакте. При осмотре шейки матки при помощи зеркал и кольпоскопии определяются признаки цервицита: гиперемия, отечность слизистой оболочки вокруг наружного отверстия цервикального канала, обильные слизисто-гнойные или гнойные выделения, эрозии, наличие сосудистых петель, кровочеточность, наличие расплывчатых нечетких точек, красноватых пятен, образованных в результате расширения капилляров, которые после проведения пробы с раствором уксусной кислоты становятся беловатыми. Проба Шиллера: поверхность слизистой оболочки окрашивается неравномерно, пестро, с характерной крапчатостью йод-позитивных и йод-негативных участков, с расплывчатыми границами на экзоцервиксе, легкая травматичность канала при контакте с инструментом). Цитология – II тип, III – IV степени чистоты влагалища (лейкоцитов более 60 в поле зрения). На этапе отбора групп не была выявлена никакая-либо специфическая патология, а при посевах обнаружена обычная условно-патогенная флора – стафилококки, стрептококки, др. В общем анализе крови, мочи значительных отклонений от нормы не выявлено. Обследование проводилось до начала лечения, через 10–14 дней, 3, 6, 9 и 12 мес от конца антибиотикотерапии.

Субъективные ощущения (зуд, жжение) в области гениталий исчезли у большинства пациенток I группы в среднем

на 4–5-е сутки лечения, на 2-е–3-и сутки – у пациенток II группы. Через 10–14 дней от окончания лечения излеченными были 34 (85%) и 35 (87,5%) пациенток I и II группы соответственно, т.е. у них исчезли клинические симптомы заболевания, отсутствовали местные изменения наружных и внутренних половых органов, элиминировали возбудители. А у 6 студенток I группы и 5 – II количество лейкоцитов в мазке составляло 15–25 в поле зрения. К концу курса лечения по 1 пациентке из каждой группы предъявляли жалобы на бели из половых путей, что соответствовало 2,5% от каждой из групп.

Через 3 мес после окончания лечения излеченными были 30 (75%) и 39 (97,5%) пациенток I и II групп соответственно. Признаки эпителизации слизистой оболочки шейки матки кольпоскопически были выявлены у 4 пациенток (1,33% от всех эрозий, выявленных в I группе) и у 6 (20%) – соответственно.

По истечении 6 мес практически здоровыми оставались 28 (70%) и 39 (97,5%) пациенток соответственно. У 12 пациенток из I группы, а также у 1 из II группы наблюдался цервицит и псевдоэрозия шейки матки, а у 2 еще и НМЦ. Им повторили описанные выше исследования и перевели на терапию, применяемую во II группе, с коррекцией гормонального баланса. Через 6, 9 и 12 мес во II группе повторялись стабильные результаты, а в I – из 28 здоровых к 6-му месяцу 11 имели рецидивы, что свидетельствует о длительном опосредованном эффекте от предложенного метода. По истечении 12 мес у 1 пациентки из II группы признаки цервицита сохранялись, произведено хирургическое лечение шейки матки. Наблюдение за пациентами продолжается (таблица).

ВЫВОДЫ

В результате проведенного планового медицинского осмотра 659 студенток КПИ в 2009 г. и 1324 – в 2010 г. выявлено 115 студенток 16–22 лет с цервицитом. Убедились, что цервицит занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости студенток (11,5% от общего числа больных). В связи с чем необходимо проведение санитарно-просветительной работы среди населения, особенно молодежи.

Проанализировав полученные результаты лечения, можно сделать вывод, что терапия неспецифического цервицита должна быть этиотропной, патогенетической, продолжительной. Анализ эффективности применяемых методов терапии по данным клинического обследования, бактериоскопии, цитологии, кольпоскопии продемонстрировал, что оба они достаточно успешно снимают симптомы

воспаления, но более стойкий положительный эффект дает разработанная комплексная методика, которая не вызывает побочных явлений, хорошо переносится, является доступной, эффективной и может применяться амбулаторно. Таким образом, включение УЗ-терапии, интерферона и пробиотиков Лекран™ (для системного применения) и Биокап Феми (для местного лечения) в курс лечения больных с хроническим неспецифическим цервицитом можно считать обоснованным и перспективным.

Данные методы лечения могут применяться для пациенток репродуктивного возраста. Адекватное лечение цервицита обеспечивает не только сохранение качества жизни женщины, но и является профилактикой нарушений ее репродуктивного здоровья и психосоматического состояния.

Неспецифічний цервіцит у жінок раннього репродуктивного віку
Г.М. Альошина

Оглянуто 659 студенток КПІ у 2009 р. та 1324 – у 2010 р. Виявлені хворі на цервіцит, проведено аналіз супутньої до нього захворюваності і лікування неспецифічного цервіциту. З'ясовано сучасні оптимальні методи лікування цервіциту в жінок 16–22 років, що не народжували.

Ключові слова: неспецифічний цервіцит, бактеріоскопія, цитологія, кольпоскопія, вік, інтерферон, ультразвукова терапія (УЗ-терапія), пробіотик, Лекран, Біокап Феми.

The non-specific cervicitis of the women early reproductive age
G.M. Alyoshina

As a result of examination of 659 students of KPI during year 2009 and 1324 – during year 2010 cases of non-specific cervicitis are

revealed as well as sickness rate and medical treatment of it are analysed. Also modern optimum methods of non-specific cervicitis medical treatment for nullipara aged of 16–22 are determined.

Key words: non-specific cervicitis, bacterioscopy, cytology, colposcopy, an age, interferon, ultrasonic therapy (US-therapy), probiotik, Lekran, Biocap Femi.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коротич С.Е. Иммуные и микробиологические аспекты заболеваний шейки матки // *Жіночий лікар*. – 2008. – № 4. – С. 28.
2. Паяниди Ю.Г. Рак и предрак шейки матки. <http://www.cironline.ru/articles/oncol/74/>
3. Амбулаторно-поликлиническая помощь в гинекологии / Под ред. Бенюка В.А. Справочник врача «Гинеколог» – 2-е изд., дополн. – К.: Издательский дом «Здоровье Украины», 2010. – 462 с.
4. Схемы лечения. Акушерство и гинекология / Под ред. Кулакова В.И., Серова В.Н. – М.: Литтерра, 2007. – 400 с. – (Серия «Схемы лечения»).
5. Прилепская В.Н., Роговская С.И. Возможности Изопринозина в лечении хронических цервицитов и вагинитов. РМЖ. Независимое издание для практикующих врачей. – 2008. – № 1. http://www.rmj.ru/articles_5765.htm
6. Руководство CDC по лечению инфекций, передающихся половым путем (2006 год). Заболевания, проявляющиеся уретритом или цервицитом. <http://behealthy.org.ua/99-0004/99-0004-02-uretrit-cervicit.shtml>
7. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. – М.: Медицинское информационное агенство, 1997. – 592 с.
8. Твердикова М.А., Тютюнник В.Л. Основные принципы терапии инфекций, передаваемых половым путем // РМЖ. Независимое издание для практикующих врачей. – 2005. – № 7 http://www.rmj.ru/articles_3694.htm
9. Arthur T Ollendorf MD. Cervicitis. Nov 4, 2010. <http://emedicine.medscape.com/article/253402-overview>
10. Lusk M.J., Konecny P. Cervicitis: a review//*Curr Opin Infect Dis*. – 2008. – Vol. 21 (1). – P. 49–55.
11. Грищенко О.В., Сторчак А.В., Останина В.И. Пути стимуляции процесса репарации после удаления фоновых процессов эктоцервикса. Здоровье женщины. – 2006. – № 4 (28).
12. Коханевич С.В., Суханова А.А. Алгоритм лікування вагітних з патологією шийки матки // *Жіночий лікар*. – 2010. – № 6 (32). – С. 16–18.

Le Cran™

СЕЛЕКТИВНЫЙ ПРОБИОТИК С УРОАНТИСЕПТИЧЕСКИМИ СВОЙСТВАМИ

с экстрактом клюквы



- **ВОССТАНАВЛИВАЕТ МИКРОФЛОРУ КИШЕЧНИКА**
- **ОКАЗЫВАЕТ УРОАНТИСЕПТИЧЕСКИЙ ЭФФЕКТ**
- **УСИЛИВАЕТ ДЕЙСТВИЕ АНТИМИКРОБНЫХ СРЕДСТВ**



Сучасні діагностичні маркери оцінки дистресу плода у вагітних з тазовим передлежанням та ефективність їх корекції препаратом метаболічної дії

Н.А. Гайструк, А.В. Мельник, В.В. Кливак

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

У роботі досліджено показники фетоплацентарної гемодинаміки, внутрішньоутробного стану плода та оцінено активність процесів пероксидації ліпідів і білків, рівень вазоактивних молекул в організмі вагітних з тазовим передлежанням плода (ТПП) та плацентарною недостатністю (ПН). Установлено, що за умов ТПП та ПН виникають ознаки дистресу плода й розвивається дефіцит вазодилаторів гідрогену сульфідів та оксиду азоту в сироватці крові. Призначення Актосегіну даній групі вагітних значною мірою покращує функціональний стан плода та практично відновлює продукцію вказаних вазоактивних речовин.

Ключові слова: Актосегін, тазове передлежання плода, оксид азоту, гідроген сульфідів.

Тазове передлежання плода є досить актуальною проблемою акушерства, що зумовлено значною поширеністю та високою частотою розвитку перинатальної захворюваності та смертності [5, 10]. Вагітність за тазового передлежання часто ускладнюється формуванням дистресу плода [3]. Проте на сьогодні залишаються невідомими як причини виникнення, так і фактори ризику, які сприяють розвитку порушень стану плода за тазового передлежання, що, ймовірно, пов'язано з недостатньою вивченістю механізмів, інтегрованих у формування цього патологічного стану.

За даними літератури, патогенез дистресу плода асоціюється з активацією процесів окисної модифікації білків і ліпідів, порушенням балансу в системі вазоконстриктори–вазодилатори та іншими метаболічними розладами у фетоплацентарній системі [3]. Проте залишається невивченим, якою мірою розлади цих процесів інтегровані у формування дистресу плода за тазового передлежання. Усе це гальмує розробку ефективних заходів профілактики, ранньої діагностики, прогнозування та лікування дистресу плода.

Метою нашої роботи було визначити внутрішньоутробний стан плода, показники матково-плацентарно-плодового кровообігу, дослідити вміст монооксиду нітрогену та гідрогену сульфідів в організмі вагітних за тазового передлежання плода та його поєднання з плацентарною недостатністю й оцінити ефективність застосування Актосегіну за цих патологічних станів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження включено 60 вагітних, які були розподілені на 3 групи: I група (контроль) – 15 жінок з головним передлежанням плода та фізіологічним перебігом вагітності, II група – 15 вагітних з тазовим передлежанням плода (ТПП) без плацентарної недостатності; III група – 30 вагітних з тазовим передлежанням плода та плацентарною недостатністю (ПН). На 30-му тижні вагітності жінки III групи були поділені на дві підгрупи: перша отримувала традиційну терапію, а в комплексне лікування вагітних другої підгрупи був включений Актосегін – по 5 мл (200 мг) в/в на

ізотонічному розчині, 7 днів, а потім по 1 таблетці (200 мг) 3 рази на добу. Актосегін активізує аеробний енергообмін клітин, стимулює потрапляння та утилізацію кисню, прискорює метаболізм АТФ, що особливо важливо за умов плацентарної недостатності. Крім того, Актосегін покращує мікроциркуляцію та метаболічні процеси в плаценті.

Оцінку біофізичного профілю плода проводили за методикою А.М. Vintzileos у модифікації Л.Г. Сичинави і О.І. Шраер. Кардіотокографічну оцінку стану плода виконували у всіх жінок, починаючи з 32-го тижня вагітності, за допомогою приладу «Sonicaid» за загальноприйнятою методикою з комп'ютерною обробкою отриманих даних та наступною оцінкою стану плода за шкалою Фішера. Допплерометрію матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровообігу проводили на 25–26-му тижні вагітності з використанням приладу «Радмир».

Для біохімічних досліджень використовували сироватку крові вагітних усіх груп. Забір крові здійснювався в стандартних умовах – з 8 до 9-ї години ранку, натще, після нічного голодування, з ліктьової вени за допомогою вакутейнерів у пробірці Vacuette (Greiner Bio-One, Австрія) без антикоагулянтів. Сироватку крові отримували одразу після її взяття шляхом центрифугування крові при 1500 об/хв протягом 20 хв і одразу використовували для аналізу.

Рівень H_2S у сироватці крові визначали спектрофотометричним методом за реакцією з пара-фенілендіаміном [9]. Аргінін у сироватці крові визначали за реакцією Сакагучі, яка включає утворення забарвленого комплексу аргініну з альфа-нафтолом у присутності гіпоброміду в лужному середовищі [1]. Суму нітритів та нітратів у плазмі крові визначали за реакцією з реактивом Грісса після відновлення нітратів зависсю цинкового порошку в розчині аміаку [6]. Рівень S-нітрозотіолів визначали в безбілкових аліквотах плазми за природним нітрит-іонів після гідролізу S-N-зв'язків ацетатом ртуті [8].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за загальноприйнятими методами варіаційної статистики з визначенням середньої арифметичної та середньої помилки середньої ($M \pm m$). Вірогідність результатів оцінювали за допомогою критерію Стьюдента, при цьому вірогідними вважали розбіжності при $p < 0,05$. Взаємозв'язок ознак визначали за допомогою обчислення коефіцієнта кореляції Пірсона (r) [4]. Розрахунки проводили на персональному комп'ютері в пакеті «STATISTIKA 5,5».

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Допплерометричні дослідження показали, що у вагітних з ТПП та особливо в разі його поєднання з ПН виникають значні порушення кровотоку у фетоплацентарній системі (табл. 1). Так, за ТПП реєструється лише тенденція до підвищення індексів резистентності в артеріях пуповини, тоді як за

Таблиця 1

Допплерометричні показники кровотоку в матковій артерії та артеріях пуповини вагітних усіх груп (M±m)

Показники		Контрольна група	Вагітні з ТПП без ПН	Вагітні з ТПП та ПН
Систолю-діастолічне співвідношення	Маткова артерія	1,8±0,02	1,9±0,04	2,44±0,03**
	Артерія пуповини	3,18±0,06	3,28±0,03	3,53±0,02**
Індекс резистентності	Маткова артерія	0,64±0,01	0,77±0,02*	0,86±0,02**
	Артерія пуповини	0,63±0,01	0,65±0,01	0,75±0,01**
Ппульсаційний індекс	Маткова артерія	0,78±0,01	0,84±0,02*	1,28±0,01**
	Артерія пуповини	0,82±0,03	0,89±0,04	1,26±0,05**

Примітки: * – p<0,05 відносно контрольної групи; ** – p<0,05 відносно групи вагітних з ТПП без ПН.

Таблиця 2

Рівень гідрогену сульфід, L-аргініну та метаболітів оксиду азоту в сироватці крові вагітних усіх груп (M±m)

Показники	Контрольна група	Вагітні з ТПП без ПН	Вагітні з ТПП та ПН
Гідрогену сульфід, кмоль/л	89,5±2,16	81,7±4,3	75,6±2,26*
L-аргінін, мкмоль/л	75,2±2,99	70,4±3,01	64,8±3,17*
S-нітрозотіоли, мкмоль/л	2,15±0,07	1,82±0,05*	1,56±0,06**
Нітрити та нітрати, кмоль/л	40,3±3,72	36,6±3,48	30,2±1,44*

Примітки: * – p<0,05 відносно контрольної групи; ** – p<0,05 відносно групи вагітних з ТПП без ПН.

Таблиця 3

Кореляційні зв'язки між показниками доплерометрії, кардіотокографії, біофізичного профілю плода та біохімічними показниками в сироватці крові вагітних з тазовим передлежанням плода (n=45)

Біохімічні показники сироватки крові	Середній бал за шкалою Fisher	Середній бал за шкалою Vintzileos	Індекс резистентності маткової артерії	Індекс резистентності артерії пуповини
Сума нітритів та нітратів	+0,36*	+0,39*	-0,51*	-0,52*
Нітрозотіоли	+0,55*	+0,47*	-0,53*	-0,58*
Гідрогену сульфід	+0,33*	+0,32*	-0,49	-0,54*

Примітка: * – достовірність кореляційного зв'язку (p<0,05).

умов приєднання ПН зміни цих показників сягали достовірних меж. Натомість, індекси резистентності маткової артерії вже при ТПП були вірогідно вищими порівняно з контрольною групою, а розвиток ПН ще більше поглиблював їх.

На наступному етапі нами проведено кардіотокографічні дослідження та оцінку біофізичного профілю плода (БПП) у вагітних з ТПП та ПН. Встановлено, що за умов ізольованого ТП не виявляється явних порушень стану плода: показники КТГ та БПП у середньому становили 8,47±0,22 та 9,33±0,25 бала відповідно. Слід зауважити, що дані показники, хоч і відповідають задовільному стану плода, але вони виявились достовірно меншими порівняно з такими в жінок контрольної групи. Натомість, розвиток ПН на тлі ТПП супроводжувався вираженим порушенням функціонального стану плода, доказом чого було статистично вірогідне падіння середніх показників КТГ та БПП, які становили відповідно 5,07±0,14 та 5,40±0,11.

У наступній частині роботи нами оцінено маркери метаболізму нітрогену монооксиду, а саме вміст L-аргініну, нітритів і нітратів та S-нітрозотіолів, а також рівень нещодавно відкритого вазоактивного месенджера – гідрогену сульфід у сироватці крові вагітних (табл. 2). У наших дослідженнях вперше показано, що за умов ТПП на рівні тенденції знижується вміст L-аргініну, стабільних метаболітів нітрогену оксиду, гідрогену сульфід, а також достовірно падає рівень S-нітрозотіолів (на 15,4%). У той же час поєднання ТПП з ПН значно збільшує масштабність змін наведених показників. За цих умов зниження вмісту L-аргініну, нітритів та нітратів, нітрозотіолів та гідрогену сульфід сягало статистично вірогідних величин і відповідно становило 14; 25,1; 27,4 та 15,5% порівняно з контрольною групою вагітних.

Проведений кореляційний аналіз (табл. 3) показав, що за умов ТПП та ПН показники внутрішньоутробного стану

плода найбільш тісно корелювали з рівнем нітрозотіолів. У той же час показники матково-плаценто-плодового кровотоку виявляли найбільш сильні кореляційні зв'язки з падінням рівня нітрогену оксиду, нітрозотіолів та гідрогену сульфід у сироватці крові.

Отже, за ТПП та ПН виникають розлади в продукції вазодиліаторів в організмі вагітних. Тому в подальшому ми оцінили ефективність застосування препарату Актвегін, який володіє непрямою вазоактивною дією на внутрішньотрубний стан плода та вміст гідрогену сульфід і нітрогену монооксиду в сироватці крові вагітних з ТПП та ПН. Виявилось, що включення Актвегіну до базисної схеми лікування ефективніше, порівняно з традиційною терапією, покращує функціональний стан плода (показники БПП та кардіотокографії відповідали задовільному стану плода), а також вірогідно зменшує порушення фетоплацентарної гемодинаміки (табл. 4).

Нами вперше показано, що призначення Актвегіну відновлює адекватну продукцію вазоактивних медіаторів – гідрогену сульфід, нітрогену монооксиду. Даний вазоактивний ефект опосередкований, тобто препарат не діє безпосередньо на гладком'язові клітини судин. Цим Актвегін вигідно відрізняється від прямих вазодиліаторів, не викликаючи синдрому «обкрадання». У той же час застосування традиційного лікувального комплексу меншою мірою впливає на вказані процеси (табл. 5).

Отже, проведені дослідження показали, що за умов ТПП та особливо за його поєднання з ПН виявляються ознаки дистресу плода, що доказово підтверджується даними біофізичного профілю плода, кардіотокографії та матково-плаценто-плодового кровотоку. Виявлені зміни внутрішньоутробного стану плода за цих патологічних станів супроводжуються розвитком дисбалансу в системі вазодиліато-

Таблиця 4

Допплерометричні показники кровотоку в матковій артерії та артеріях пуповини вагітних, які отримували традиційне та запропоноване нами лікування (M±m)

Показники		Контрольна група	Вагітні з ТПП та ПН, які отримували традиційну терапію	Вагітні з ТПП та ПН, які отримували запропоновану нами терапію
Систолю-діастолічне співвідношення	Маткова артерія	1,8±0,02	1,95±0,04*	1,86±0,03
	Артерія пуповини	3,18±0,06	3,32±0,02	3,22±0,02
Індекс резистентності	Маткова артерія	0,64±0,01	0,74±0,02*	0,68±0,01
	Артерія пуповини	0,63±0,01	0,7±0,02	0,65±0,01
Пульсаційний індекс	Маткова артерія	0,78±0,01	0,88±0,02*	0,81±0,02
	Артерія пуповини	0,82±0,03	0,95±0,04	0,88±0,04

Примітка: * – p<0,05 відносно контрольної групи.

Таблиця 5

Рівень гідрогену сульфід, L-аргініну та метаболітів оксиду азоту в сироватці крові вагітних, які отримували традиційне та запропоноване нами лікування (M±m)

Показники	Контрольна група	Вагітні з ТПП та ПН, які отримували традиційну терапію	Вагітні з ТПП та ПН, які отримували запропоновану нами терапію
Гідрогену сульфід, мкмоль/л	89,5±2,16	80,4±3,12*	85,4±2,28
Нітрити та нітрати, мкмоль/л	40,3±3,72	32,2±1,58*	37,4±3,22

Примітка: * – p<0,05 відносно контрольної групи.

ри-вазоконстриктори, що проявляється зменшенням рівня вазодилітаторів оксиду азоту та гідрогену сульфід. Призначення Актотегіну вагітним з ТП та ПН ефективно покращує внутрішньоутробний стан плода та нормалізує продукцію вазодилітаторних молекул в організмі вагітних.

ВИСНОВКИ

1. У вагітних з ТПП та ПН виникають розлади матково-плацентарно-плодового кровотоку, що виявляються в достовірному підвищенні систолю-діастолічного відношення, індексу резистентності та пульсаційного індексу в маткових артеріях та артеріях пуповини, а також розвиваються порушення внутрішньоутробного стану плода.

2. Показано, що у вагітних з ТПП, яке поєднується з розвитком ПН, реєструється достовірне падіння вмісту L-аргініну, нітрозотіолів, метаболітів оксиду азоту та формується дефіцит гідрогену сульфід в сироватці крові.

3. Застосування Актотегіну значно зменшує розлади гемодинаміки у фетоплацентарній системі, нормалізує функціональний стан плода та практично відновлює звичайну продукцію гідрогену сульфід та нітрогену монооксиду в організмі вагітних з ТПП та ПН.

Современные диагностические маркеры оценки дистресса плода у беременных с тазовым предлежанием и эффективность их коррекции препаратом метаболического действия Н.А. Гайструк, А.В. Мельник, В.В. Клывак

В работе исследованы показатели фетоплацентарной гемодинамики, внутриутробного состояния плода и оценено содержание вазоактивных молекул в организме беременных с тазовым предлежанием плода (ТПП) и плацентарной недостаточностью (ПН). Установлено, что в условиях ТПП и ПН возникают признаки дистресса плода и развивается дефицит вазодилітаторов гидрогена сульфид и оксид азота в сыворотке крови. Назначение Актотегіна данной группе беременных в значительной степени улучшает функциональное состояние плода и практически восстанавливает продукцию указанных вазоактивных веществ.

Ключевые слова: Актотегіна, тазовое предлежание плода, оксид азота, гидрогена сульфид.

Modern diagnostic markers for assessment of fetal distress in pregnant with breech presentation and effective correction by the drug with metabolic action N.A. Gaystruk, A.V. Melnyk, V.V. Klivak

We studied the indexes of fetoplacental hemodynamics, intrauterine fetal status and evaluated the content of the vasoactive molecules in the body of pregnant with breech presentation and placental insufficiency. It was established that breech presentation and placental insufficiency contribute to the appearance of the signs of fetal distress and the development of the deficit of the vasodilators hydrogen sulfide and nitric oxide in the blood serum. Prescription of the actovegin to this group of pregnant greatly improves the functional fetal status and practically restores the production of these vasoactive substances.

Key words: Actovegin, breech presentation, nitric oxide, hydrogen sulfide.

ЛІТЕРАТУРА

- Асатиани В.С. Методы биохимических исследований: руководство для врачей-лаборантов и биохимиков. – М.: Медгиз, 1956. – 471 с.
- Гайструк А.Н. Неотложные состояния в акушерстве / А.Н. Гайструк, Н.А. Гайструк, О.В. Мороз: Учебник. – Издание третье. // Винница: КНИГА-ВЕГА, 2009. – 576 с.
- Гасангаджиева Г.А. Тазовое предлежание как фактор риска развития гемодинамических нарушений в сосудах вертебро-базиллярного бассейна // Лечащий врач. – 2009. – № 8. – С. 33.
- Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. – М.: Медицина, 1978. – 294 с.
- Жуковский В.В. Особенности ведения родов у роженицы (тазового) передлежания плода // Медицина залізничного транспорту України. – 2004. – № 1. – С. 91–95.
- Коренман И.М. Методы определения органических соединений. – М.: Химия, 1975. – 360 с.
- Носков В.Н. Компьютерная биометрика. – М.: Изд-во МГУ, 1990. – 232 с.
- Садляк О.В., Любинець Л.А., Іванків О.Л., Качмарська М.О. Визначення продуктів NO-синтазної активності у лімфоцитах білих щурів до та після їх інкубації з ендотеліоцитами за умов хронічної гіперімунокомплексії // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2008. – Т. 4, № 44. – С. 15–19.
- Патент на корисну модель № 52136, Україна, МПК (2009) G01N 33/68. Спосіб визначення вмісту гідроген сульфід у плазмі крові / Заїчко Н.В., Пентюк Н.О., Мельник А.В. – № заявки у 2010 03158; Заявл. 19.03.2010; Опубл. 10.08.2010; Бюл. № 15. – 2 с.
- Чернуха Е.А. Тазовое предлежание плода – современный взгляд // Российский медицинский журнал. – 2002. – № 3 – С. 3–8.

Эмпирическая терапия вагинитов как метод профилактики развития восходящей инфекции

Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей

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

Воспалительные заболевания половых органов занимают ведущее место в структуре гинекологической заболеваемости, их причиной, несомненно, являются генитальные инфекции. Наибольший риск для здоровья имеют воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ): эндо- и миометрия, маточных труб, яичников, тазовой брюшины и клетчатки.

Женщины с ВЗОМТ составляют 60–65% амбулаторных гинекологических больных и до 30% – госпитализированных [1–3].

ВЗОМТ – это во многих случаях причина:

- хронических тазовых болей;
- нарушений репродуктивной функции (бесплодия, невынашивания, внематочной беременности, вторичного поликистоза яичников и т.д.);
- осложнений беременности (хориоамнионита, преждевременного излития околоплодных вод и др.) [1, 2].

Кроме того, на сегодня доказана роль ВЗОМТ в развитии таких дисгормональных заболеваний половых органов, как эндометриоз, опухолевидные процессы яичников и даже – лейомиома матки.

Благодаря развитию фундаментальных наук, в последнее время стали известны многие звенья патогенеза доброкачественных гиперпролиферативных процессов женских репродуктивных органов. Следует отметить, что воспалению отводится одна из главных ролей в развитии данной патологии.

Хронические воспалительные заболевания, распространяющиеся в строму половых органов, характеризуются изменениями пораженных тканей в виде разрыхления соединительной ткани, отека, нарушения микроциркуляции с развитием гипоксии, что приводит к усилению синтеза коллагеновых волокон и, как следствие, – к фиброзу. В проведенных нами ранее исследованиях было доказано, что реализация этих процессов способствует развитию лейомиомы матки с преобладанием фиброзного (соединительнотканного) компонента [4–6].

На фоне воспалительных процессов увеличивается синтез факторов роста, так как многие из них продуцируются иммунокомпетентными клетками – макрофагами, моноцитами, лимфоцитами [7–11]. Об этом свидетельствовала выявленная повышенная локальная концентрация соматомедина (инсулиноподобного фактора роста I) у женщин с лейомиомой матки на фоне воспалительного анамнеза [4], что в свою очередь обуславливает развитие гиперпролиферативных процессов.

Воспаление может привести к изменению экспрессии рецепторов, в результате чего ткань мио- и эндометрия может извращенно реагировать на физиологические концентрации половых стероидов.

Все перечисленные выше моменты имеют важное значение в патогенезе лейомиомы матки – самой распространенной доброкачественной опухоли половых органов [7–11].

Следует особо отметить роль анаэробной инфекции в развитии воспаления.

На фоне воспалительного процесса анаэробной этиологии (*Bacteroides* spp., *Prevotella* spp. и др.) усиливает-

ся синтез фосфолипазы, участвующей в синтезе арахидоновой кислоты, из которой синтезируются простагландины. Последние в свою очередь, например простагландин E₂, являются мощным индуктором ароматазы. Активация ароматазной системы в ткани миометрия способствует увеличению местной продукции эстрогенов и развитию локальной относительной гиперэстрогении [8, 10, 11].

При хламидийной инфекции вследствие антигенной мимикрии (подобности антигенной структуры) хламидийных и человеческих белков – шаперонов (Chsp60) возможно развитие иммунопатологических реакций и аутоиммунного повреждения тканей, запуск вторичного гуморального иммунитета с гиперпродукцией IgG и IgA [12, 13].

Способность грибов рода Кандида к продукции микрострогенов может потенциально усиливать локальную относительную гиперэстрогению на фоне снижения продукции прогестерона [10, 11].

Таким образом, хронический воспалительный процесс половых органов на сегодня следует рассматривать как полисистемное заболевание с вовлечением эндокринной, иммунной, симпатoadреналовой систем, которое сопровождается синдромом эндогенной интоксикации, вторичным иммунодефицитом.

Что касается причин развития данной патологии, то следует отметить, что ВЗОМТ представляет собой типичный пример восходящей инфекции, источником которой в подавляющем большинстве случаев является влагалище. В 75% случаев ВЗОМТ инфицирование происходит восходящим путем при наличии цервицита, вагинита или бактериального вагиноза, что обуславливает необходимость своевременной и эффективной элиминации патогенной концентрации возбудителей инфекционного процесса из влагалища и коррекции вагинальной экосистемы.

Развитию инфекции может способствовать ряд факторов, например присутствие трихомонад или внутриклеточных инфекционных агентов.

Так, при поражении слизистой оболочки канала шейки матки хламидиями снижается эффективность ее барьерной функции, что делает возможным восходящее инфицирование стерильных верхних отделов половых органов влагалищной флорой при транспортной функции сперматозоидов и трихомонад.

Также известно, что урогенитальные трихомонады могут проникать в половые органы постепенно через межклеточные пространства в субэпителиальную соединительную ткань. Гиалуронидаза, продуцируемая этими простейшими, приводит к значительному разрыхлению тканей и более свободному проникновению в межклеточные пространства токсических продуктов обмена бактерий спутствующей флоры [8, 15]. Дальнейший путь инфицирования – матка, маточные трубы, яичники, брюшина малого таза.

Таким образом, абсолютно понятным становится тезис, что различную гинекологическую патологию, в том числе опухоли половых органов, эндокринные проблемы, бесплодие и т.д., можно рассматривать в значительном

Таблица 1

Частота встречаемой патологии на приеме у врачей-гинекологов

Воспалительные болезни влагалища и вульвы	62,76
Эрозия и эктропион шейки матки	55,72
Воспалительные болезни шейки матки	51,32
Дисменорея	48,97
Сальпингит и оофорит	46,63
Инфекции, передающиеся преимущественно половым путем	36,36
Анемии	34,31
Воспалительные болезни матки	30,21
Микозы	28,15
Доброкачественные новообразования	24,63
Отсутствие менструаций	21,70
Невоспалительные болезни яичника, маточной трубы	21,41
Нарушения менопаузы	18,48
Болезни молочной железы	18,18
Родоразрешение	17,01
Беременность с абортным исходом	15,25
Ожирение и другие виды избыточности питания	12,61
Отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства	12,32
Эндометриоз	11,44
Болезни бартолиновой железы	11,44

Source: MEDI-Q "Doctors' opinion" Ukraine October 2005 [11]

числе случаев как следствие несвоевременно пролеченной вагинальной инфекции [9, 10, 11].

Именно риск восходящего инфицирования и развития серьезных осложнений обуславливает актуальность оказания быстрой и своевременной помощи женщинам, пришедшим на прием с инфекционными процессами вагины.

Вульвовагинальная инфекция – наиболее частая причина обращения пациенток к акушерам-гинекологам – 62,76% (таблица 1). Практически каждая женщина в течение жизни перенесла хотя бы один эпизод вагинальной инфекции. На патологические вагинальные выделения предъявляют жалобы около трети гинекологических больных [2, 3, 20, 21]. В структуре клинических форм наибольшее значение имеют четыре патологических состояния: бактериальный вагиноз (до 45% всех случаев), вульвовагинальный кандидоз (20–25%), трихомониаз (15%) и неспецифические вагиниты [3, 8].

Исследования, проведенные в лаборатории микробиологии НИИ ПАГ Т.А. Лисяной и соавторами (2010) показали, что у женщин с кольпитом в 78% случаев высеивается 2 и более возбудителя [7] (рис. 1).

Они совпадают с данными ряда других исследований [8, 15, 16], согласно которым для воспалительных заболеваний половых органов характерна полимикробная этиология с преобладанием условно-патогенных микроорганизмов, входящих в состав нормальной микрофлоры влагалища.

При этом аэробные микроорганизмы не просто сосуществуют с анаэробными, а, поглощая кислород, создают

благоприятные условия для их развития. Поэтому такие облигатные анаэробы, как бактероиды, фузобактерии, пептококки, пептострептококки, вейлонеллы, нередко выявляют на фоне аэробных, факультативно-анаэробных или микроаэрофильных микроорганизмов (стафилококков, стрептококков, кишечной микрофлоры, коринебактерий и др.), а также грибов. Инфекции, передаваемые половым путем, также часто ассоциированы с другими патогенными и условно-патогенными микроорганизмами [17–19].

Конечно, успешность терапии зависит от правильности установления диагноза и определения этиологии процесса. Для эрадикации возбудителя необходимо его выявление, поэтому пациентке следует обязательно проводить бактериологическое исследование. Однако нужно помнить, что не всегда его результаты дадут нам объективную информацию о всех микробных агентах. Зачастую остается неизвестным спектр анаэробных представителей биоценоза вагины, так как для выявления анаэробов необходимым условием является наличие анаэростана, специальных условий для забора и транспортировки материала [17, 18]. Далеко не все лаборатории располагают такими возможностями, что объясняет ограничения в использовании метода и отсутствие его широкой доступности в практической медицине.

В то же время выявление бактерий, являющихся представителями нормального биоценоза влагалища, не может быть единственным диагностическим критерием заболевания и основой для назначения антибактериальных препаратов, а также тестом излеченности [8, 16]. Поэтому интерпретация результатов посева и выбор рациональной этиотропной терапии представляет подчас значительные трудности.

Время от забора материала для бактериологического исследования до получения его результата составляет от 7 до 10 дней. Однако нельзя оставлять пациентку с острой симптоматикой на такое время без медицинской помощи. Во-первых, выраженные проявления вагинальной инфекции приносят существенное беспокойство женщинам, во-вторых, потеря времени повышает риск восходящего инфицирования. Длительно протекающие хронические воспалительные процессы вагины также требуют тщательного обследования и срочной профилактики развития ВЗОМТ.

Как же помочь пациентке еще до получения результатов микробиологического исследования? Этот вопрос поможет решить назначение эмпирической локальной тера-



Рис. 1. Частота регистрации моно- и микст-инфекции у женщин с кольпитом [7]

пии [15, 17–19, 21]. Согласно требований Международного экспертного совета (CDC national center), при выборе препарата для эмпирического лечения рекомендовано учитывать необходимость воздействия на микробные ассоциации и отдавать предпочтение тем, которые обеспечивают элиминацию широкого спектра возможных возбудителей. Кроме того, средство должно обладать минимальным системным воздействием на организм, быть удобным в применении и не оказывать выраженного повреждающего воздействия на лактобациллярную микрофлору [20, 21].

Для проведения антибактериальной терапии возможно назначение антибиотиков и антисептиков. В случае известной этиологии воспалительного процесса предпочтительно, конечно, назначение препарата узкого спектра действия с учетом чувствительности конкретного микробного фактора с целью минимального воздействия на остальную часть биотопа вагины. Но в случаях аэробно-анаэробной микст-инфекции монотерапия антибиотиком малоэффективна. К тому же определенные трудности в этом представляет и развитие резистентности микрофлоры к антибиотикам. По данным некоторых исследований, полирезистентность к 2–5 антибактериальным препаратам составляет до 32% [22] (рис. 2).

Антибиотики оказывают более выраженное системное антибактериальное влияние, имеют большее число противопоказаний, поэтому их назначение рекомендуется при наличии точных диагностических критериев.

В отличие от антибиотиков, антисептики обладают широким спектром антибактериального действия, в том числе антимикотического и противовирусного, не способствуют развитию резистентности микрофлоры и имеют меньше противопоказаний. Одним из эффективных антисептиков с широким спектром действия, применяемых локально, является деквалиния хлорид, 10 мг которого содержится в препарате Флуомизин производства компании Мединава Лтд (Швейцария). Это хлорсодержащее вещество обладает антимикробной активностью против большинства грампозитивных и грамотрицательных аэробных и анаэробных микроорганизмов, грибов, простейших, в том числе трихомонад, а также вирусов и не приводит к развитию устойчивости микрофлоры. Минимальное воздействие на полезную эуфлору влагалища, отсутствие резорбтивного эффекта, побочных явлений и минимум противопоказаний позволяют рекомендовать его широкое применение в качестве первого (неспецифического) этапа противовоспалительной терапии вагинальных инфекций. Уже через 24–72 ч после первичного применения вагинальных таблеток Флуомизин наступает облегчение с уменьшением степени выраженности симптомов [23–25]. Эффективность антибактериального воздействия препарата подтверждена результатами бактериологического тестирования после лечения. В исследовании Т.А. Лисяной и соавторов (2010) чувствительность аэробных и факультативно-анаэробных микроорганизмов к деквалиния хлориду была стабильно высокой для всех выделенных штаммов и находилась в пределах 88–99%, грибов – 93–98%, в то время как чувствительность к антибактериальным и антимикотическим препаратам носила избирательный характер [7] (таблица 2).

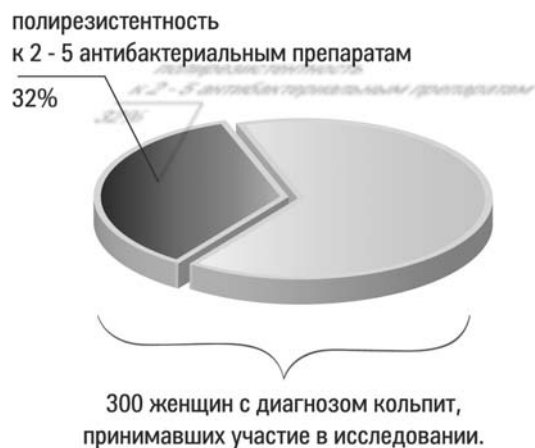


Рис. 2. Резистентность микроорганизмов, выделенных из влагалища женщин с кольпитом к 10 антибактериальным препаратам [7]

Таким образом, рациональная последовательность действий врача (схема 1) при обращении пациентки с вагинальной инфекцией должна начинаться с:

- осмотра;
- забора материала для бактериоскопического и бактериологического исследований;
- назначения эмпирической терапии.

В качестве препарата выбора с доказанной эффективностью [7] для местной эмпирической терапии вагинальных инфекций можно рекомендовать применение вагинальных таблеток деквалиния хлорида (Флуомизин). После окончания шестидневного курса лечения и получения результатов лабораторных исследований принимают решение о необходимости назначения второго этапа антибактериальной терапии или об отсутствии необходимости таковой. В случае выявления специфической микрофлоры, подлежащей обязательной элиминации, а также при недостаточной клинической эффективности эмпирической терапии проводят коррекцию антибактериального лечения с учетом чувствительности выявленных штаммов микрофлоры.

После успешного проведенного курса антибактериальной терапии для получения стойкого положительного результата лечения и профилактики рецидивов вагинальной инфекции рекомендуется восстановление нормального биотопа влагалища с помощью пре- и пробиотиков – препаратов, подготавливающих благоприятную для заселения лактобактериями среду и собственно содержащих живую лактофлору. Кроме того, завершающим этапом должны быть мероприятия, направленные на поддержание жизнеспособности лактобактерий, в том числе выявление и коррекция гормональных нарушений, рекомендации по соблюдению культуры половой жизни, правил личной гигиены.

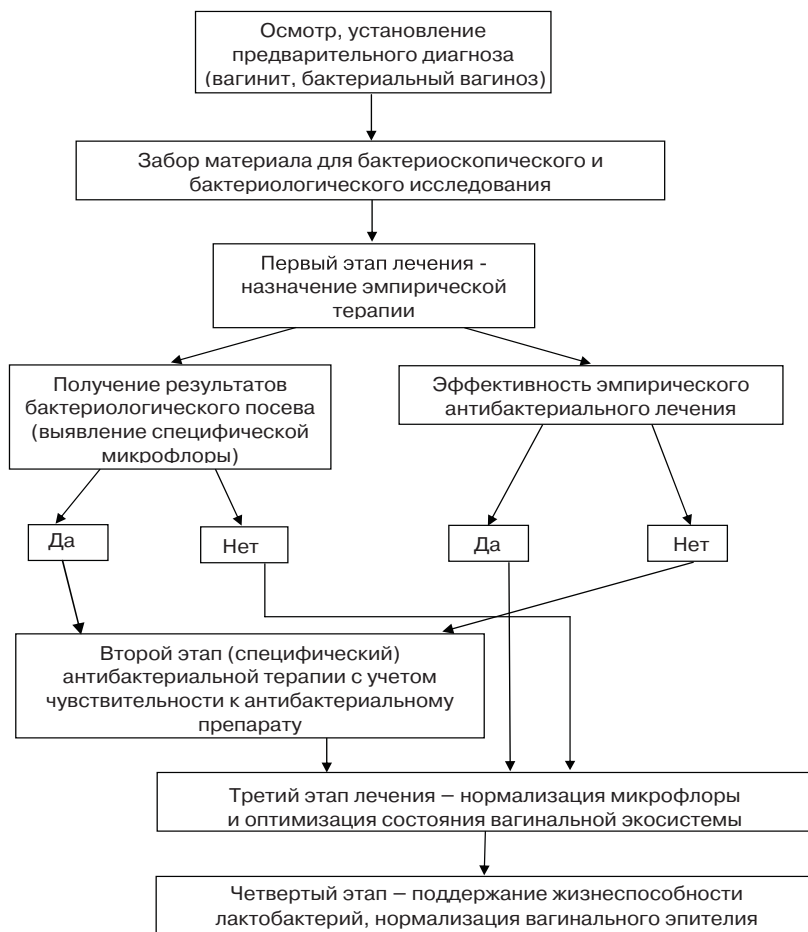
Только такой комплексный подход к терапии вагинальных инфекций может снизить риск развития ВЗОМТ – патологии, которая приводит к грозным осложнениям.

Таблица 2

Чувствительность разных видов микроорганизмов к деквалиния хлориду (Флуомизин) [7]

Вид микроорганизма	Частота чувствительности к деквалиния хлориду (%)
Аэробы, факультативные анаэробы	88-99
Анаэробы	88-89
Грибы рода Кандида	93-99

Алгоритм действий врача-гинеколога при лечении вагинальных инфекций



ЛИТЕРАТУРА

1. Протокол «Запальні захворювання органів малого таза». – Наказ МОЗ № 582 від 15.12.2005 р.
2. Centers for Disease Control and Prevention Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines. – MMWR. – 2002.
3. Адаскевич В.П. Инфекции, передаваемые половым путем. – Нижний Новгород: Издательство НГМА, М.: МЕДИЦИНСКАЯ КНИГА, 2004. – 416 с.
4. Косей Н.В. Лейомиома матки (клініка, патогенез, діагностика та лікування): Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / Н.В. Косей. – Київ, 2009. – 22 с.
5. Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Могилевский Д.М. Ехографічні та доплерографічні особливості різних клініко-патогенетичних варіантів лейомиоми матки // Репродуктивное здоровье женщин. – 2007. – № 3 (32). – С. 125–129.
6. Татарчук Т.Ф., Задорожная Т.Д., Могилевский Д.М., Косей Н.В. Клинико-морфологические критерии лейомиомы матки у женщин позднего репродуктивного возраста // Український морфологічний альманах. – 2006, том. 4. – № 3. – С. 85–88.
7. Лисяная Т.А. Определение чувствительности условно-патогенной микрофлоры влагалища, высеваемой у женщин с кольпитом к различным антимикробным препаратам / Т.А. Лисяная, И.Г.Пономарева, Л.А. Мороз. – ГУ НИИ ПАГ. – 2010.
8. Кисина В.И. Урогенитальные инфекции у женщин. Клиника, диагностика, лечение / В. И. Кисина, К. И. Забиров. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2005. – 288 с.
9. Тихомиров А.Л. Миома матки / А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2006. – 176 с.
10. Brosens I.A. Pathogenesis and medical management of uterine fibroids. / I. A. Brosens, B. Lunenfeld, J. Donnez. – New York-London.: The parthenon publishing group. – 1999. – 158 p.
11. Uterine leiomyomas: mechanisms of tumorigenesis / K. D. Houston, D. S. Hunter, L. C. Hodges [et al.] // Toxicol. Pathol. – 2001. – Vol. 29, № 1. – P. 100–104.
12. Comparative cell signalling activity of ultrapur recombinant chaperonin 60 proteins from prokaryotes and eukaryotes / M. Maguire, S. Poole, A. R. Coates [et al.] // Immunology. – 2005. – Vol. 115. – P. 231–238.
13. Hohfeld J. From the cradle to the grave: molecular chaperones that may choose between folding and degradation / J. Hohfeld, D. M. Cyr, C. Patterson // EMBO Rep. – 2001. – Vol. 2, № 10. – P. 885–890.
14. MEDI-Q “Doctors’ opinion”. – Ukraine, 2005, October.
15. Diseases characterized by vaginal discharge. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2006. Centers for Disease Control and Prevention.
16. Никонов А. П. Инфекции в акушерстве и гинекологии. Практическое руководство по диагностике и антимикробной химиотерапии / А. П. Никонов, О. Р. Асцатурова // Гинекология. – Т. 8, № 2. – 2006, <http://www.consilium-medicum.com/siteindex/>
17. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG). Treatment of urinary tract infections in nonpregnant women. (ACOG); 2008 (ACOG practice bulletin; no. 91).
18. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of suspected bacterial urinary tract infection in adults. A national clinical guideline. (SIGN) (SIGN publication; no. 88).
19. University of Michigan Health System (UMHS). Urinary tract infection. University of Michigan Health System; 2005.
20. European STD Guidelines. Int. J. STD&AIDS 2001;12(Suppl. 3).
21. Sexually Transmitted Diseases. Treatment Guidelines. CDC MMWR 2002; 51 (RR-6).
22. Рациональная антимикробная фармакотерапия. Руководство для практикующих врачей / Под общ. ред. В.П. Яковлева, С.В. Яковлева. – М: Литтерра, 2003. – 1008 с.
23. Клинические и прогностические аспекты лечения бактериального вагиноза у беременных / Грищенко О.В., Ляхно И.В., Дудко В.Л. [и др.].
24. Роль вагинальной экосистемы в профилактике послеоперационных осложнений / Т.Ф.Татарчук, Н.Ф.Захаренко, Н.В. Косей, Е.И. Сухоребрая // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – № 4 (29). – С. 35–39.
25. Данкович Н.А. Новые возможности в подготовке женщин с нарушением микробиоценоза половых путей к гинекологическим вмешательствам / Н.А. Данкович, Е.Н. Гопчук.

Гинофлор

**ЗАПАТЕНТОВАННАЯ
ФОРМУЛА =
Лактобактерии +
Эстриол +
Лактоза**



**ГИНОФЛОР – доказанная защита от реинфекций и рецидивов
вагинальных инфекций после каждого курса местной или
системной антиинфекционной терапии.***

* E. Ozkına, M.C. Terek, M. Yayıcı, R. Kaiser, P. Grob, G. Tuncaş. Медицинский университет г. Измир "Эффективность живых лактобацилл в комбинации с низкой дозой эстриола для восстановления вагинальной флоры после антиинфекционной терапии и предотвращения рецидивов и реинфекций."

 Delta Medical

Производитель: "Мединова ЛТД", Швейцария, Цюрих.
Дистрибьютор в Украине: фармацевтическая компания "Дельта Медикел",
Украина, 08132, Киевская обл., г. Вишневое,
ул. Черновола, 43, тел./факс (044) 593-33-55

 medinova
Цюрих, Швейцария

www.deltamedical.com.ua

www.ladyline.com.ua

www.gynoflor.com.ua

Регистрационное свидетельство
№ UA/1851/01/01 от 25.08.09

Реклама лекарственного средства.
Информация только для специалистов здравоохранения.

Молекулярные синергисты йода: новые подходы к эффективной профилактике и терапии йод-дефицитных заболеваний у беременных

О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Н.Г. Кошелева

Мать и дитя. Акушерство и гинекология. 31 января 2011 г, том 19, № 1

Йод – эссенциальный микроэлемент, необходимый для синтеза тиреоидных гормонов. Во всем мире дефицит йода рассматривается как наиболее распространенная причина нарушений развития нервной системы плода, эндокринных нарушений у беременных, которые можно предотвратить своевременной профилактикой препаратами йода. Хотя регулярные дотации йода в форме йодированной соли или йодированного растительного масла отчасти способствуют компенсации йодного дефицита, дефицит йода по-прежнему является проблемой не только в подростковом возрасте, но и во время беременности.

До середины прошлого века считалось, что эндемичные формы патологии щитовидной железы обусловлены монодефицитом йода. Из этого воззрения следовало, что терапия монопрепаратами йода является достаточной и высокоэффективной. Десятки тысяч фундаментальных исследований по биохимии, молекулярной фармакологии микроэлементов показали, что в профилактике и терапии йод-дефицитных состояний у беременных не следует упускать из виду неразрывную связь метаболизма йода с метаболизмом других микронутриентов. Без этих микронутриентов («синергисты йода»), монопрепараты йода значительно менее эффективны [1].

Приведем пример. Ферменты йодтиронин дейодиназы I, II и III типов катализируют дейодинацию тиреоидного гормона с четырьмя атомами йода (тетрайодтиронин, T₄) в гормон трийодтиронин (T₃), содержащий 3 атома йода. Поскольку активные центры этих ферментов содержат селеноцистеин (рис. 1), активность ферментов в значительной мере зависит от состояния депо селена в организме. Дефицит селена приведет к падению активности этих ферментов и усугубит последствия дефицита йода [2–6].

Другой пример. Интенсивность метаболизма йода также зависит от обеспеченности организма витамином А, цинком и железом [7]. Совместные дефициты этих микронутриентов существенно нарушают функционирование щитовидной железы. Дефицит железа, в частности, снижает синтез тиреоидных гормонов путем снижения активности гем-зависимой тиреопероксидазы (рис. 2). Поэтому железodefицитная анемия снижает эффективность препаратов йода в терапии и профилактике йод-дефицитных заболеваний [8].

Так как дефицит йода часто наблюдается на фоне низкой обеспеченности другими микронутриентами, то совместные дефициты микронутриентов могут усиливать негативные эффекты друг друга, тем самым значительно снижая эффективность терапии [8]. Возникает вопрос: а являются ли селен, железо и витамин А единственными «синергистами» йода, необходимыми для проявления биологических эффектов этого микроэлемента?

В настоящей работе проводится систематический анализ вопроса о молекулярных «синергистах» йода. Систематический анализ взаимосвязей между метаболизмом йода, функ-

цией щитовидной железы и определенными микронутриентами, проводимый на основе данных физиологии, биохимии, молекулярной биологии, фармакологии и доказательной медицины, необходим для более разностороннего понимания практическими врачами проблемы йодного дефицита и для разработки более эффективных подходов к ведению пациентов с йодным дефицитом.

В ходе анализа, результаты которого представлены в настоящей статье, были систематизированы имеющиеся данные о влиянии различных микронутриентов на метаболизм

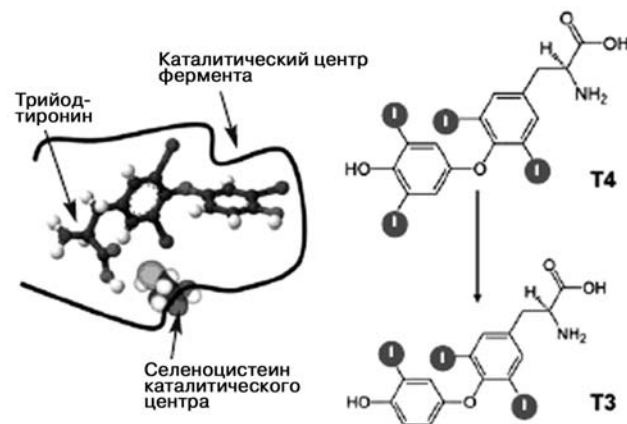


Рис. 1. Активный центр ферментов йодтиронин дейодиназ содержит селеноцистеин, без которого невозможно превращение T₄ в T₃

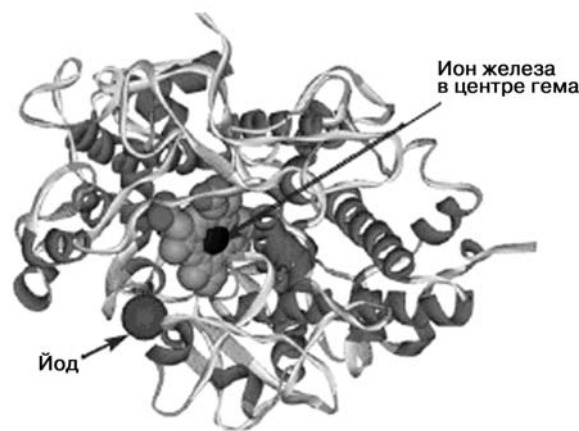


Рис. 2. Пространственная структура гем-зависимой тиреопероксидазы (PDB файл 3kqg). Показаны гем, содержащий атом железа (черная сфера), и атом (темная сфера), участвующий в катализируемой реакции

йода и функционирование щитовидной железы. По данному вопросу в мировой научной литературе имеется более 3500 публикаций. Репрезентативные публикации были отобраны посредством инновационной технологии в биоинформатике, известной как «анализ функциональных взаимосвязей» [9]. Далее рассматриваются результаты клинических и экспериментальных исследований по синергидным взаимодействиям между йодом и широко известными витаминами и микроэлементами.

Витамин А

Витамин А (ретинол) относится к жирорастворимым витаминам с гормоноподобным действием. Гормоноподобное действие витамина заключается в том, что ретинол воздействует на рецепторы в ядре клеток-мишеней, связывается с фрагментами ДНК и стимулирует транскрипцию генов. Ретинол участвует в формировании скелета плода, обеспечивает нормальное существование клеток эпителия кожи, слизистых оболочек глаз, дыхательных, мочевыводящих путей и пищеварительного тракта. При недостаточности витамина А поражается эпителий слизистых оболочек, усиливаются процессы ороговения, развивается сухость роговицы (ксерофтальмия). Дефицит витамина приводит к замедлению развития плода во время беременности и замедлению процессов репарации и роста тканей. У беременных наблюдается поражение эмали зубов, развивается гипохромная анемия и склонность к камнеобразованию (желчные камни, нефролитиаз, зубной камень). К дефициту витамина А ведет продолжительное несбалансированное питание и недостаток витамина в пище, особенно в зимне-весенний период.

Сочетанный дефицит йода и витамина А встречается у 30% населения земного шара. Так как витамин А модулирует метаболизм гормонов щитовидной железы и производство тиреотропного гормона гипофизом, дефицит витамина А оказывает значительное воздействие на гипофизарно-тиреоидную ось гормональной регуляции. Сочетанный дефицит йода и витамина А протекает более тяжело, чем просто дефицит йода [10]. Дотации витамина А, отдельно или в сочетании с йодированной солью оказывают благоприятное воздействие на функцию и размер щитовидной железы [11].

Экспериментальные и молекулярные исследования позволили предложить ряд механизмов, посредством которых витамин А влияет на обмен йода. Доказано, что прием ретиноевой кислоты приводит к улучшению всасывания йодида клетками щитовидной железы [12]. При этом уровни сывороточного ТЗ, тиреоидной дейодиназы и активность натрий/йодид симпортера (т.е. белка – транспортера йода) значительно увеличиваются [13]. Симпортер йодистого натрия – мембранный блок, обеспечивающий активный транспорт йодида внутрь клеток щитовидной железы. Еще одним возможным механизмом воздействия витамина А на метаболизм йода является воздействие на экспрессию гена тиреоид-стимулирующего гормона (ТСГ) (рис. 3, ген TSH-бета): при моделировании сочетанного дефицита витамина А и йода восполнение дефицита витамина А влияло на экспрессию гена TSH-бета [14].

В группе детей 5–14 лет (n=404), характеризовавшихся легким или умеренным дефицитом витамина А и дефицитом йода, было проведено 6-месячное рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование. Сывороточные уровни ретинола и ретинол-связывающего белка значительно увеличивались при приеме витамина А (p<0,05). Витамин А оказывал значительное влияние (p<0,001) на объем щитовидной железы, уровни тиреотропного гормона (ТТГ) и тиреоглобулина (Южная Африка) [15].

В двойном слепом рандомизированном исследовании, проводившемся в группе детей с недостаточностью йода и

витамина А (n=138), пациенты принимали йодированную соль, витамин А или плацебо в течение 5 месяцев. Средние уровни тиреоглобулина, ТТГ и размера зоба были значительно ниже в группе принимавших витамин А по сравнению с пациентами в группе плацебо (p<0,01, Марокко) [16]. Таким образом, использование препаратов йода совместно с витамином А способствует более эффективной терапии йодного дефицита.

Витамин D

Витамин D – ключевой регулятор гомеостаза кальция. Это витамин с гормоноподобным действием, регулирующий кальций–фосфорно–магниевый гомеостаз, процессы минерализации костной ткани и процессы воспаления. Обеспеченность организма матери витамином D имеет особое значение для профилактики развития детского рахита и других заболеваний костей [17]. Установлено, что дефицит витамина D во время беременности приводит к изменению морфологии мозга новорожденных, снижению плотности клеток и более низким уровням нейротрофинов [18].

Витамин D оказывает определенное влияние на эффективность йода. Витамин D подавляет избыточно стимулированное ТТГ всасывание йодида за счет снижения синтеза внутриклеточной сигнальной молекулы – циклического аденозинмонофосфата (цАМФ) и ослабления стимулирующего эффекта цАМФ [19, 20]. Когда клетки выдерживали с избытком активной формы витамина D (1,25-(ОН)₂-D₃, 10 нмоль/л; 4 дня), уровень экспрессии рецептора ТТГ был в 2 раза ниже, чем в контрольных клетках. Избыток витамина D способствует снижению активности аденилатциклазы за счет сокращения числа рецепторов ТТГ и повышения уровня G-белка Gi-2, ингибирующего активность аденилатциклазы в клетках щитовидной железы [21]. Поэтому дозирование витамина D во время беременности не должно превышать рекомендуемые нормы потребления [22]. Это положение нашло свое отражение в совместном рациональном дозировании и йода, и витамина D в витаминно-минеральных комплексах для беременных, таких как Витрум® Пренатал Форте.

Витамин B2 (рибофлавин)

Рибофлавин является кофактором многих ферментов энергетического метаболизма и существенно необходим для энергетического обмена. При недостатке рибофлавина уменьшается активность ферментов и, следовательно, страдает окисление органических веществ, дающих энергию для роста и развития организма. Дефицит рибофлавина прежде всего отражается на тканях, богатых капиллярами и мелки-

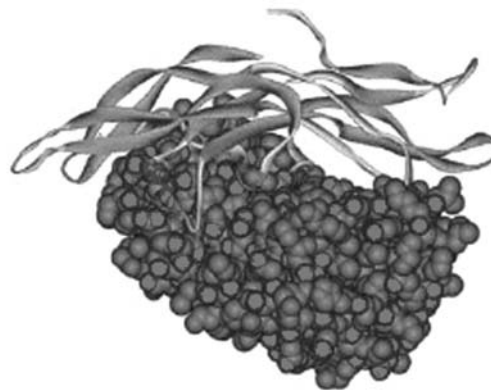


Рис. 3. Пространственная структура тиреоид-стимулирующего гормона (ТСГ, ленточная модель, сверху) в комплексе с рецептором (сферы, внизу)

ми сосудами. Поскольку к этим тканям относятся плацента и ткань мозга, то частым проявлением дефицита рибофлавина является плацентарная и церебральная недостаточность. При нутрициальном дефиците рибофлавина риск развития дефектов конечностей возрастает в 3 раза [23]. Диетарный дефицит рибофлавина и никотинамида был выше у матерей, родивших детей с врожденным пороками сердца [24]. При дефиците рибофлавина увеличивается риск образования расщелин неба у плода [25] в первом триместре и гестозов у беременной в последующих триместрах [26].

Рибофлавин-зависимый фермент йодотирозин дейодиназа (ген *IYD*) высвобождает йодид из моно- и дийодотирозина, образующихся в процессе биосинтеза гормонов щитовидной железы. Установление пространственной структуры фермента (рис. 4) указало на существование субстрат-флавинового комплекса, стабилизированного обширной сетью водородных связей [27]. Структура йодотирозин дейодиназы однозначно показывает, что в каталитический центр фермента входит важное производное рибофлавина – флавинаденин мононуклеотид. Поэтому достаточное потребление рибофлавина, конечно же, имеет важное значение для поддержания нормального метаболизма йода.

Витамин В12 и фолаты

Витамины В6 (пиридоксин), В9 (фолаты) и В12 (цианокобаламин) являются синергистами друг для друга [28]. Метаболизм фолатов и процессы метилирования ДНК, столь важные для роста клеток, нарушаются при дефиците каждого из этих трех витаминов. Реакции метилирования ДНК, происходящие с участием В12, также способствуют обезвреживанию гомоцистеина [29]. Для гиповитаминоза В12 типично возникновение мегалобластной анемии, сопровождающейся появлением в крови и костном мозге ретикулоцитов, гемолизом, лейкопенией и тромбоцитопенией. Недостаток витамина В12 у беременных негативно сказывается на метаболизме фолатов и увеличивает риск развития врожденных дефектов плода, прежде всего дефектов нервной трубки [30–32].

Рост и развитие щитовидной железы плода наиболее интенсивно протекает до 24-й недели беременности [2]. В это время щитовидная железа плода остро нуждается в факторах роста, таких как витамин А, фолаты и В12. Одновременно фолликулы развивающейся щитовидной железы плода интенсивно накапливают йод, поэтому дефицит таких факторов роста, как фолаты и В12, будет способствовать увеличению риска патологии щитовидной железы плода.

В клинических исследованиях было найдено, что уровни фолатов взаимосвязаны с уровнями ТТГ [33], вероятно, через физиологическую обратную связь «щитовидная железа–гипофиз». Уровни витамина В12 в сыворотке крови также связаны с состоянием щитовидной железы [34]. Ретроспективный анализ пациентов показал значимую корреляцию между уровнями фолатов, В12 и гипотиреозом. В группе из 116 пациентов с гипотиреозом дефицит В12 был обнаружен, по крайней мере, у 40% пациентов. Гипотиреоидные пациенты с дефицитом В12 получали внутримышечные инъекции витамина В12, что приводило к статистически значимому уменьшению симптомов гипотиреоза [35].

Миоинозитол (витамин В8)

Инозитол стимулирует активность протеинкиназы С и повышает экспрессию ретиноидных рецепторов, опосредующих действие витамина А. Этот процесс способствует ускорению закрытия нервной трубки (ДНТ) у плода [36]. Дотации инозитола во время беременности снижают риск фолат-резистентных форм ДНТ и других пороков развития [37, 38].

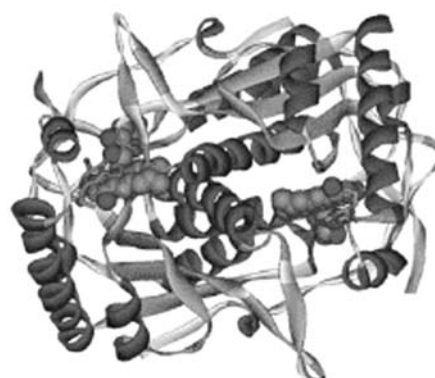


Рис. 4. Пространственная структура рибофлавин-зависимого фермента йодтирозин дейодиназы (PDB файл 3gh8). Показаны два активных центра фермента с флавинаденин мононуклеотидом (ФМН, сферы) и ди-йодтирозином (решетчатая модель)

В щитовидной железе тиреостимулирующий гормон активирует одноименный рецептор и передает сигнал внутрь тиреоцитов через цАМФ и инозитолфосфат-зависимые сигнальные каскады. У пациентов с гомозиготной мутацией L653V гена *TSHR* (рецептор ТСГ) наблюдалась эутиреоидная гипертиреотропиемия. Сигнальная активность ТСГ через инозитолфосфатные каскады была в 7 раз ниже по сравнению с пациентами, имеющими вариант L653 гена *TSHR*. Результаты данного клинического исследования указывают на непосредственное участие сигнального каскада рецептор-ТСГ/инозитол/кальций в регуляции метаболизма йода [39].

Цинк

Имея существенное значение для активации более 2 тыс. факторов транскрипции и других белков, цинк необходим для многих биохимических процессов, и прежде всего для деления и роста клеток всех тканей плода. Дефицит цинка влияет на функцию щитовидной железы и наоборот: гормоны щитовидной железы оказывают влияние на метаболизм цинка, модулируя всасывание и выведение этого микроэлемента. Анализ содержания микроэлементов в щитовидной железе у 65 пациентов с узловым зобом и у 50 здоровых показал, что уровни содержания Zn, Cu, Mn и Fe в щитовидной железе были значительно ниже у пациентов с зобом ($p < 0,05$) [40]. В исследовании с участием 70 пациентов с узловым зобом большему объему щитовидной железы соответствовали более низкие значения уровней цинка в сыворотке крови ($p = 0,05$) [41].

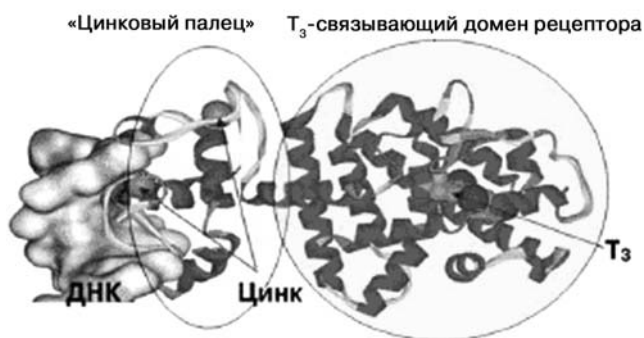


Рис. 5. Модель структуры T_3 -рецептора (PDB файл 2h79). Показаны участки связывания цинка и гормона T_3

Так как цинк входит в состав более 2 тыс. белков, молекулярные механизмы воздействия цинка на метаболизм йода весьма разнообразны. Особо следует отметить, что цинк входит в состав рецептора к ТЗ. В структуре этого рецептора были обнаружены т.н. «цинковые пальцы» (рис. 5) – специализированные фрагменты белка, хелатирующие цинк [42]. Эффективность лечения эндемического зоба монопрепаратами йода значительно снижена при дефиците цинка [43]. Цинксодержащий фермент супероксиддисмутаза обеспечивает антиоксидантную защиту щитовидной железы, а снижение активности этого фермента увеличивает риск гиперплазии щитовидной железы [44].

Интенсивная физическая активность воздействует на уровни гормонов и микроэлементов. У 10 добровольцев (средний возраст 19 ± 2 года), не подвергающихся регулярным физическим нагрузкам, были измерены уровни тиреоидных гормонов до и после нагрузки на велотренажере. Затем добровольцы получали 3 мг/кг/сут сульфата цинка вместе со своей обычной диетой в течение 4 недель и прошли повторный тест с измерением уровня гормонов. Результаты показывали, что упражнения способствовали снижению уровня тиреоидных гормонов и тестостерона, а указанная доза цинка, принимаемая с пищей, предотвращала снижение уровня гормонов щитовидной железы ($p < 0,05$) [45].

Селен

Селен относится к ультрамикроэлементам, имеющим особую ценность для жизнедеятельности женщины во время беременности и для развития плода. Селен моделирует иммунитет, является антиоксидантом и обладает защитным влиянием на цитоплазматические мембраны, не допуская их повреждения и генетического нарушения. Селен участвует в формировании и поддержании функции зрения. Селен, наряду с кобальтом и магнием, является фактором, который противодействует нарушению хромосомного аппарата [1].

Во время беременности дефицит селена нарастает к родам, поэтому неслучайно в регионах с дефицитом селена максимальная летальность от селендефицитной кардиомиопатии отмечается среди только что родивших женщин [3]. Известно, что факторы риска развития сердечно-сосудистых заболеваний (курение, гиперхолестеринемия) сопряжены с дефицитом селена в плазме крови. Отмечена взаимосвязь между дефицитом селена и частотой внезапной «колыбельной» смерти у детей. При дефиците селена у женщин наблюдается латентное течение иммунодефицитного синдрома с фиброзно-кистозными мастопатиями, папилломатозом, астенией и психастенией, блокадой правой ножки пучка Гиса. Селен – антагонист ртути, кадмия и мышьяка, способен защищать организм беременной и плода от этих элементов и радиации, в меньшей степени – от свинца и таллия. При дефиците селена в организме беременной плод усиленно накапливает мышьяк, кадмий и ртуть, радиоизотопы [1]. Внутриутробная интоксикация ртутью вызывает повреждение селенобелков в мозге и щитовидной железе плода, что может играть роль в развитии врожденной патологии нервной системы и гипотиреоза. Назначение микродоз селена элиминирует канцерогенный и генотоксический эффекты апоптогенных металлов: кадмия, ртути, свинца и др.

Селен влияет на репродуктивное здоровье и мужчин, и женщин. Использование селенсодержащих препаратов позволяет значительно повысить фертильность у женщин. При одновременном восстановлении уровня селена и цинка показатели фертильности еще более улучшаются. У мужчин селенсодержащие белки концентрируются в эпителии простаты и головках сперматозоидов. С этим связывают повышенную подвижность сперматозоидов и защитный по отношению к простате эффект при назначении селенсодержащих препаратов.

Микроэлементная пара «йод и селен» имеет важнейшее значение для функционирования щитовидной железы, прежде всего для метаболизма тиреоидных гормонов. В то время как йод необходим как строительный материал, из которого образуются два основных гормона щитовидной железы, трийодотиронин (ТЗ) и тетраiodотиронин (Т4), селен имеет важное значение для биосинтеза селенобелков тиреоидного метаболизма. Например, Se-зависимые йодтиронин дейодиназы контролируют переработку избытка тиреоидных гормонов, а внутриклеточные и секретируемые Se-зависимые глутатион пероксидазы вовлечены в антиоксидантную защиту щитовидной железы [3].

Было показано, что в районах, эндемичных и по йоду, и по селену, клиника йод-дефицитных состояний значительно более тяжелая. Результаты геобиохимического районирования позволяют предположить, что причиной развития эндемического кретинизма новорожденных можно рассматривать именно сочетанный недостаток йода и селена [46]. Эффекты влияния уровней йода и селена в сыворотке крови на размер и функции щитовидной железы были изучены в группе 73 здоровых школьников 7–12 лет. Более низкие уровни селена соответствовали более высокому объему щитовидной железы [4]. В ходе исследования группы из 400 детей в возрасте 7–13 лет средняя концентрация селена в крови была значительно ниже у детей с зобом (44 ± 8 мкг/л) по сравнению с детьми с нормальным размером щитовидной железы (49 ± 9 мкг/л, $p = 0,04$) [5].

Препараты селена могут быть весьма полезны в качестве дополнительной терапии тиреоидита Хашимото. Систематический обзор 4 проспективных исследований показал, что прием препаратов селена в течение 3 месяцев привел к значительному уменьшению уровней аутоантител к тиреоидной пероксидазе ($p = 0,0001$) и улучшению самочувствия пациентов (ОШ: 2,79, 95% ДИ: 1,21–6,47, $p = 0,02$) [6]. Известно, что в регионах с высоким дефицитом селена существенно выше заболеваемость аутоиммунным тиреоидитом в результате снижения активности глутатионпероксидазы в клетках щитовидной железы [2].

Медь

Медь участвует в многочисленных реакциях окислительно-восстановительного и энергетического обмена, углеводного и белкового обмена. Доказано, что недостаточная обеспеченность йодом, медью и кобальтом в течение 2,5 месяцев вызывала отчетливые нарушения йодного, углеводного и белкового обмена по сравнению с контролем, имевшим только дефицит йода [47]. Через 7 недель потребления диеты с дефицитом меди сывороточные уровни Т4 в ответ на стимуляцию тиролиберином были значительно ниже на фоне дефицита меди [48]. Также при создании диеты с дефицитом меди было продемонстрировано снижение уровней йодного метаболизма во всех органах и тканях за исключением печени, где наблюдалось резкое увеличение концентрации и содержания неорганического йода. Таким образом, дефицит меди может оказывать негативное влияние на обменные процессы йода [49].

Железо

Дефициты железа и йода остаются одной из основных проблем здравоохранения, и, по крайней мере, 30% населения земного шара страдают от дефицита этих микроэлементов. Эти дефициты часто сочетаны, особенно у беременных и у подростков. Недавние исследования показали, что высокая распространенность железодефицитной анемии среди детей в районах эндемического зоба может снизить эффективность программ восполнения йодного дефицита с использованием только йодированной соли [50].

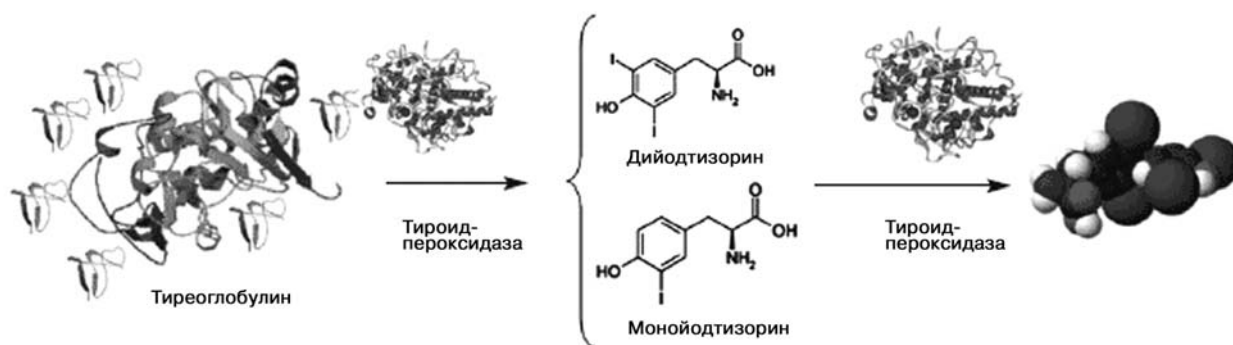


Рис. 6. Тиреопероксидаза (ген TPO) участвует в синтезе T₃ и T₄ из тиреоглобулина

Дефициты Си и Fe негативно воздействуют на гипоталамо–гипофизарно–тиреоидную ось гормональной регуляции. При дефиците железа наблюдается снижение общего уровня T₃ на 43%, а общего уровня T₄ на 67% [51]. Хорошо известно, что щитовидная железа принимает непосредственное участие в энергообмене и терморегуляции. Дефицит железа приводит не только к снижению уровней тиреоидных гормонов, но и сопровождается снижением интенсивности гормонального отклика на резкое переохлаждение [52]. Как было отмечено ранее, интенсивность метаболизма йода зависит от обеспеченности организма железом [7]. Дефицит железа снижает синтез тиреоидных гормонов путем снижения активности гем-зависимой тиреопероксидазы (рис. 6), так что железodefицитная анемия снижает эффективность препаратов йода в терапии и профилактике йод-дефицитных заболеваний [8].

В исследовании 132 пациентов с зобом и 225 контролей значительно более низкие уровни железа наблюдались среди пациентов с зобом (p<0,015) [40,53]. В исследовании 120 детей 7–13 лет с зобом почти у половины (45%) пациентов с низкими уровнями сывороточной концентрации железа (менее 60 мкг/дл) наблюдался зоб, несмотря на 22-месячную терапию йодидом калия или тироксином [5]. Таким образом, дефицит железа может способствовать значительному понижению эффективности терапии йодного дефицита монопрепаратами йода.

В исследовании 365 беременных наблюдался статус щитовидной железы и уровень железа. В третьем триместре беременности 40% женщин характеризовались истощением депо железа, 16% имели низкие уровни T₄ (менее 100 нМ). Истощение депо оценивалось комплексным методом, учитывающим уровни гемоглобина, ферритина, рецептора трансферрина. По сравнению с женщинами с нормальным состоянием депо железа, относительный риск гипотиреоза (низкий уровень T₄) был в 8 раз выше у женщин с истощенным депо железа (ОШ 7,8, 95% ДИ 4–15) [54].

Систематический анализ молекулярных функций белков метаболизма йода

Приведенные выше данные экспериментальных и клинических исследований показывают, что дефициты таких микронутриентов, как селен, витамин А, цинк, железо и др., оказывают значительное негативное влияние на обмен йода у беременной и плода. В некоторых случаях были рассмотрены молекулярные механизмы. С точки зрения как фундаментальных исследований, так и практической медицины представляет определенный интерес проведение систематического анализа взаимодействий между йодом и другими микронутриентами на молекулярном уровне. Результаты такого анализа, проведенного в ходе настоящего исследования с использованием метода анализа функциональных взаимосвязей [9], суммированы в таблице 1.

Таблица 1

Белки йодного метаболизма и эссенциальные микронутриенты

Белок	Ген	Функции	Генетическое заболевание
Йодотирозин дегалогеназа 1	IYD	Катализирует дейодинацию моноидтирозина при гидролизе тиреоглобулина. Кофакторы: ФМН (витамин В ₂), НАДФ (витамин РР)	Врожденный гипотиреоз 4 (ОМIM: 274800), зоб, чрезмерные уровни йодтирозина в крови и в моче
Тиреопероксидаза	TPO	Участвует в синтезе T ₃ и T ₄ . Кофакторы: Са, гем (Fe)	Врожденный гипотиреоз с дисморфогенезом типа 2А (ОМIM: 274500)
Рецептор тиреотропного гормона	TSHR	Рецептор тиролиберина, активизирует Mg-зависимые аденилатциклазы, опосредующие эффекты гормона	Врожденный гипотиреоз без зоба (ОМIM: 275200), низкий уровень гормонов щитовидной железы
Двойная оксидаза 2	DUOX2	Синтез перекиси водорода, необходимой для тиреопероксидазы и синтеза T ₃ , T ₄ . Кофакторы: ФАД (витамин В2), Са, Fe	Врожденный гипотиреоз в связи с дисморфогенезом тироидной железы (MIM: 607200)
Нейдезин	NENF	Имеет нейротрофический эффект и активизирует каскад ERK - путь выживания клеток. Кофактор: гем (Fe)	-
Йодтиронин деодиназы типа I, II	DIO1, DIO2	Дейодинация T ₄ в T ₃ , обеспечивает мозг плода гормоном T ₃ в критический период развития. Содержит селеноцистеин	Дисбаланс уровней T ₄ и T ₃ в плазме крови
Убиквитин гидролаза 33	USP33	Защищает DIO2 от протейолиза. Кофактор: Zn. Взаимодействует с Se-содержащими белками	Дисбаланс уровней T ₄ и T ₃ в плазме крови

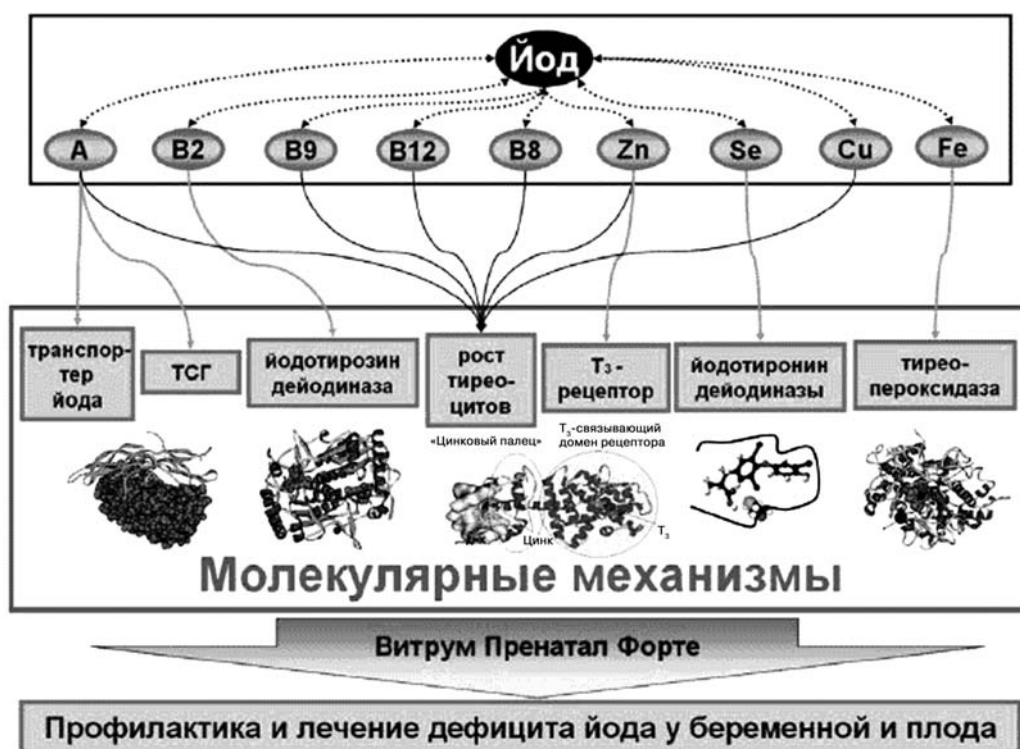


Рис. 7. Молекулярные механизмы синергистов йода

Следует отметить, что существуют более 20 белков метаболизма йода. Многие из этих белков (например, тиреоглобулин, транстиретин, монокарбоксилат-транспортеры и т.д.) не требуют каких-либо кофакторов и напрямую не зависят от какого-либо конкретного микронутриента. В таблице 1 суммирована информация обо всех известных на сегодняшний день белках йодного метаболизма, функция которых непосредственно зависит от того или иного микронутриента. Результаты анализа подтверждают важность взаимодействий между йодом и селеном (йодтиронин дейодиназа, убикивитин гидролаза), йодом и железом (тиреопероксидаза, двойная оксидаза, нейдезин), йодом и цинком (убиквитин гидролаза) на молекулярном уровне.

Проведенный анализ также указывает на очень интересные взаимодействия микронутриентов, которые пока еще не были изучены экспериментально или клинически. Так, метаболизм йода и проявление биологических эффектов йода могут зависеть от достаточных количеств кальция (который является кофактором тиреопероксидазы и двойной оксидазы 2) и магния (участвующего в передаче сигнала от рецепторов тиролиберина) – элемента, чрезвычайно важного для физиологического течения беременности [55]. Следует отметить, что у людей, проживающих на территориях с высоким содержанием кальция и магния в почве, эндемический зоб практически отсутствует. В то же время регионы с крайне низким содержанием кальция в питьевой воде одновременно эндемичны и по зобу [56] (рис. 7).

Следует также отметить взаимодействия йода с витаминами группы В (кофакторы НАДФ и ФМН в йодтирозиндегалогеназе, ФАД в двойной оксидазе). Эти взаимодействия должны быть исследованы в экспериментальных и клинических работах, поскольку определенно указывают на потенциальный фармакодинамический синергизм по отношению к йоду.

Таким образом, проведенный в настоящей работе анализ показывает, что биологические функции йода у беременной, плода, а также у репродуктивно активных женщин в предгравитарный период, в период послеродовой реабилитации будут проявляться гораздо слабее, если дефицит йода сочетается с дефицитами таких микронутриентов, как витамин А, витамины группы В, цинк, селен, медь, железо (рис. 7). Для ряда микронутриентов (витамины А и В12, селен, железо) уже имеются данные доказательной медицины, указывающие на снижение эффективности препаратов йода при дефиците этих микронутриентов. Дефицит йода и его синергистов приводит к различной патологии развития плода и осложнениям беременности. Информация о синергистах йода, систематизированная в настоящей статье, весьма важна для осознания необходимости приема беременными йода в комплексе с его синергистами, которые оптимально сочетаются в составе препарата Витрум® Пренатал Форте.

Заключение

Стандартным средством терапии и профилактики дефицита йода является использование препаратов йода (как правило, на основе высокоусвояемого йодида калия). Особенно чувствительны к дефициту йода беременные, женщины в ранний послеродовой период и периоде лактации, дети и подростки. Несмотря на определенный успех программ по терапии и профилактике йодного дефицита у беременных, определенная часть пациентов с йод-зависимыми заболеваниями остается резистентной к приему монопрепаратов йода. Это связано с тем, что метаболизм йода напрямую зависит не только от количества поступающего в организм йода, но и неразрывно сопряжен с обеспеченностью другими микронутриентами, из которых образуются кофакторы, принципиально необходимые для метаболизма йода. У беременных и кормящих дефицит йода особенно часто сочетается с дефицитами таких микронутриентов,

как витамин А, селен и железо. На фоне дефицита этих и других микронутриентов терапия препаратами йода неизбежно будет менее эффективной.

Учитывая результаты тысяч фундаментальных, эпидемиологических и клинических исследований, подтверждающих синергизм взаимодействия отдельных нутриентов с йодом, очевидно, что приверженность исключительно к монотерапии препаратами йода во время беременности не отражает современных научных взглядов.

В первом триместре развитие эмбриона особенно уязвимо и зависимо не только от йода и фолиевой кислоты, но и от обеспеченности многими другими эссенциальными микронутриентами [57]. Поэтому беременным, особенно в первом триместре, необходим прием препаратов йода в комбинации с его синергистами и другими эссенциальными микронутриентами. Например, препарат Витрум® Пренатал Форте содержит 150 мкг йода (калий йодид), ретинола (витамин А) 2500 МЕ, β-каротина 2500 МЕ, токоферола 30 МЕ, холекальциферола 10 мкг, аскорбиновой кислоты 120 мг, тиамин 3 мг, рибофлавина 3,4 мг, пантотеновой кислоты 10 мг, пиридоксина 10 мг, фолиевой кислоты 800 мкг, цианокобаламина 12 мкг, никотинамида 20 мг, биотина 30 мкг, кальция карбоната 250 мг, магния оксида 25 мг, железа fumarата 60 мг, меди оксида 2 мг, цинка оксида 25 мг, марганца сульфата 5 мг, молибдена (натрия молибдата) 25 мкг, селена (в форме натрия селената) 20 мкг, хрома хлорида 25 мкг. Как видно из приведенного выше состава, препарат Витрум® Пренатал Форте включает практически все известные на сегодняшний день синергисты йода. Подобный подход к нутрициальной коррекции не только позволит избежать полипрагмазии (вследствие того, что отпадает необходимость дополнительного назначения препаратов йода, цинка, меди, витаминов группы В, витамина А и т.д.), но и позволит интенсифицировать микронутриентную коррекцию витаминов и микроэлементов, не повышая дозы отдельных микронутриентов. При этом исключается передозировка отдельных витаминов и микроэлементов и существенно снижается вероятность риска аутоиммунных процессов в щитовидной железе, существующего при терапии только монопрепаратами йода.

В настоящей работе был проведен систематический анализ взаимосвязей между метаболизмом йода, функцией щитовидной железы и определенными микронутриентами. Показано, что витамины А, В12, фолаты и микроэлементы цинк, селен, железо и медь являются фармакодинамическими синергистами йода, т.е. необходимы для осуществления биологических эффектов йода. Анализ также указал на весьма интересные взаимодействия микронутриентов: метаболизм йода может зависеть от достаточных количеств кальция, магния, а также витамина В2 и витамина РР (никотинамид). Результаты анализа позволяют утверждать, что на фоне дефицита перечисленных выше микронутриентов терапия и профилактика йод-дефицитных заболеваний может быть значительно менее эффективной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины, макро- и микроэлементы, ГеотарМед, М., 2008, 957 С.
2. Фархутдинова Л.М. Зоб как медико-геологическая проблема. Гилем, Уфа, 2005, 236 С.
3. Schomburg L, Kohrle J. On the importance of selenium and iodine metabolism for thyroid hormone biosynthesis and human health. *Mol Nutr Food Res.* 2008; 52 (11): 1235–1246.
4. Aydin K, Kendirci M, Kurtoglu S, Karakucuk EI, Kiris A. Iodine and selenium deficiency in school-children in an endemic goiter area in Turkey. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2002;15 (7):1027–1031.
5. Brzozowska M, Kretowski A, Podkowicz K. Evaluation of influence of selenium, copper, zinc and iron concentrations on thyroid gland size in school children with normal ioduria, *Pol Merkur Lekarski.* 2006; 20 (120): 672–677.
6. Toulis KA, Anastasilakis AD, Tzellos TG, Goulis DG, Kouvelas D. Selenium supplementation in the treatment of Hashimoto's thyroiditis: a systematic review and a meta-analysis. *Thyroid.* 2010;20 (10): 1163–1173.
7. Triggiani V, Tafaro E, Giagulli VA, Sabba C, Resta F, Licchelli B, Guastamacchia E. Role of iodine, selenium and other micronutrients in thyroid function and disorders. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets.* 2009;9 (3): 277–94.
8. Zimmermann MB, Kohrle J. The impact of iron and selenium deficiencies on iodine and thyroid metabolism: biochemistry and relevance to public health. *Thyroid.* 2002;12(10):867–878.
9. Torshin I.Yu. Sensing the change from molecular genetics to personalized medicine. *Nova Biomedical, NY, USA,* 2009, ISBN–10: 1–60692–217–3, 350pp.
10. Zimmermann MB. Interactions of vitamin A and iodine deficiencies: effects on the pituitary-thyroid axis. *Int J Vitam Nutr Res.* 2007; 77(3): 236–240.
11. Hess SY. The impact of common micronutrient deficiencies on iodine and thyroid metabolism: the evidence from human studies. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2010;24(1):117–132.
12. Muhlbauser M, da Silva AC, Marassi MP, Lourenco AL, Ferreira AC, de Carvalho DP. Retinoic acid modulation of thyroid dual oxidase activity in rats and its impact on thyroid iodine organification. *J Endocrinol.* 2010;205(3):271–7.
13. Silva AC, Marassi MP, Muhlbauser M. Retinoic acid effects on thyroid function of female rats. *Life Sci.* 2009;84(19–20):673–7
14. Biebinger R, Arnold M, Langhans W, Hurrell RF, Zimmermann MB. Vitamin A repletion in rats with concurrent vitamin A and iodine deficiency affects pituitary TSHbeta gene expression and reduces thyroid hyperstimulation and thyroid size. *J Nutr.* 2007;137(3):573–577.
15. Zimmermann MB, Jooste PL, Mabapa NS, Vitamin A supplementation in iodine-deficient African children decreases thyrotropin stimulation of the thyroid and reduces the goiter rate. *Am J Clin Nutr.* 2007;86(4):1040–1044.
16. Zimmermann MB, Wegmuller R. The effects of vitamin A deficiency and vitamin A supplementation on thyroid function in goitrous children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89 (11):5441–5447.
17. Торшин И.Ю., Громова О.А., Рыдаков К.В. Значение коррекции кальция и витамина Д при рахите, *Педиатрия им. Сперанского, № 6,* 2008.
18. Eyles D, Brown J, Mackay-Sim A, McGrath J, Feron F. Vitamin D3 and brain development. *Neuroscience.* 2003;118(3):641–653.
19. Berg JP, Torjesen PA, Haug E. 1,25-dihydroxyvitamin D3 attenuates TSH and 8-(4-chlorophenylthio)-cAMP-stimulated growth and iodide uptake by rat thyroid cells (FRTL-5). *Thyroid.* 1993;3(3):245–251.
20. Berg JP, Liane KM. Vitamin D receptor binding and biological effects of cholecalciferol analogues in rat thyroid cells. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 1994;50(3–4):145–150.
21. Berg JP, Sandvik JA, Ree AH. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 attenuates adenyl cyclase activity in rat thyroid cells: reduction of thyrotropin receptor number and increase in guanine nucleotide-binding protein Gi-2 alpha. *Endocrinology.* 1994;135(2):595–602.
22. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации, МР 2.3.1.2432–0, Москва, 2008, 47 с.
23. Robitaille J, Carmichael SL, Shaw GM, Olney RS. Maternal nutrient intake and risks for transverse and longitudinal limb deficiencies: data from the National Birth Defects Prevention Study, 1997–2003. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2009;85(9):773–779.
24. Smedts HP, Rakhshandehroo M, Verkleij-Hagoort AC, de Vries JH, Ottenkamp J, Steegers EA, Steegers-Theunissen RP. Maternal intake of fat, riboflavin and nicotinamide and the risk of having offspring with congenital heart defects. *Eur J Nutr.* 2008;47(7):357–65.
25. Shaw GM. Rasmussen SA. Maternal nutrient intakes and risk of orofacial clefts. *Epidemiology.* 2006 May; 17(3): 285–91.
26. Neugebauer J. Riboflavin supplementation and preeclampsia. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006 May; 93(2): 136–7.
27. Thomas SR, McTamney PM, Adler JM, Laronde-Leblanc N, Rokita SE. Crystal structure of iodotyrosine deiodinase, a novel flavoprotein responsible for iodide salvage in thyroid glands. *J Biol Chem.* 2009;284(29):19659–67.
28. Terroine T. Biochemical anomalies and teratogenic avitaminosis. *Annee Biol* 1967; 6 (7): 329–59.
29. Громова О.А., Торшин И.Ю., Применение фолиевой кислоты в акушерской практике Обучающие программы ЮНЕСКО, Москва, 2009, 63 с.
30. Black MM. Effects of vitamin B12 and folate deficiency on brain development in children. *Food Nutr Bull.* 2008 Jun;29(2 Suppl):S126–31.

31. Molloy AM, Kirke PN. Maternal vitamin B12 status and risk of neural tube defects in a population with high neural tube defect prevalence and no folic Acid fortification. *Pediatrics*. 2009 Mar;123(3):917–23.
32. Zhang T, Xin R, Gu X. Maternal serum vitamin B12, folate and homocysteine and the risk of neural tube defects in the offspring in a high-risk area of China. *Public Health Nutr*. 2009 May;12(5):680–6.
33. Lippi G, Montagnana M. Prevalence of folic Acid and vitamin B12 deficiencies in patients with thyroid disorders. *Am J Med Sci*. 2008;336(1):50–52.
34. Orzechowska-Pawilojc A. Homocysteine, folate, and cobalamin levels in hyperthyroid women before and after treatment. *Endokrynol Pol*. 2009;60(6):443–448.
35. Jabbar A, Yawar A, Waseem S. Vitamin B12 deficiency common in primary hypothyroidism. *J Pak Med Assoc*. 2008;58(5):258–261.
36. Greene ND, Copp AJ. Inositol prevents folate-resistant neural tube defects in the mouse. *Nat Med*. 1997;3(1):60–66.
37. Cavalli P, Tedoldi S, Riboli B. Inositol supplementation in pregnancies at risk of apparently folate-resistant NTDs. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*. 2008;82(7):540–542.
38. Krapels IP, Rooij IA, Wevers RA. Myo-inositol, glucose and zinc status as risk factors for non-syndromic cleft lip with or without cleft palate in offspring: a case-control study. *BJOG*. 2004;111(7):661–668.
39. Grasberger H, Van Sande J, Hag-Dahood Mahameed A, Tenenbaum-Rakover Y, Refetoff S. A familial thyrotropin (TSH) receptor mutation provides in vivo evidence that the inositol phosphates/Ca²⁺ cascade mediates TSH action on thyroid hormone synthesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(7):2816–20.
40. Blazewicz A, Dolliver W. Determination of cadmium, cobalt, copper, iron, manganese, and zinc in thyroid glands of patients with diagnosed nodular goitre using ion chromatography. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2010;878(1):34–8.
41. Ertek S, Cicero AF, Caglar O, Erdogan G. Relationship between serum zinc levels, thyroid hormones and thyroid volume following successful iodine supplementation. *Hormones (Athens)*. 2010;9(3):263–268.
42. Кандрор В.И. Современные проблемы тиреодологии. Проблемы эндокринологии. Т. 45, № 1, С. 3–7.
43. Вельданова М.В. Эффективность применения калия йодида при диффузном нетоксическом зобе у детей в различных биогеохимических провинциях России. *Клиническая тиреодология*, 2003, Т. 1, № 1, С. 14–17.
44. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Клеминская В.М. Дифференциальная диагностика и лечение эндокринных заболеваний. М., Медицина, 2002, 752 с.
45. Kilic M. Effect of fatiguing bicycle exercise on thyroid hormone and testosterone levels in sedentary males supplemented with oral zinc. *Neuro Endocrinol Lett*. 2007;28(5):681–685.
46. Грекова Т.И., Бурлачук В.Т., Будиевский А.В., Курутько В.Н. Тиреоидные гормоны и нетиреоидная патология: профилактика и лечение. Петрозаводск, ИнтелТек, 2005, 250 с.
47. Marsakova NV, Esipenko BE. Iodine, carbohydrate and protein metabolism in rats with iodine, copper and cobalt deficiency. *Fiziol Zh*. 1990;36(1):51–59.
48. Allen DK, Hassel CA, Lei KY. Function of pituitary-thyroid axis in copper-deficient rats. *J Nutr*. 1982;112(11):2043–2046.
49. Esipenko BE, Marsakova NV. The effect of copper on the metabolism of iodine, carbohydrates and proteins in rats. *Fiziol Zh*. 1990;36(2):35–43.
50. Zimmermann MB. The influence of iron status on iodine utilization and thyroid function. *Annu Rev Nutr*. 2006;26:367–389.
51. Bastian TW, Prohaska JR, Georgieff MK, Anderson GW. Perinatal iron and copper deficiencies alter neonatal rat circulating and brain thyroid hormone concentrations. *Endocrinology*. 2010;151(8):4055–65
52. Beard J, Tobin B, Green W. Evidence for thyroid hormone deficiency in iron-deficient anemic rats. *J Nutr*. 1989;119(5):772–778.
53. Kazi TG, Kandhro GA, Afridi HI. Interaction of copper with iron, iodine, and thyroid hormone status in goitrous patients. *Biol Trace Elem Res*. 2010;134(3):265–79.
54. Zimmermann MB, Burgi H, Hurrell RF. Iron deficiency predicts poor maternal thyroid status during pregnancy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(9):3436–40
55. Torshin I.Yu., Gromova O.A. Magnesium and pyridoxine: fundamental studies and clinical practice. Nova Science, 2009, ISBN–10: 1–60741–704–9. 250pp.
56. Николаев О.В. Эндемический зоб и кретинизм. Руководство по клинической эндокринологии. М.: МедГиз, 1958, с. 57–78.
57. Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетрашвили Н.К., Лисицына Е.Ю. Систематический анализ взаимосвязи витаминов и пороков развития, Акушерство и гинекология, 2010, № 12

Профилактика и лечение венозных тромбоэмболических осложнений и хронических заболеваний вен нижних конечностей у беременных

М.Н. Кудыкин¹, А.Э. Клецкин, Т.С. Качалина, Р.И. Сюбаева², В.А. Пугин², Т.С. Измайлова

¹Нижегородская государственная медицинская академия

²Городская больница № 13 – городской ангиохирургический центр, Нижний Новгород

Флебология, 4, 2010

Цель исследования – выявление основных причин развития венозных тромбоэмболических осложнений у беременных и определение возможности включения осмотра врача-флеболога в стандарт ведения беременности. Установлено, что сочетание избыточной массы тела и беременности влияет на развитие венозных тромбозов, данная категория женщин нуждается в более пристальном внимании. Предложенные лечебные действия (включающие назначение ношения индивидуального компрессионного трикотажа и назначение приема диосминсодержащего флеботропного препарата) позволяют эффективно и безопасно купировать явления венозного тромбоза, а использование в клинической практике разработанных профилактических мероприятий (динамическое наблюдение врача-флеболога, подбор компрессионного трикотажа, прием флеботропного препарата) – уменьшить частоту развития венозных тромбоэмболических осложнений.

Ключевые слова: беременность, венозный тромбоз, профилактика, лечение.

Исследованиями, проведенными в последние десятилетия [1–3], определено установлено значение беременности в развитии хронических заболеваний вен (ХЗВ) нижних конечностей. Также практически не остается сомнений, что беременность является важным фактором риска развития венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) [2], что требует пристального внимания к венозной системе у этой категории женщин. В связи с этим вполне закономерным представляется участие врачей-флебологов в ведении беременности.

Вместе с тем четкая концепция ведения беременности, учитывающая значение изменений в венозной системе беременной женщины, на сегодняшний день отсутствует. Существующие нормативные документы, регламентирующие порядок оказания специализированной консультативной помощи, предполагают осмотр ангиохирурга или флеболога только в случае возникновения осложнений со стороны венозной системы и никак не определяют порядок профилактических действий [4]. В доступной литературе мы не обнаружили сведений относительно существования стандарта оказания специализированной флебологической помощи беременным.

Цель настоящей работы – выявить основные причины развития осложнений со стороны венозной системы, показать необходимость их активной профилактики, определить эффективные протоколы лечения и диагностики у беременных женщин, обосновать целесообразность включения осмотра врача-флеболога в стандарт ведения беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено с января 2007 г. по май 2010 г. на базе городской больницы №13 (городского ангиохирургического центра), городской клинической больницы №40 (городского флебологического центра), родильных домов № 4

и № 7, негосударственного лечебно-профилактического учреждения «Клиника Персона» Нижнего Новгорода. В соответствии с поставленной целью было сформировано два основных независимых направления проспективного несравнительного исследования.

Первую когорту наблюдавшихся составили 46 беременных женщин с различными формами ВТЭО, получавших лечение в условиях специализированных хирургических стационаров. Критерием включения в эту группу было наличие клинически установленного диагноза острого венозного тромбоза и подтвержденной беременности.

Вторую когорту обследуемых составили 149 беременных, находившихся под совместным наблюдением акушеров-гинекологов и врача-флеболога. В этой группе первичный осмотр флеболога проводили при постановке на учет по ведению беременности.

Всем беременным, включенным в исследование, проводили ультразвуковое дуплексное ангиосканирование в динамике с целью выявления органической или функциональной патологии вен нижних конечностей на сканерах ALOKA 3500, 5500 (Япония), ESAOTE MEGAS (Италия) и SONIX OP (Канада), MEDISON AQUIX XQ (Корея) с использованием мультисекторных электронных датчиков конвексного и линейного типов частотой от 3,5 до 12 МГц. Выявляли наличие и протяженность тромботического поражения венозной системы, состояние клапанного аппарата вен, протяженность патологического тока крови, степень и локализацию варикозной трансформации поверхностных венозных сосудов.

Активно выявляли сопутствующую соматическую патологию (ожирение, геморроидальная болезнь, хронический колит и т.п.), рассчитывали индекс массы тела (ИМТ). Во время первичного осмотра оценивали предрасполагающие к развитию ХЗВ факторы, особенности образа жизни, трудовой деятельности, наличие признаков хронической венозной недостаточности (ХВН), сопутствующей патологии нижних конечностей (артриты, плоскостопие, лимфедема и т.п.).

Особое внимание уделяли выявлению изменений в свертывающей системе, для этого во всех случаях определяли коагулограмму с изучением маркеров коагулопатий.

Из исследования исключали беременных с наркотической или алкогольной зависимостью, ВИЧ-инфицированных, не желавших соблюдать протокол исследования и тех, кто по каким-либо причинам не мог этого делать. Кроме того, в исследование не включали пациенток с отягощенным течением настоящей беременности, тяжелыми формами гестоза.

Всем беременным в первой когорте назначали постоянное ношение лечебного компрессионного трикотажа. Лечение в обязательном порядке дополняли назначением низкомолекулярного гепарина эноксапарина натрия (клексан, производство «Sanofi-Aventis», Франция). Эноксапарин вводили подкожно из расчета 1,5 мг на 1 кг массы тела 1 раз в сутки на про-

тяжении 10 дней, в соответствии с инструкцией по медицинскому применению препарата. Все беременные с ВТЭО принимали диосмин (Флебодиа 600, «Laboratoires INNOTHERA», Франция) по 2 таблетки 1 раз в день в течение 10 дней, далее по 1 таблетке 1 раз в день. Назначение этого лекарственного средства обусловлено необходимостью купирования симптомов венозной недостаточности у пациенток с венозным тромбозом (ощущение тяжести и боли в пораженной конечности, отека). Препарат отменяли за 2 нед до предполагаемого срока родов. При наличии восходящего тромбоза в бассейне большой подкожной вены, выраженных конгломератов тромбированных вен и флотирующего тромбоза проводили хирургическое вмешательство. Местные средства, внутривенные инфузии реологически активных препаратов и дезагреганты не использовали.

Предложенная нами лечебно-диагностическая программа ведения беременных с участием врача-флеболога предполагает дифференцированный подход в зависимости от степени выраженности ХЗВ. Во второй когорте женщин при отсутствии признаков ХЗВ на первичном осмотре контрольный визит назначали в сроке беременности 30–32 нед. Беременные получали рекомендации по коррекции образа жизни, устранению предрасполагающих факторов, обязательно назначали профилактический компрессионный трикотаж. При выявлении признаков ХЗВ устанавливали причину заболевания, профилактические и лечебные мероприятия назначали в соответствии со степенью выраженности ХВН. Для коррекции явлений ХВН, кроме индивидуально подобранного лечебного компрессионного трикотажа, с III триместра беременности назначали диосмин. Проведенные клинические испытания [5] показали высокую эффективность этого средства для коррекции явлений ХВН. Препарат разрешен к применению у бе-

ременных, а опыт его использования для профилактики фетоплацентарной недостаточности показал его безопасность как для беременной, так и для плода [6, 7].

В родах и в ранний послеродовой период все беременные обеих когорт использовали индивидуально подобранный госпитальный компрессионный трикотаж.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ наблюдений за беременными первой когорты показал, что ВТЭО возникли в среднем при сроке беременности $28,7 \pm 4,9$ нед. Средний возраст беременных составил $32,4 \pm 3,5$ года. Более чем у 50% (26) женщин выявлен осложненный акушерско-гинекологический анамнез. Две и более беременностей, закончившихся родами, в анамнезе были у 14 пациенток. Аборт в анамнезе отмечен у 20 (43%) женщин. У всех женщин выявлены те или иные сопутствующие заболевания (рис. 1). ИМТ более 25 кг/см^2 обнаружен у 26 (56,5%) больных.

При проведении ультразвукового исследования венозной системы поражение глубоких вен отмечено у 14 пациенток, в том числе у 10 был поражен подколенноберцовый сегмент венозной системы, у 4 – подвздошнобедренный. Во всех случаях тромбоз глубоких вен носил окклюзивный характер, признаков флотации не обнаруживали.

У 26 женщин выявлены признаки тромботического поражения поверхностной венозной системы нижних конечностей, у 21 – признаки варикотромбофлебита, у 2 обнаружен флотирующий тромб в сафенофemorальном соустье, что потребовало экстренного оперативного пособия. У 6 беременных выявлено сочетанное поражение глубокой и поверхностной венозной систем (рис. 2). 5 беременных оперированы по

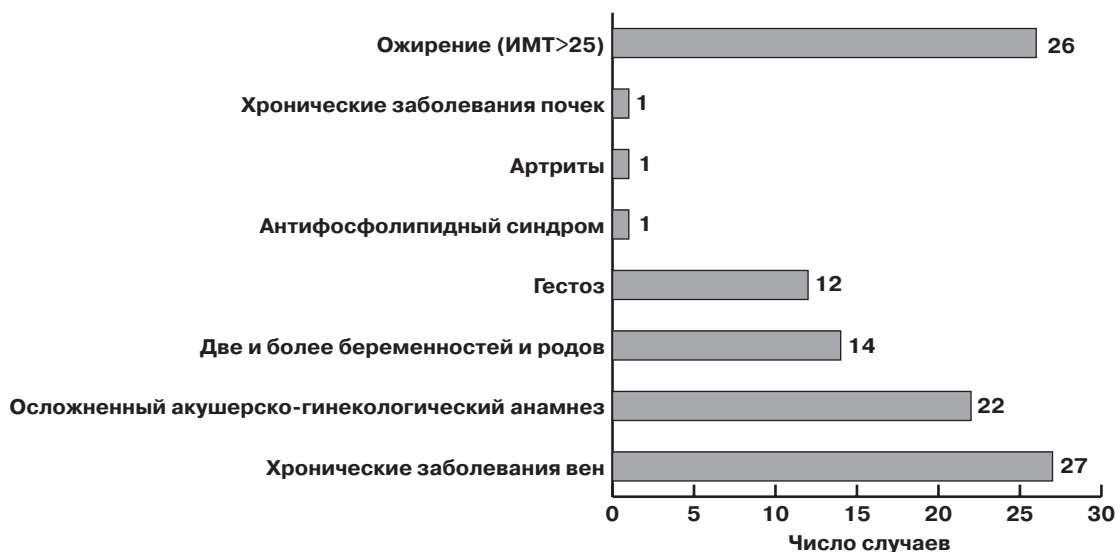


Рис. 1. Выявленная сопутствующая патология у беременных с венозными тромботическими осложнениями.

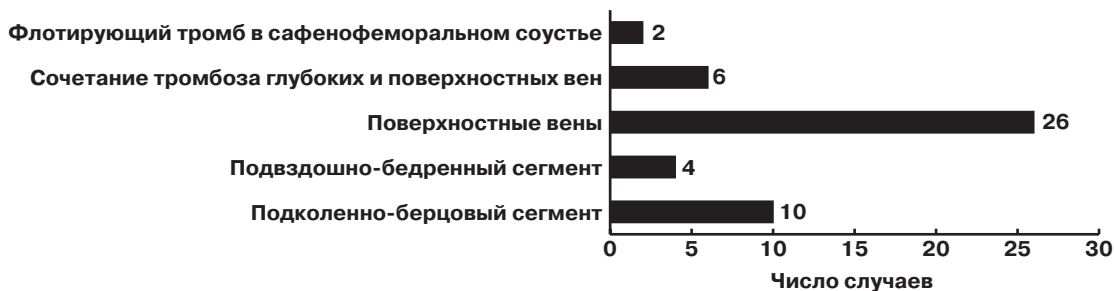


Рис. 2. Локализация венозных тромбозов у беременных

поводу восходящего тромбоза в бассейне большой подкожной вены.

Судьбу беременных первой когорты до родов и в течение 3 мес послеродового периода удалось проследить во всех случаях. Естественное родоразрешение произошло у 19 (41,4%) женщин, оперативное родоразрешение было произведено в 27 (58,6%) наблюдениях, при этом показанием к оперативному родоразрешению стал факт перенесенного венозного тромбоза. Эпизодов тромбоэмболии легочной артерии не было ни в одном случае.

Во второй когорте средний срок беременности при первичном обращении к флебологу составил $7,4 \pm 1,4$ нед и совпадал с постановкой на учет по ведению беременности. Организационная модель оказания специализированной консультативной помощи беременным, предложенная нами, предусматривает обязательное посещение флеболога при постановке на учет по беременности наряду с консультативными осмотрами других специалистов (терапевта, окулиста, стоматолога, ЛОР и др.).

Средний возраст беременных второй когорты составил $30,2 \pm 2,8$ года. Во время первичного осмотра выявлена следующая сопутствующая патология: артриты – у 12, плоскостопие – у 96, лимфедема – у 23, ожирение с ИМТ более 25 кг/м^2 – у 58, геморроидальная болезнь – у 49, хронические колиты – у 18.

У 2 беременных был подтвержден антифосфолипидный синдром, что потребовало помимо стандартного назначения компрессионного профилактического трикотажа дополнительного назначения антикоагулянтной терапии (эноксапарин $0,4 \text{ мл}$ 1 раз в сутки) на весь срок беременности.

Отсутствие признаков ХЗВ и связанных с ними явлений ХВН при первичном осмотре зафиксировали только у 32 (21%) беременных.

Из 117 беременных с ХЗВ первая беременность была у 28 женщин, вторая – у 39. Две беременности и более в анамнезе имелись у 50 женщин. У 6 беременных при ультразвуковом исследовании выявлена посттромботическая болезнь, из них 2 беременные имели открытые венозные трофические язвы голени. У 111 беременных обнаружены признаки варикозной болезни нижних конечностей. По степени выраженности клинических проявлений эти беременные распределялись следующим образом (в соответствии с классификацией СЕАР): С1 (телеангиктазии и ретикулярный варикоз) – у 69 (62,2%), С2 (варикозные вены) – у 26 (23,4%), С3 (венозный отек) – у 12 (10,8%), С4 (изменения кожи голени) – у 4 (3,6%). Контрольные осмотры флеболога проводили каждый триместр беременности, кроме этого выполняли ультразвуковое ангиосканирование, анализы крови и коагулограмму. Во время этих визитов, при наличии ХВН, особое внимание уделялось определению признаков ее прогрессирования, появлению новых несостоятельных венозных сегментов, протяженности патологического тока венозной крови.

Установлено, что в подавляющем большинстве случаев ухудшения состояния венозной гемодинамики не произошло. Увеличение протяженности патологического рефлюкса наблюдалось у 4 (2,7%) беременных, появление относительной несостоятельности клапанов глубоких вен – у 12 (8%). Прогрессирование варикозной трансформации поверхностных вен выявлено у 26 (17,4%) беременных. У 22 беременных имело место появление новообразованных ретикулярных вен и телеангиктазов, увеличение в объеме предсуществующих измененных внутрикожных сосудов. У 4 (2,7%) женщин было отмечено появление вульварных вариксов и варикозной трансформации вен наружных половых органов в бассейне наружной срамной вены. Трофические изменения кожи голени не имели тенденции к прогрессированию, более того, длительно существующие трофические язвы венозной этиологии

эпителизовались спустя 8 нед регулярного ношения трикотажа 2-го класса компрессии.

Назначаемый с III триместра беременности диосмин показал прекрасную переносимость и безопасность при приеме беременными, что подтверждается данными многочисленных исследований [6, 7]. Среди беременных, находившихся под нашим наблюдением, ни в одном случае не требовалось отмены препарата, связанной с наличием побочных эффектов или развитием аллергических реакций.

Последний контрольный осмотр проводили в срок 37–38 нед беременности, когда совместно с акушером-гинекологом решали вопрос о выборе метода родоразрешения. Противопоказаний к естественному родоразрешению, связанных с венозной патологией, не было выявлено ни у одной женщины второй когорты. Тем не менее оперативное родоразрешение было предпринято у 12 женщин, что обуславливалось особенностями течения беременности, предлежания плаценты и другими факторами, не связанными с патологией венозной системы.

Основным результатом внедрения предложенного комплекса ведения беременности явилось предотвращение развития ВТЭО, которые не были выявлены ни в одном случае ни во время беременности, ни в послеродовой период.

Даже при наличии дополнительных факторов риска развития тромботических осложнений и прогрессирования ХВН назначение простых, доступных и безопасных средств: компрессионного трикотажа и флеботоников позволяет устранить явления венозного застоя ХВН и предотвращать ВТЭО во время беременности.

В связи с этим не может не обращать на себя внимание тот факт, что даже при наличии общеизвестных факторов риска часто не предпринимается никаких профилактических мер, что приводит к развитию тромбозов у беременных. Так, у беременных, вошедших в первую когорту нашего исследования, даже при наличии явных предрасполагающих факторов к развитию тромботических осложнений, никаких действий, направленных на их предотвращение, не предпринималось, что служит аргументом для включения в протоколы ведения беременности консультативного наблюдения врача-флеболога.

Заключение

Общеизвестно, что во время беременности следует с большой осторожностью назначать какие-либо лекарственные препараты, и только острая необходимость диктует назначение медикаментозного средства и любого лечебного воздействия. При этом предпочтение следует отдавать патогенетически обоснованным средствам лечения, обладающим минимальным набором возможных побочных эффектов. Предложенная и внедренная в клиническую практику схема ведения беременных и лечения венозных тромботических осложнений полностью отвечает этим требованиям и может быть рекомендована к широкому использованию.

На основании полученных результатов можно сделать следующие выводы.

В протокол ведения беременности должен быть включен обязательный осмотр врача-флеболога; наличие избыточной массы тела и варикозной болезни влияет на развитие ВТЭО у беременных, что требует более пристального внимания к этим категориям женщин; предложенные лечебные действия позволяют эффективно и безопасно купировать явления венозного тромбоза, а использование в клинической практике разработанных профилактических мероприятий позволяет исключить развитие венозных тромботических осложнений у беременных.

Конфликт интересов отсутствует.

Prevention and treatment of venous thromboembolic complications and chronic venous diseases of the lower extremities in pregnant women

M.N. Kudykin, A.E. Kletskin, T.S. Kachalina, R.I. Syubaeva, V.A. Pugin, T.S. Izmailova

The principal objective of the present study was to elucidate the main causes underlying the development of venous thromboembolic complications in pregnant women. The secondary objective was to evaluate the possibility to introduce counseling by a phlebologist into routine management of pregnancy. It was shown that the excess body weight in pregnant women contributes to the development of thrombosis and that such women need special attention on the part of attending physicians. The described therapeutic modalities including the use of individually adjusted compression hosiery and intake of a diosmincontaining phlebotropic drug provide the safe and efficacious tools for the elimination of clinical manifestations of venous thrombosis. At the same time, the use of proposed preventive measures, such as dynamic observation by a phlebologist, the choice of adequate compression hosiery, and therapy with phlebotropic agents, contributes to the reduction of the incidence of venous thromboembolic complications in pregnant women.

Key words: pregnancy, venous thrombosis, prevention, treatment.

ЛИТЕРАТУРА

1. Богачев В.Ю. Гормоноиндуцированная флебопатия: Новая проблема современной флебологии. *Ангиол и сос хир* 2002;8:3:53–57.
2. Флебология. Руководство для врачей. Под ред. В.С. Савельева. М: Медицина 2001;660.
3. Цуканов Ю.Т., Цуканов А.Ю. Флебопатия как нарушение вязкоупругих свойств стенки вен и факторы, влияющие на ее клиническое течение при варикозной болезни. *Флебологическая* 2003;18:8–13.
4. Акушерство. Национальное руководство. Под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. М: ГЭОТАРМедиа 2009;1218.
5. Кириенко А.И., Богачев В.Ю., Золотухин И.А., Голованова О.В. Полусинтетический диосмин (Флебодиа 600) в лечении хронической венозной недостаточности нижних конечностей. *Ангиол и сосуд хир* 2006;12:2:73–75.
6. Каткова Н.Ю., Панова Т.В., Ильина Л.Н. Опыт использования препарата Флебодиа 600 в лечении фетоплацентарной недостаточности у пациенток группы риска по внутриутробному инфицированию плода. *Гинекология* 2006;8:2:51–54.
7. Наурузова З.М., Новикова В.А., Корчагина Е.Е., Федорович О.К. Влияние терапии хронической плацентарной недостаточности при развитии дискоординации родовой деятельности на состояние плода и новорожденного. *Рос вестн акуш-гинекол* 2008;4:51–52.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

В США ВВЕЛИ ЗАПРЕТ НА АБОРТЫ ПО ПОЛОВОМУ И РАСОВОМУ ПРИЗНАКУ

Губернатор американского штата Аризона Джен Брюэр подписала во вторник беспрецедентный для США законопроект, запрещающий женщинам делать аборт, дабы предотвратить рождение ребенка нежелательного пола или расы. Закон вступит в силу через 90 дней после конца текущей парламентской сессии.

В соответствии с принятым документом, врачам и другим медицинским работникам грозит уголовное преследование, если удастся доказать, что операция была совершена именно исходя из этих сооб-

ражений, передает Reuters.

Между тем, Федерация планирования семьи осудила действия губернатора. В ведомстве опасаются, что введенные ограничения подорвут права женщин, которых теперь, скорее всего, станут подробно расспрашивать в медучреждениях перед тем, как сделать аборт. Впрочем, прямых указаний врачам выяснять причины, толкнувшие женщину на аборт, в новом законе нет.

Противники инициативы подчеркивают: в настоящее время в США нет каких-либо доказательств распростра-

нения абортов по половому или расовому признаку, как в других странах, например в Китае, где родители предпочитают избавляться от еще не рожденного ребенка женского пола.

Докторам грозит до семи лет лишения свободы в случае нарушения закона. При этом сами женщины, пожелавшие сделать аборт, штрафовать не будут. Законодатели признали: Аризона - первый американский штат, вводящий подобные ограничения.

medkarta.com

Интегрированное применение трехмерных технологий и фантомов для изучения анатомии нервов нижней конечности и моделирования регионарной анестезии под ультразвуковым контролем

Р.В. Бубнов¹, Р.Я. Абдуллаев², А.И. Мухомор¹

¹ Центр ультразвуковой диагностики и интервенционной сонографии

Клинической больницы «Феофания» Государственного управления делами, г. Киев

² Харьковская академия последилового образования

В статье описаны новые направления изучения различных видов применения ультразвукового исследования (УЗИ) с использованием трехмерного моделирования, которые были внедрены в центре УЗ-диагностики и интервенционной сонографии Клинической больницы «Феофания» и будут применяться для перспективных исследований с целью создания модельно-управляемой интервенционной медицины и общей модели знаний о пациенте, изложены принципы интегрированного трехмерного моделирования с использованием данных ультрасонографии. Представлены данные использования метода на примере изучения анатомии нервов нижней конечности для проведения регионарной анестезии под УЗ-контролем на трехмерных моделях и фантомах.

Ключевые слова: сонография, блок периферических нервов, регионарная анестезия под УЗ-контролем, трехмерное моделирование, фантом.

Ультразвуковое исследование (УЗИ) (УЗ-сканирование, эхография, сонография) – метод получения эхо-изображений отраженного УЗ-сигнала от тканей человеческого организма с медицинской диагностической целью. УЗИ как метод медицинской визуализации начали применять более 40 лет назад. Современная медицина не может полноценно существовать без этого метода диагностики. УЗИ рекомендуется специалистами Всемирной организации здравоохранения в качестве основного и часто последнего звена в диагностике многих заболеваний. Теперь мы находимся в состоянии молчаливой революции, в результате которой все процессы в медицине принимают цифровой формат [1].

Дигитализация (создание цифрового формата) является отправной точкой для измерения. И так же, как измерение вызвало прогресс в естественных науках, так же это происходит и в медицине.

В целом при сравнении диагностической эффективности различных методов непрямой визуализации ультрасонография приобретает качественно новое значение, связанное как с совершенствованием самого метода ультразвуковой визуализации, так и с результатами трехмерной реконструкции, выполненной по данным сонографии [6]. Наиболее перспективным считаются применение данных трехмерного исследования в интраоперационной навигации и компьютерном моделировании инвазивных манипуляций. Современная хирургия – это самый сложный комплекс составных элементов. Доминирующая тенденция заключается в значительном снижении травматичности вмешательства, повышении надежности и его косметических характеристик. В процессе подготовки к оперативному вмешательству

все чаще используют все доступные визуальные материалы, чаще всего представленные в двухмерном изображении. Современные способы диагностики с использованием УЗ, компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) позволяют точно определить локализацию патологического очага. Почти все инвазивные манипуляции могут быть разделены на два этапа: первый этап – получение доступа к ткани-мишени, а второй – собственно лечебный – доставка лекарственного средства к цели. Большинство осложнений хирургических манипуляций вызвано дефектом прямого доступа, а не самим вмешательством на объекте. Решение задач именно оптимизации доступа является наиболее эффективным способом улучшения качества предоперационной диагностики и повышения точности хирургических манипуляций.

Цели моделирования:

- Моделирование конкретных клинических ситуаций, предоперационного планирования.
- Планирование сложных, ранее не практикуемых интервенционных методик.
- Повышение доказательности интервенционных методик.
- Создание виртуальных тренажеров, базы для обучения, научных исследований.

Регионарная анестезия

Использование методов ультразвуковой визуализации в регионарной анестезии (РА) вызывает все больший интерес исследователей. Со времени публикации первых работ по использованию УЗИ в РА, которые были опубликованы в 1994 году, накопилась база более 1500 исследований в поддержку целесообразности его использования [2].

Последние технические разработки позволяют использовать более высокие частоты ультразвука с достижением лучшего разрешения УЗ-изображения, а постпроцессинг повышает удобство для пользователя.

Однако, наряду с распространением УЗ-контроля в РА, широкое использование различных методов УЗ-контроля блоков без надлежащей подготовки повышает опасность, которая выражается в последующих неадекватных результатах. Поэтому качественное образование по использованию методов РА под УЗ-контролем имеет важное значение.

Есть ряд задач, которые необходимо решить, чтобы РА под УЗ-контролем (РАУЗ) стала стандартным методом лечения в будущем. Во-первых, это разработка ряда принципов для учебных программ и сферы практического применения РА. Целью является определение уровня навыков и минимальной подготовки, необходимых для достижения определенного уровня «компетентности» для РАУЗ.

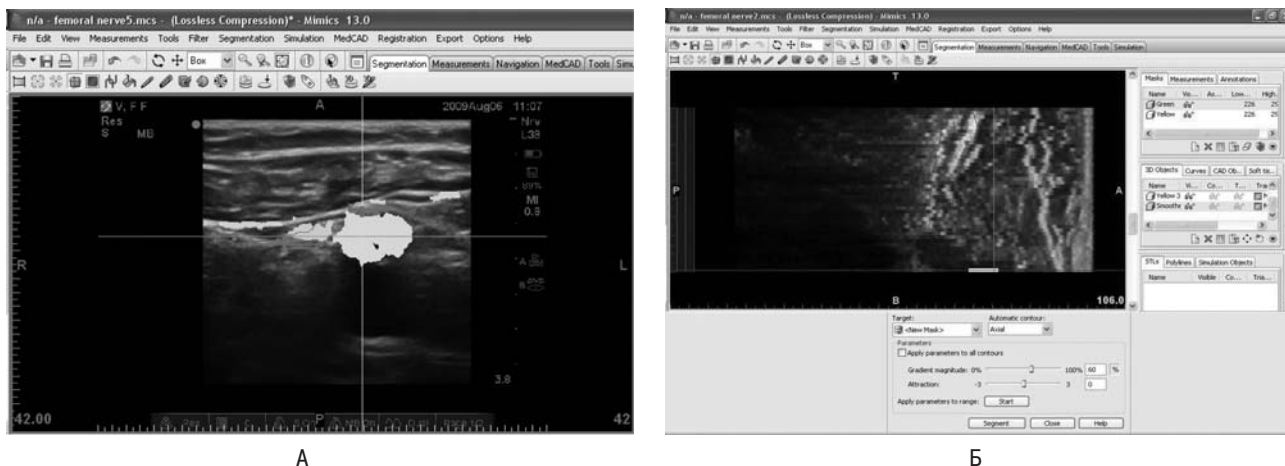


Рис. 1. Трехмерное моделирование бедренного нерва. А, Б – многоплоскостное сегментирование УЗ-сканов

Во-вторых, дальнейшее совершенствование технологии УЗИ, необходимой для повышения визуализации мелких нервов, например бокового кожного нерва бедра и глубоко расположенных нервов. Визуализация иглы остается проблемой, поэтому следует надеяться на дальнейшее развитие ее сонографических свойств. Вместе с тем, появляется все больше научных исследований по улучшению результатов проведения различных блоков. При проведении РАУЗ остается нерешенным технический вопрос проблемы, потому что процедуру выполняют в три руки (одна – для введения иглы, одна – для держания датчика и одна – для введения катетера). Предлагают специальные ультразвуковые фиксаторы для датчика в условиях операционной – ultraStand™ и т.д.

Остается неизученной тема трехмерного моделирования периферических нервов для проведения РА. Только Cash С. J. и соавторы [11] провели ультразвуковое пространственное отображение плечевого сплетения, где в качестве ориентиров использовали сканы подключичной артерии и I ребра (рис. 1). Есть публикация о виртуальном моделировании РА на основании нарисованных трехмерных моделей и данных МРТ [12]. Сообщается также об использовании РА под контролем трехмерного УЗИ [13].

Трехмерное УЗИ

Нами также используется метод трехмерной реконструкции ультразвуковых данных на основании пресетов ультразвуковых сканеров. Но такой способ вряд ли можно рассматривать как полноценный метод получения трехмерного изображения. Его можно считать способом усовершенствованного представления двумерных данных, с которыми выполняют так называемые растровые преобразования. Очевидно, что построение истинных трехмерных изображений возможно только при корректной текстурной сегментации исходных ультрасонограмм [7].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследован 31 доброволец, в том числе 18 женщин, 13 мужчин (средний возраст 34 года, возрастной диапазон 21–56 лет). Обследование проводили с помощью портативного ультразвукового аппарата Sonosite M-Turbo с использованием мультисрезовых линейного и конвексного датчиков, а также на аппаратах Hitachi HV900 с функцией соноэластографии с применением линейных и конвексных датчиков. Оценивали ультразвуковые параметры нервов нижних конечностей. Были получены ультрасонографические данные области проведения основных блоков – паховой области (бедренный блок) и области бедра (блок седа-

лицного нерва). Использовали программное обеспечение для трехмерного моделирования различного направления – на обработку данных УЗИ, КТ, МРТ, фото-, эндоскопических изображений и т.д. с их последующей интеграцией в единую реалистичную виртуальную среду и дальнейшей анимацией.

Обработка изображений-срезов

Для обработки данных, регистрации и сегментации данных УЗИ использовали такие специальные программы, как Mimics 13 [8, 9], 3D doctor и др. В некоторых случаях не было особой необходимости создавать множество миллиметровых срезов, для создания модели достаточно несколько ракурсов и центрального среза будет.

Текстурная сегментация ультрасонограмм

Наиболее сложным с методологической точки зрения в трехмерной ультразвуковой диагностике является проблема автоматизированной текстурной сегментации ультрасонограмм. Именно корректностью выделения на ультразвуковом изображении экспертно значимых зон определяется общая пригодность трехмерных диагностических данных. В то же время результаты автоматизированной сегментации ультразвуковых изображений являются весьма скромными и, возможно, недостаточными для построения полноценных векторно-объектных трехмерных сцен. Применение «ручной» экспертной сегментации для получения таких объектов может дать приемлемые результаты, если ее целью является, например, выделение одного объекта, а число двумерных срезов относительно невелико [3].

Фотограмметрия – метод, предлагающий новый подход к 3D-моделированию для создания 3D-объектов на основе фотографий. Программы предназначены для того, чтобы обрабатывать и создавать трехмерные изображения и трехмерные обзоры из статических фотографий. Использовали инструменты ImageModeler, 3D Photo Builder Professional и др. 3D-лазерный сканер оптимально использовать для создания CAD/CAM-моделей мелких объектов.

В отдельных случаях, когда не нужна четкость и детализация, считаем допустимым создавать модели или отдельные детали в программах, например 3DS Max, с последующей интеграцией их с полученными моделями с сонографической и другой медицинской визуальной информацией. Это возможно при создании виртуальных тренажеров.

Например MakeHuman – плагин к программе Blender, с помощью которого можно создать 3D-модель человека, а также его анимацию. Пример реалистичной модели тела добровольца представлен на рис. 2.

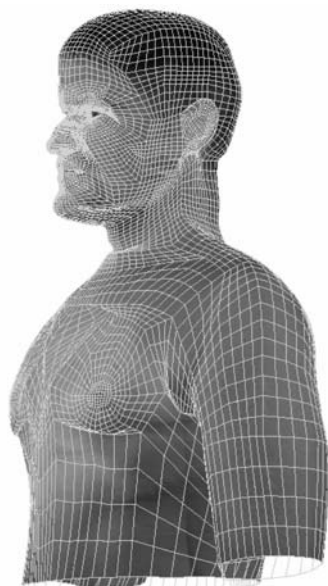


Рис. 2. Реалистичное трехмерное моделирование поверхности тела с помощью метода фотограмметрии для создания каркаса модели и сонотипирования

Анимация и захват движения

Достигнутый аппаратно-программный уровень в дистанционном позиционировании ультразвукового датчика, накопленный отрицательный и положительный опыт автоматизированной сегментации ультразвукограмм, бурное развитие программ трехмерной анимации, доступных для использования на персональном компьютере средней графической и вычислительной мощности, позволяют обоснованно ставить вопрос о необходимости разработки и клинической апробации приемлемых с практической точки зрения и унифицированных методов трехмерной параметрической анимации на основании ультразвуковых данных.

Захват движения (motion capture – MoCap)

Программа REALVIZ Movimento способна захватывать движение нетвердых объектов (человеческое тело, инструменты, движение УЗ-изображения) на стадии постпродакшна, используя для этого синхронизированные изобра-

жения. При этом необходимо всего 2 камеры, которые могут быть как подвижными, так и неподвижными. Камеры могут быть разными и работать с разной скоростью съемки. Материал можно снимать в любых условиях, а не только в мокап-студии. Вычисляемые данные: отслеженные 3D-точки, данные о камере. Полученные данные экспортируются в 3D MAX, Maya, MotionBuilder и другие среды.

Данные анимационной трехмерной среды, полученные вследствие захвата движения, используют для создания виртуального тренажера для регионарной анестезии.

Стереоскопические (анаглифные) УЗ-изображения

Использовали собственный метод создания анаглифных УЗ-изображений для предоставления стереоскопического трехмерного эффекта для более полного представления визуальной информации [10]. Стандартный способ формирования изображений на экране компьютера обеспечивает только 2 1/2 D-изображения. Перспективная проекция, окклюзии и теневые эффекты обеспечивают достаточно большую глубину, но изображение все еще 2D. С целью обеспечения более реалистичной 3D-перспективы, стереографику можно использовать там, где созданы два изображения: для левого глаза и для правого глаза (рис. 3).

Моделирование интервенционных процедур под контролем УЗИ на фантомах

Нами предложены специальные фантомы для обучения интервенционным методикам под УЗ-контролем, в том числе РА под УЗ-контролем, где точное дифференцирование тубулярных структур является основой метода (рис. 4). Фантом эффективен как на начальных этапах овладения методикой, так и для экспертов, в том числе для исследовательских работ, например для моделирования различных состояний тканей с определением характерных серошкальных и доплеровских симптомов ультразвуковой анатомии тубулярных структур, таких как нервы, сосуды (рис. 5). Применение предложенного фантома позволяет моделирование различных тканей, с определением характерных признаков физиологических и патологических состояний [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Были созданы трехмерные модели бедренного нерва, артерии, вены, их веток, мышц, фасций и других частей тела на основании ультразвуковых данных. В среднем получено 436 срезов для моделирования бедренного нерва и 523 – для се-

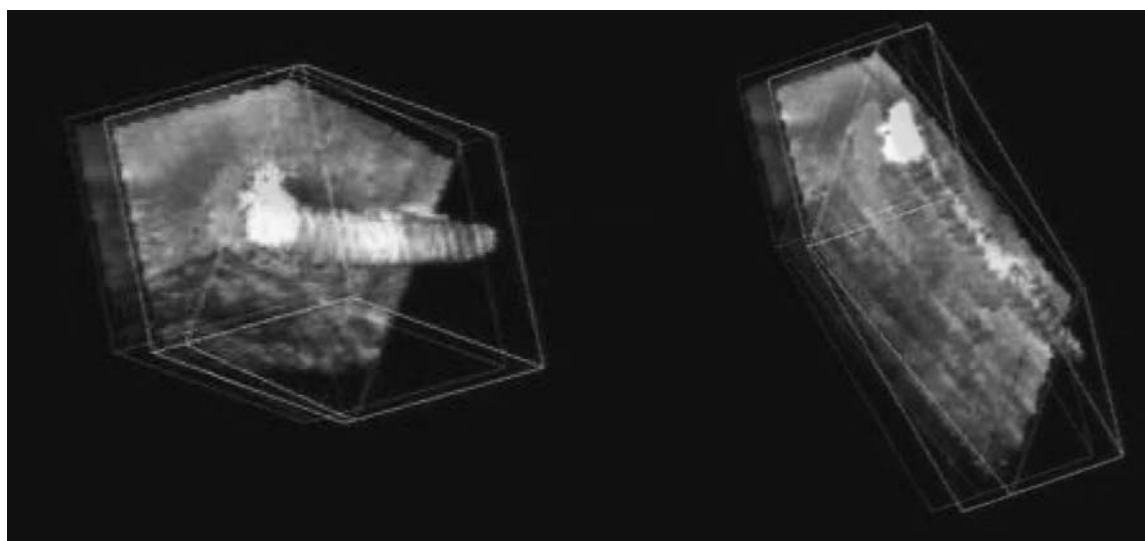


Рис. 3. Трехмерные (красно-синий анаглиф) изображения фантома и растровые УЗ-изображения. Для просмотра необходимы специальные очки

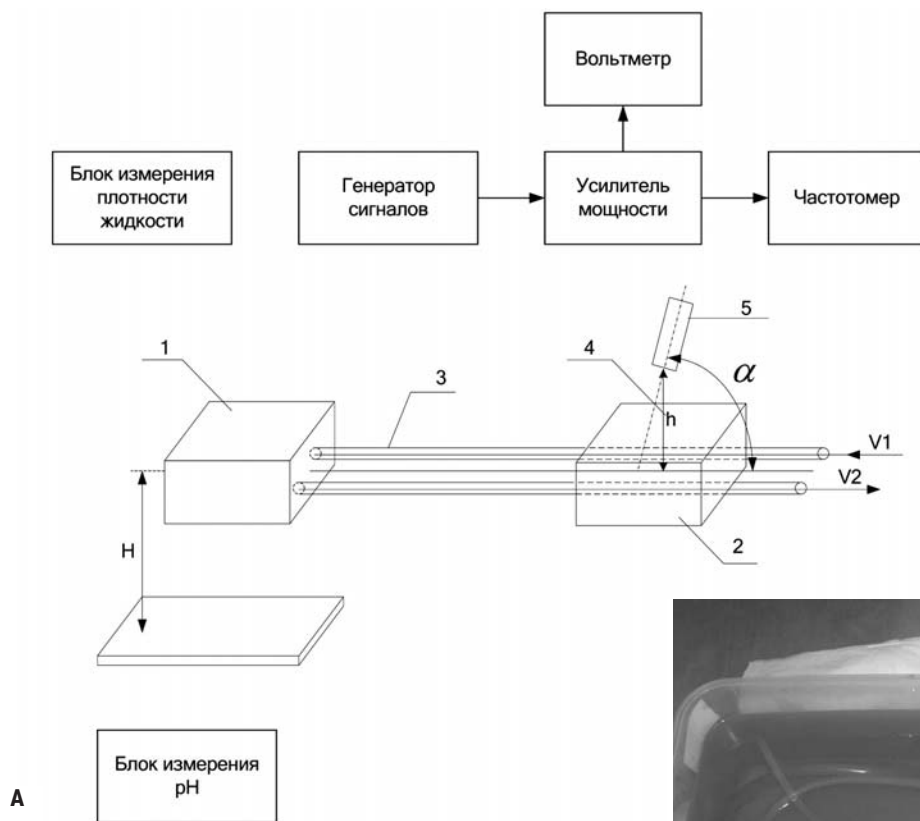
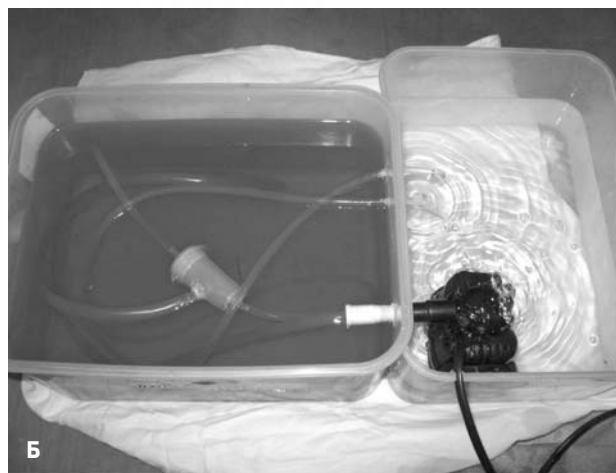


Рис. 4. Фантом для сонографии трубчатых структур. А – схема; Б – внешний вид

далищного. Модели кожи, некоторых мышц были получены с помощью фотограмметрии и обработки КТ- и МРТ-данных. Модели инструментов создали на основании фотограмметрии. Модели объединены в единой трехмерной среде. Были использованы основные приемы анимации, в том числе на основании захвата движения.

Провели антропометрию на основании моделей и исследовали синтопию.

Площадь поперечного среза нерва измеряли с использованием формулы: площадь нерва = толщина (мм) x ширина (мм) x $\pi / 4$ (мм²). Площадь нерва можно также измерять методом трассирования при неправильной форме нерва.



Седалищный нерв. Средний диаметр седалищного нерва составлял $7,3 \pm 1$ мм, диапазон 5–8 мм в правой конечности и $6,9 \text{ мм} \pm 0,8$ мм, диапазон 6–8 мм – в левой. Средняя площадь нерва $36,5 \pm 7$ мм² на уровне средней трети бедра. Среднее расстояние от нервов (средняя треть бедра) из кожи из заднего доступа бедра составляло $3,4 \pm 0,7$ см, диапазон 2–5 см. Средний диаметр тибиальной порции – 5,4 мм, диапазон 4,5–6,2 мм. Средний диаметр перонеальной порции – 3,5 мм, диапазон 3–4,1 мм. Диаметр фасцикул находился в пределах 0,1–0,9 мм, что доста-



Рис. 5. Фантомы используют в качестве учебного пособия на ранних этапах обучения, а также для специалистов, например для моделирования доплеровских артефактов. А – гелевый фантом, Б – биологические ткани (мясо) В – механо-электронный тренажер для РА

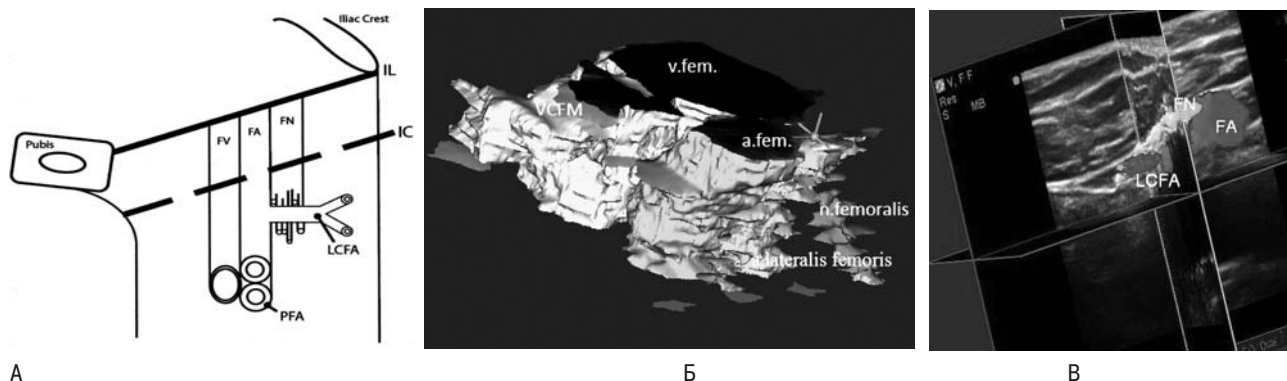


Рис. 6. А – схема топографического расположения латеральной огибающей артерии бедра (LCFA). Изображены бедренный нерв (FN), бедренная артерия (FA), пупартовая связка (IL), паховая складка (IC), бедренная вена (FV), глубокая артерия бедра (PFA). **Б, В** – трехмерное моделирование сосудистых структур при выполнении бедренного блока

точно для визуализации аппаратами среднего класса. Среднее расстояние до нерва из латерального доступа в дистальном сегменте (чаще место для блока) – 28 мм диапазон 23–40 мм.

Бедренный нерв. Площадь бедренного нерва ниже пупартовой связки в среднем 23 мм², выше – 21 мм². Разница, вероятно, обусловлена большим количеством окружающих мягких тканей. Диаметр фасцикул находился в пределах 0,1–0,7 мм. Среднее расстояние до нерва из переднего доступа на 10 мм ниже пупартовой связки (место для блока) – 16 мм, диапазон 10–38 мм. Бедренный нерв у бедренной артерии имеет в поперечном сечении веретено-, яйцевидную или треугольную форму. Овальная форма нерва наблюдается в 67,5% случаев в супраингвинальном отделе и в 95% – в инфраингвинальном, треугольная форма соответственно в 32,5% и 5%. При компрессии нерва трансдюссером он может изменять форму за счет гетерогенного состава (формируется несколькими нервными пучками и ветвями). Нерв непосредственно прилегает к артерии в 15% случаев. Он отделен от артерии максимально на 5 мм в 62,5% случаев и более 5 мм – в 17,5%.

Ультразвуковое отличие нерва от прилегающих структур, таких, как крупные сухожилия поясничной мышцы и сухожильные структуры на медиальной границе дистального отдела подвздошной мышцы, можно проводить благодаря анализу топографической конфигурации и использования ультразвуковых приемов дифференцирования нерва и сухожилия. Анизотропию при наклоне датчика используют для подтверждения структуры нерва. Эхогенность внешней оболочки нерва визуализируется более четко, когда она непосредственно прилегает к более гипоэхогенным тканям, таким, как мышцы и сосуды, и уменьшается, когда она окружена жировой тканью при снижении контрастности и повышении звукопоглощения.

Прямая визуализация нерва может осложняться за счет феномена анизотропии, который выявляют и в поясничной фасции, покрывающей нерв и поясничную мышцу, а также в прилегающей жировой ткани, при наличии латеральной огибающей артерии бедра (a.lateralis femoris circumflexa), определенной глубины залегания нерва [4].

Эта особенность усложняет ультразвуковую дифференциацию нерва и сегментирования в программах трехмерного моделирования. Визуализация в трехмерной среде и разноплоскостное сегментирование помогают выделять нерв и создавать его модель (рис. 6, 7).

В бедренном треугольнике проходит латеральная огибающая артерия бедра, которая часто лежит между ветвями бедренного нерва в проекции места пункции для бедренного блока. Учет анатомии этой артерии является полезным для повышения безопасности бедренного блока [14]. Хотя пункции артерии редки, есть задокументированные случаи пункции артерии с нежелательным системным действием анестетика. Исходя из этого, Klein и соавторы [14] рекомендуют выполнять блок выше прохождения латеральной огибающей артерии бедра, т.е. на уровне паховой складки или несколько выше. Преимущественно артерия проходит на уровне разделения бедренной артерии на поверхностную и глубокую ветви. Есть разные варианты расположения артерии: артерия может проходить очень близко к бедренному нерву и пересекать его на уровне паховой складки. Варианты отхождения артерии: непосредственно от бедренной артерии, ниже глубокой артерии бедра или разделение артерии на поверхностную и глубокую артерии бедра. Артерия в типичных случаях разделяется на 2 или 3 ветви глубже портняжной мышцы, затем проходит латеральнее, кровоснабжая верхние отделы ла-

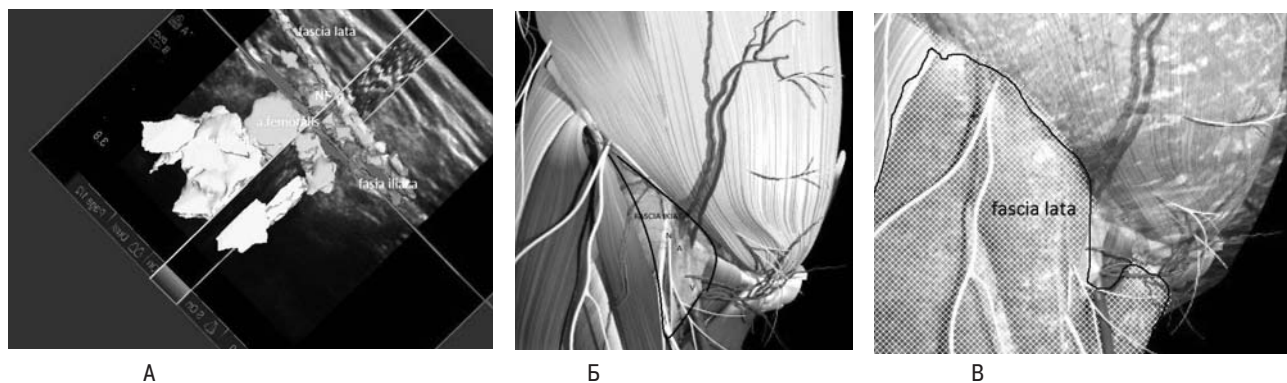


Рис. 7. Визуализация расположения нерва, сосудов и фасциальных листов. А – на созданной модели, **Б, В** – на анатомических схемах

теральных мышц бедра. Латеральная огибающая артерия бедра залегает на глубине в среднем на 1,7 см. Диаметр артерии в среднем составляет 1/3 от диаметра бедренной артерии. В 80% случаев артерия проходит между поверхностными и глубокими ветвями бедренного нерва, в других случаях – артерии глубже всех ветвей бедренного нерва

Можно оценить типичное положение латеральной огибающей артерии бедра на уровне разделения бедренной артерии на поверхностную и глубокую ветви, расположенной дорзальнее бедренного нерва, плотно прилегающей к нему и пересекающей нерв на уровне паховой складки.

Фасциальный футляр вокруг нерва формируется сразу при выходе его из поясничной мышцы и продолжается до уровня, несколько ниже паховой складки. Эта анатомическая особенность объясняет проксимальное распространение анестетика при дистальном введении, что позволяет блокировать и другие ветви поясничного сплетения, например запирающий нерв и латеральный кожный нерв бедра (блок «3 в одном»). До 5–8 см ниже пупартовой связки нерв покрыт поясничной и широкой фасциями. Ниже этого уровня – только широкой. Исходя из нашего опыта, следует отметить, что нерв и часто отдельные пучки нерва имеют собственные фасциальные оболочки, не входящие в анатомические номенклатуры. Это проявляется при гидропрепарировании (патент № № 53236).

Выводы

В информационно-зависимой практике интервенционной радиологии и, в частности, сонографии целесообразно стремиться к модельно-управляемой медицине для интеллектуальных решений в диагностике и терапии. Изготовление виртуальных трехмерных моделей эффективно для изучения индивидуальной анатомии при передмануляционном планировании конкретных клинических ситуаций, а также для создания, обучения и внедрения новых интервенционных методик, изучения техник регионарной анестезии под УЗ-контролем.

Інтегроване застосування тривимірних технологій і фантомів для вивчення анатомії нервів нижньої кінцівки та моделювання регіонарної анестезії під ультразвуковим контролем

Р.В. Бубнов, Р.Я. Абдуллаєв, Мухомор О.І.

У статті описані нові напрямки вивчення різних видів застосування ультразвукового дослідження (УЗД) з використанням тривимірного моделювання, які були впроваджені в центрі УЗ-діагностики та інтервенційної сонографії Клінічної лікарні „Феофанія” і будуть застосовуватися для перспективних досліджень з метою створення модельно-керованої інтервенційної медицини та загальної моделі знань про пацієнта, викладені принципи інтегрованого тривимірного моделювання з використанням даних ультрасонографії. Представлені дані використання методу на прикладі вивчення анатомії нервів нижньої кінцівки для проведення регіонарної анестезії під УЗ-контролем на тривимірних моделях і фантомах.

Ключові слова: сонографія, блок периферичних нервів периферичних нервів, регіонарна анестезія під УЗ контролем, тривимірне моделювання, фантом.

Integrated application of three-dimensional modeling and phantoms to study the anatomy of nerves of the lower extremity and modeling of regional anesthesia under ultrasound guidance

R.V. Bubnov, R.Ya. Abdullaev, O.I. Mukhomor

The article describes the new directions of research of different kinds of ultrasound imaging with the application of three-dimensional modeling, which were introduced in the center of ultrasound diagnostics and interventional sonography of hospital “Feofania” and will be used for prospective studies to establish a model-driven interventional medicine, and general knowledge model of the patient set out the principles of integrated three-dimensional imaging using ultrasound data. The method application was presented as an example of studying the anatomy of nerves of the lower limb for holding regional anesthesia under ultrasound guidance in three-dimensional models and phantoms.

Key words: sonography, peripheral nerve block, regional anesthesia under ultrasound guidance, three-dimensional modeling, phantom, photogrammetry.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бубнов Р.В. Ультразвукова діагностика: в майбутнє через інноваційні технології // Винахідник. – 2009, № 10. – С. 28–37.
2. Бубнов Р.В. Ультразвуковой контроль проведения регионарной анестезии при операциях на нижних конечностях // Международный медицинский журнал. – № 1. – 2010.
3. Панфилов С.А., Фомичев О.М., Тарасов М.В., Магомедов Р.А. Диагностические возможности ультразвукового исследования / Визуализация в клинике. – № 16, 2000.
4. Синекон Ю.С., Мухомор А.И., Бубнов Р.В., Горбач А.А., Пулякин Д.А., Гнатюк Л.С. Экспериментальное определение основных характеристик ультразвуковых преобразователей // Электроника и связь. – № 5, 2010.
5. Robb R.A. Three-Dimensional Biomedical Imaging. Principles and Practice. VCH Publishers, Inc., New York, NY, 1995.
6. Wang S.L, Sehgal C.M., Sutton M.S. (Quantitation of organ symmetry by diagnostic ultrasonic imaging: a group theoretical approach. Med. Phys., 1995 Oct; 22(10): 1611–8.
7. <http://www.materialise.com/mimics>
8. Kyselova A. Marchenko Ie. Nastenka K. Rudenko A. Mamalyha The use of three-dimensional modeling system Mimics in studying process of medical-engineering specialty Conference “Biomedical Engineering” 2010. – P. 24.
9. Bubnov Rostyslav Mathematical Modeling in Modern Ultrasonography // Humboldt Kolleg «Mathematics and life sciences: possibilities, interlacements and limits», 05–08 August 2010 Kyiv, Ukraine. – P. 52.
10. Cash CJ, Sardesai M, Berman LH, MJ Herrick et al. Spatial mapping of the brachial plexus using three-dimensional ultrasound The British Journal of Radiology, 78 (2005), p. 1086–1094.
11. O. Grottko, A. Ntoubia, S. Ullrich, W. Liao et al. Virtual reality-based simulator for training in regional anaesthesia British Journal of Anaesthesia 103 (4): 594–600 (2009).
12. Clendenen S.R., Robards C.B., Clendenen N.J. et al. Greengrass1 Real-Time 3-Dimensional Ultrasound-Assisted Infraclavicular Brachial Plexus Catheter Placement: Implications of a New Technology Anesthesiology Research and Practice 2010. – P. 12–16.
13. Orebaugh Steven L The Femoral Nerve and Its Relationship to the Lateral Circumflex Femoral Artery Anesth Analg 2006; 102:1859–1862.
14. Klein SM, Pierce T, Rubin Y, et al. Successful resuscitation after ropivacaine-induced ventricular fibrillation. Anesth Analg 2003; 97:901–3.

Особенности течения гриппа у беременных с ретроспективным описанием клинического случая гриппа тип А (сезонный)

Е.Н. Ляшенко, В.А. Заболотнов, А.Н. Рыбалка, О.И. Боева

ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь

В данной статье описаны особенности течения гриппа у беременных. Во время сезонных эпидемий гриппа беременные в большей степени предрасположены к развитию осложнений. Представлен ретроспективный анализ случая материнской летальности от гриппа тип А (сезонный).

Ключевые слова: беременность, грипп, пневмония, материнская летальность.

Эпидемии гриппа случаются практически ежегодно, преимущественно в зимнее время. Опустошающие пандемии гриппа известны со времен античности и средних веков. Грипп, осложненный пневмонией, приводит к утяжелению заболевания и повышению летальности. Беременность может стать дополнительным фактором риска. Во время пандемии гриппа в 1918 г. летальность среди беременных достигала 30%. Если заболевание осложнялось пневмонией, летальность возрастала до 50%. Сложившаяся ситуация в 2009–2010 гг. напомнила нам о том, что данное инфекционное заболевание по-прежнему обладает высоким летальным потенциалом [1, 3].

Заболевание начинается остро и в период гестации часто быстро прогрессирует: лихорадка (37–39 °С) длится от 2 до 6 дней. Наиболее высокая температура (до 39–40 °С) наблюдается в первые два дня болезни, затем происходит быстрое ее снижение. К концу первых суток уже имеется развернутая картина болезни, отличительной особенностью которой является преобладание общих явлений интоксикации (головная, мышечная боль, чувство ломоты в мышцах); наиболее постоянным ранним симптомом гриппа является покраснение и сухость слизистой оболочки зева, заложенность носа (слизистые выделения появляются на 2–3-й день болезни).

Признаки катара верхних дыхательных путей (боль в горле и за грудной, кашель, гиперемия конъюнктив) в подобных случаях выражены незначительно. Они могут даже длительное время отсутствовать. В клинической картине раннего периода болезни доминирует общая слабость. При физическом исследовании больного обнаруживается обычно только ослабленное везикулярное дыхание и небольшое количество влажных хрипов. При исследовании крови определяются лейкопения, нейтрофилез со сдвигом влево, моноцитоз. Со стороны сердца – относительная брадикардия, тоны сердца приглушены, артериальное давление часто снижено. По данным серийного рентгенологического исследования установлено, что в начале вирусной пневмонии возникает нежная ретикулярная сетка, соответствующая рисунку интерстициальной ткани пораженной доли легкого. В более поздних стадиях воспалительный процесс распространяется и на воздухоносную ткань легкого, что приводит к появлению мелкоочаговых (ацинозных) затенений.

Вирусная (первичная) пневмония возникает обычно в первые дни болезни, тогда как бактериальная (вторичная) развивается в тот период, когда больной начинает выздоравливать от первичной болезни.

Предположительный диагноз гриппа и гриппозной пневмонии во время эпидемии поставить нетрудно, опираясь на описанные выше клинические критерии и эпидемиологиче-

скую обстановку. В межэпидемический период поставить точный диагноз гриппа значительно труднее. Следует иметь в виду, что случаи спорадического гриппа обычно не осложняются первичной (вирусной) пневмонией. Окончательный диагноз устанавливают методом иммунофлюоресценции антигенов гриппа в окрашенных отпечатках или смывах со слизистой оболочки носа или носоглотки. Метод дает положительные результаты приблизительно в 50% случаев гриппа. Точный диагноз может быть поставлен посредством получения чистой культуры гриппа из смывов со слизистой оболочки носа или глотки.

У беременных риск заболевания гриппом и осложнений, приводящих к летальным исходам, выше, чем у небеременных. Причем риск их развития увеличивается пропорционально возрастанию срока гестации и при наличии хронических заболеваний [2, 6]. Считается, что повышенный риск осложнений связан с физиологическими изменениями, которые возникают во время беременности, включая перестройку сердечно-сосудистой, дыхательной и иммунной систем. Прогрессивно снижается резервный объем выдоха во время беременности. В меньшей степени снижается остаточный объем легких. В сумме получается уменьшение функциональной остаточной емкости легких в среднем на 21% к доношенному сроку беременности. Уменьшение функциональной остаточной емкости легких приводит к снижению дыхательного резерва матери и увеличивает вероятность ранней обструкции дыхательных путей [2, 7].

Известно, что это может способствовать относительной гипоксемии. Минутная вентиляция значительно увеличивается. Таким образом, беременная постоянно находится в состоянии гипервентиляции, хронического респираторного алкалоза. На поздних стадиях беременности может наблюдаться гипоксемия [2, 9].

При токсической форме гриппа, которая нередко регистрируется у беременных, смерть наступает вследствие геморрагического отека легких или фибрилляции желудочков сердца. Смерть наступает обычно на 1-й неделе болезни. При сочетании гриппа и беременности нарушения гемостаза проявляются преимущественно диффузным тромбозом сосудов почек, гипопфиза, миокарда и других органов [1, 4, 8].

Роль особого иммунного состояния беременной как причина для увеличения смертности в связи с дыхательной недостаточностью еще досконально не изучена, но есть данные, что иммунный статус у этой категории людей имеет тенденцию к снижению. Беременность связана со сложными иммунологическими изменениями, которые могут подвергнуть ее более высокому риску тяжелой инфекции. Во время беременности абсолютное число Т-лимфоцитов, особенно Т-хелперов, уменьшено. Функция Т-клеток снижается. В-клеточный ответ и продукция иммуноглобулинов также оказываются подавленными [2, 3, 5].

Более того, гормональные изменения, происходящие во время беременности, могут также иметь иммуносупрессивный эффект. Прогестерон и кортизол, оба повышающиеся во время беременности, обладают способностью подавлять клеточный иммунитет. В дополнение к вышеперечисленным

иммунологическим изменениям, ранее описанные физиологические изменения повышают требования к дыхательной системе и снижают нормальный легочный резерв. Комбинация иммунологических и физиологических изменений может способствовать повышению заболеваемости, связанной с пневмонией во время беременности [2, 6, 10].

Как известно, не так опасен грипп, как его осложнения. Одним из осложнений этого заболевания стала пневмония. Пневмония при гриппе часто имеет драматическое течение. Вирусные инфекции являются причиной 5–15% всех внебольничных пневмоний, особое значение среди них имеет вирус гриппа [6].

Пневмония остается одной из важнейших причин материнской неакушерской смертности и, несмотря на применение новых средств антибактериальной терапии и схем лечения, по настоящий день остается в структуре материнской смертности на уровне 3–4%. Следует отметить актуальность проблемы на фоне неуклонного роста заболеваемости и повышения тяжести течения внебольничных пневмоний у беременных. Так, распространенность пневмонии у беременных в Украине составляет 0,78–2,7 случая на 1000 родов, вне зависимости от срока беременности [5, 6, 8].

Пневмония при гриппе – это, как правило, вторичная бактериальная инфекция. Более редко встречается комбинированная инфекция (вирусная и бактериальная пневмония) [6].

В основе поражения различных органов и систем при гриппе ведущую роль играют циркуляторные расстройства, причиной которых являются нарушения тонуса, эластичности и проницаемости сосудистой стенки, прежде всего капилляров. Повышение проницаемости сосудистой стенки приводит к нарушению микроциркуляции и возникновению геморрагического синдрома, который более характерен для токсических форм гриппа [4].

Развитие острой почечной недостаточности (ОПН) первоначально связано с нейровазотропным воздействием вируса. Избирательность поражения почечных микрососудов определяется их анатомическими особенностями (наличие особенно густой сети капилляров), а также элиминацией вируса с мочой. Значительное повышение проницаемости почечных сосудов, сопровождаемое плазмореей и интерстициальным отеком, приводит к сдавлению канальцев и приводящих артерий. Важное значение придается также венозному застою. У этой группы больных выявлено развитие ДВС с последовательной сменой фаз гипер- и гипокоагуляции, причем начало развития ОПН соответствовало фазе гиперкоагуляции, характеризующейся выраженными нарушениями микроциркуляции, распространенным микротромбозом [1, 8].

В I триместре появляется незначительный риск возникновения пороков развития и даже замершая беременность. Имеются сведения, что вирус гриппа больше воздействует на нервные ткани эмбриона, вызывая пороки развития центральной нервной системы [1, 4].

Одни авторы допускают возможность прохождения вируса сквозь плаценту, другие причиной прерывания беременности считают гиперацидоз, гриппозную токсемию, которая приводит к развитию капилляритов, васкулитов. Указывают и на прямое влияние гриппозной инфекции на гладкие мышцы сосудов. Высокая температура тела может быть (не часто является) причиной прерывания беременности или преждевременных родов. Преждевременные роды возникают более чем у 15% женщин. Прерывание беременности может привести к обострению заболевания. Плод, инфицированный вирусом гриппа, нередко погибает в родах при первых схватках. Повреждение плода инфекцией делает его весьма чувствительным к воздействиям, которым он подвергается во время родов. Поэтому гибель в ante- и интранатальный период, связанная с акушерской патологией, в незначительной степени зависит от заболевания матери [2, 3, 6, 9].

Предлагаем вашему вниманию случай материнской летальности, который произошел в январе 2010 г. в ГКРД № 2 г. Симферополя.

Беременная О., 1984 года рождения.

Из анамнеза: росла и развивалась соответственно возрасту. Соматический анамнез отягощен наличием миопии средней степени.

Из перенесенных оперативных вмешательств – операция на коленном суставе.

Менструации: с 15 лет, по 3–4 дня, через 27 дней, умеренные, регулярные.

Гинекологический анамнез не отягощен.

Данная беременность вторая. Первая беременность завершилась в 2008 г. срочными неосложненными родами.

Первая половина беременности протекала без осложнений.

24.12.2009 г. поступила в ГКРД № 2 г. Симферополя с жалобами на одышку при незначительной физической нагрузке, приступообразный кашель, малопродуктивный, повышение температуры тела до 40 °С, слабость. SAO₂ 83%. В ОАК: гемоглобин – 114 г/л, эритроциты – 3,68x10¹²/л, цветовой показатель – 0,93, гематокрит – 0,32, СОЭ – 20 мм/ч, тромбоциты – 230x10⁹/л, лейкоциты – 6,4x10⁹/л, палочкоядерные нейтрофилы – 19%, сегментоядерные нейтрофилы – 71%, эозинофилы – 0%, лимфоциты – 7%, моноциты – 3%.

Из анамнеза: считает себя больной в течение недели, заболела остро, до обращения к медицинским работникам и поступления в стационар лечилась самостоятельно.

24.12.2009 г. – произведена обзорная рентгенография органов грудной клетки. Заключение: левосторонняя плевропневмония. Правосторонняя бронхопневмония.

На основании жалоб беременной, данных анамнеза, заключения инфекциониста, терапевта, пульмонолога установлен диагноз: беременность 23 нед. Внегоспитальная двусторонняя полисегментарная пневмония, III–IV клиническая группа.

Учитывая тяжелое состояние, беременная с момента поступления получала лечение в условиях реанимационного отделения, где проводилась противовирусная терапия с использованием препарата Тамифлю: 75 мг 2 раза в сутки в течение 5 дней, антибактериальная (ровомидин, цефепим), инфузионная, дезинтоксикационная терапия, оксигенотерапия.

Осуществлялся постоянный мониторинг основных витальных функций, лабораторный скрининг.

Ежедневно проводилось рентгенологическое исследование грудной клетки, при которых изменения в легких носили односторонний характер в виде усиления сосудистого рисунка, массивных, облаковидных инфильтратов по всем легочным полям обоих легких, расширение корней легких.

Через 4 дня (28.12.2009) на фоне проводимой терапии с постоянной инсуффляцией кислорода отмечено ухудшение состояния, проявляющееся нарастанием одышки: ЧДД до 40 в 1 мин, снижением SAO₂ до 54%, нарастанием тахикардии до 130 в 1 мин, появлением акроцианоза. Со стороны лабораторных данных отмечался лейкоцитоз до 11,6x10⁹/л со сдвигом формулы влево до 14% палочкоядерных нейтрофилов, лимфопения до 6%, фибриноген В++, нарастание уровня креатинина с 88 до 109 мкмоль/л. Учитывая прогрессирование дыхательной недостаточности, беременная переведена на ИВЛ с положительным давлением в конце выдоха.

В дальнейшем проводилась бронхосанация, дважды вводился Сузакрим на фоне проведения комплексной, антибактериальной, противовирусной, посимптомной терапии.

03.01.2010 г. спонтанно развилась регулярная родовая деятельность. Через 4 ч родоразрешилась мертвым глубоко недоношенным плодом женского пола в тазовом предлежании; масса тела плода 862 г, длина – 32 см, задние окопородные воды бурые. III период родов без особенностей. Ро-

довые пути целы. Кровопотеря – 100 мл. Длительность родов 3 ч 35 мин: I период – 3 ч 20 мин, II – 10 мин, III – 5 мин.

В первые часы после родоразрешения отмечено прогрессирование заболевания: ухудшились показатели азотовыделительной функции почек, снизился почасовой диурез. Было принято решение о проведении заместительной почечной терапии по жизненным показаниям методом перитонеального диализа, который проводился в течение 2 дней и велся согласно графика перитонеального диализа.

04.01.10. произошло желудочно-кишечное кровотечение в объеме 1,5 л. На фоне кровотечения отмечались такие гемодинамические изменения: снижение АД до 50/30 мм рт.ст., тахикардия до 125 в 1 мин, снижение SAO₂ до 65%, Hb – до 45 г/л, эритроцитов – до 1,7x10¹²/л на фоне проводимой инфузионно-трансфузионной терапии.

Дважды проведенная фиброгастроскопия не позволила установить источник кровотечения. Предположено, что его источником явились множественные острые эрозии пищевого канала, развившиеся на фоне респираторного дистресс-синдрома (РДС) и острой почечной недостаточности (ОПН). По рекомендации хирургов осуществлялись консервативные методы остановки кровотечения с использованием гемотрансфузионных сред. Проводилась посиндромная и ситуационная терапия с контролем витальных функций и лабораторных показателей в динамике. Выставлен диагноз: послеродовой период, 2-е сутки. Двусторонняя полисегментарная вирусно-бактериальная пневмония, IV клиническая группа, тяжелое течение. РДС. ОПН, стадия олигоанурии. Желудочно-кишечное кровотечение. Геморрагический шок, стадия субкомпенсации. Анемия II.

В течение дня 05.01.10 состояние больной прогрессивно ухудшалось, несмотря на проводимую интенсивную терапию. Продолжалось выделение крови и сгустков по желудочному зонду, из ротовой полости и носа. Проводилась инфузия дофамина, новосевена по схеме. Гемодинамика на фоне массивной инфузионной терапии нестабильная. АД осталось 40/0 мм рт.ст., пульс – 100 в 1 мин, SAO₂ – 50–56%. В легких дыхание жесткое, крепитирующие крупнопузырчатые хрипы по всей поверхности легких. За 6 мин до смерти на ЭКГ зафиксировано сплошное нарушение ритма с частотой 78 в 1 мин, инфарктоподобные изменения передне-перегородочной области, переходящие блокады правой и левой ножки пучка Гисса. Несмотря на проводимую комплексную терапию, развилась острая сердечно-сосудистая недостаточность. Проводимые лечебные мероприятия должного эффекта не оказали, констатирована биологическая смерть.

Патологоанатомический диагноз:

Основной: грипп А (результат исследования материала методом ПЦР №147 от 26.01.2010 при сроке беременности 23 нед).

Осложнения: РДС. Внутриутробная гипоксия и гибель плода. Преренальная азотемия. ДВС-синдром: обширное субарахноидальное кровоизлияние в обоих полушариях головного мозга, желудочное кровотечение, обширный некроз печени, мелкоочаговые некрозы поджелудочной железы. Отек легких и головного мозга. Постгеморрагическая анемия.

Сопутствующий: преждевременные роды при беременности 24 нед.

Клинико-патологоанатомический эпикриз

У больной 25 лет – грипп А при сроке беременности 23 нед. Госпитализация в роддом № 2 г. Симферополя через неделю от начала заболевания с клиникой двусторонней полисегментарной пневмонии.

Течение заболевания осложнилось развитием респираторного дистресс-синдрома взрослых с внутриутробной гипоксией и интранатальной гибелью плода в первом периоде родов. Нарастающая гипоксемия привела к тяжелым нарушениям микроциркуляции, органного кровотока, функционально-структурным повреждениям легких, почек, печени,

головного мозга. Проведенная интенсивная терапия оказалась неэффективной. Прогрессирующая полиорганная недостаточность явилась непосредственной причиной смерти больной на 12-е сутки пребывания в стационаре.

ВЫВОДЫ

1. Во время сезонных эпидемий гриппа беременные в большей степени предрасположены к развитию осложнений. Продемонстрировано, что вирус представляет серьезную опасность для беременных, а смерть при гриппе может наступить от интоксикации, кровоизлияний в жизненно важные центры, поражения легких геморрагического характера, от легочных осложнений (пневмония, эмпиема плевры), сердечно-легочной недостаточности.

2. Проведение иммунизации противогриппозной вакциной в период гестации, раннее выявление симптомов гриппа, своевременная диагностика и лечение осложнений позволяют сохранить жизнь и здоровье матери и ребенка.

Особливості перебігу грипу у вагітних з ретроспективним описом клінічного випадку грипу тип А (сезонний)

О.М. Ляшенко, В.О. Заболотнов, А.М. Рибалка, О.І. Боєва

У даній статті описані особливості перебігу грипу у вагітних. Під час сезонних епідемій грипу вагітні більшою мірою схильні до розвитку ускладнень. Наведений ретроспективний аналіз випадку материнської летальності від грипу тип А (сезонний).

Ключові слова: вагітність, грип, пневмонія, материнська летальність.

The features of influenza during pregnancy with the retrospective description of clinical case of the influenza type A

E.N. Lyashenko, V.A. Zabolotnov, A.N. Rybalka, O.I. Boeva

The features of influenza during pregnancy are described in given article. During season epidemic of influenza the pregnant women are inclined to development of the complications in more degree. The retrospective description of clinical case of the maternal mortality from influenza type A are presented.

Key words: pregnancy, influenza, pneumonia, maternal mortality.

ЛИТЕРАТУРА

1. Белокрыничкая Т.Е., Шаповалов К.Г. и др. Опыт интенсивной терапии беременных с тяжелыми осложнениями формами гриппа А/Н1N1 и сезонного гриппа. // Журн. акуш. и женских бол. – 2009. – № 6. – С. 6–9.
2. Жержова Т.А., Литвин А.М. Особенности течения пневмонии у беременных // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – 2010. – С. 127–132.
3. Медведь В.И. Профилактика осложнений беременности при экстрагенитальной патологии – важнейшая задача женской консультации // Репродуктивное здоровье женщины. – 2005. – № 2 (22) – С. 56–58.
4. Милованов А.П. Патологоанатомический анализ причин материнских смертей. – М.: Медицина, 2003. – 76 с.
5. Перцева Т.А. Особенности диагностики и лечения внебольничной пневмонии у беременных // Здоров'я України. – 2009. – № 5 (210). – С. 33–34.
6. Перцева Т.А., Дмитриченко В.В. Пневмония у беременных // Аллергология, пульмонологія і імунологія. – 2008. – № 8. – С. 28–30.
7. Синопальников А.И. Внебольничные инфекции дыхательных путей. 2009. – №7. – с. 14-15.
8. Шехтман М.М., Козина О.В. Пневмония у беременных // Гинекология. – 2005. – Т. 07, № 3. – 158 с.
9. Jamieson D.J., Honein M.A. et al. H1N1 2009 influenza virus infection during pregnancy in the USA // Lancet. – 2009. – Vol. 374. – P. 451–458.
10. Kaufman M.A., Duke G.J. et al. Life-threatening respiratory failure from H1N1 influenza 09 (human swine influenza) // MJA. – 2009. – V. 191. – P. 154–156.

Хирургический и медико-генетический компоненты синдрома Сваера. Пример успешного завершения беременности у пациентки с чистым гонадальным дисгенезом

М.В. Нименький, С.В. Денисенко

Клиника проблем планирования семьи, г. Киев, Украина

Продемонстрирована ценность использования методов малоинвазивной хирургии как неотъемлемого компонента подготовки к программам ВРТ. Показана необходимость пренатальной диагностики при отягощенном генетическом анамнезе у пациенток, нуждающихся в хирургическом лечении. Проиллюстрирован оптимизированный алгоритм оказания помощи бесплодным супружеским парам в программах ВРТ за счет сбалансированного использования хирургического и генетического компонентов.

Ключевые слова: оптимизация, бесплодие, ВРТ, малоинвазивная хирургия, чистый гонадальный дисгенез, синдром Сваера, гонадэктомия, пренатальная диагностика.

Чистый гонадальный дисгенез XY (синдром Сваера) (MIM 400044) встречается с частотой 1 на 100 000 новорожденных девочек [2]. Развитие чистого гонадального дисгенеза XY обусловлено в 20% случаев мутациями в генах SRY, SOX9; у 80–90% больных заболевание может быть вызвано мутациями в других генах, контролирующих половую дифференцировку [5, 6]. При осмотре у женщин обнаруживают двусторонние тяжевидные гонады, матку и маточные трубы. Наружные половые органы сформированы по женскому типу, но недоразвиты, вторичные половые признаки слабо выражены, отмечают аменорею. Матка и маточные трубы недоразвиты. Уровень эстрогенов и тестостерона снижен, а уровень гонадотропинов повышен. Женский фенотип и отсутствие тестикулярной ткани указывают на нарушения формирования половых органов по мужскому типу на начальных этапах [1, 4]. В 20–30% случаев происходит перерождение недифференцированных зачатков гонад с развитием дисгерминомы или гонадобластомы. Все больные бесплодны.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В Клинику проблем планирования семьи обратилась супружеская пара в связи с первичным бесплодием. Длительность бесплодия два года. Супругу 31 год, кариотип: 46,XY, результат спермограммы – вариант нормы. Супруге 30 лет, кариотип 46,XY. Из гинекологического анамнеза: первичная аменорея, генитальный инфантилизм III степени, синдром резистентных яичников, правосторонняя параовариальная киста. В результате полного клинического обследования установлен диагноз: синдром Сваера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам клинического обследования проведена лапароскопическая двусторонняя аднексэктомия. Маточные трубы длинные, тонкие, правая в средней трети содержит жидкостное образование до 1,5 см в диаметре;

«яичники» около 1,5 см в диаметре, расположены высоко, ближе к стенкам таза. По данным патолого-гистологического исследования структура маточных труб обычная, эндосальпикс покоящегося типа. В «яичниках» определяются: рудиментарная структура яичника – кора без первичных фолликулов, присутствуют единичные фолликулярные кисты; дисгенетические структуры яичка и его придатка с признаками сперматогенеза; соединительнотканые структуры с тяжами клеток типа Лейдига. После лапароскопии на три цикла назначена комплексная заместительная гормональная терапия с последующей диагностической гистероскопией и разделным кюретажем. При осмотре выявлен складчатый розовый эндометрий с кольцевидными протоками желез, типичный для секреторной фазы менструального цикла, что подтверждено гистологически. Программа экстракорпорального оплодотворения выполнена методом ICSI с донацией ооцитов. Донор ооцитов – родная сестра пациентки – 26 лет, здорова, кариотип: 46,XX, мать двухлетней девочки. Произведен перенос трех эмбрионов. Результатом программы стало наступление двуплодной беременности.

В связи с анамнезом, отягощенным генетическим заболеванием, на 9-й неделе беременности произведена биопсия ворсин хорионов. Кариотип первого плода нормальный: 46,XY; кариотип второго плода аномальный: 47,XY+14[1]/46,XY[15]. При селективной редукции сохранен плод с нормальным кариотипом.

В последующем проводилась амбулаторная и стационарная сохраняющая терапия. В 30 нед беременности наложен циркулярный шов на шейку матки.

В сроке 34–35 нед путем кесарева сечения родился мальчик: масса тела – 1820 г, рост – 44 см. Ребенок развивается нормально.

Нарушения половой дифференцировки представляют обширную группу заболеваний, характеризующихся значительной вариабельностью хирургической патологии и генетической неоднородностью [6]. Знание генетических аспектов женского бесплодия играет первостепенную роль в оптимизации комплексной подготовки (в том числе хирургического компонента) к программам ВРТ. Приведенный случай демонстрирует чрезвычайно высокую ценность использования ВРТ в помощи бесплодным пациенткам с интерсексуальными состояниями.

ВЫВОДЫ

1. Превентивная гонадэктомия лапароскопическим доступом, во-первых, позволяет предотвратить злокачественное перерождение гонад, риск которого при синдроме Сваера высок; во-вторых, подготовить пациентку к дальнейшему проведению программы ВРТ при отсутствии противопоказаний по результатам патолого-гистологического исследования.

2. Гистероскопию осуществляют для подготовки матки к переносу эмбрионов и дальнейшему наступлению беременности.

3. Все женщины с первичной аменореей должны быть обследованы с использованием цитогенетических методов для исключения хромосомных патологий.

4. В лечении пациенток с чистым гонадальным дисгенезом необходим комплексный подход, предусматривающий, во-первых, корректное использование малоинвазивной хирургии для подготовки к программе ВРТ; во-вторых, в случае использования донорских яйцеклеток родственников необходимо проведение пренатальной диагностики плода(-ов), поскольку заболевание имеет наследственную природу.

Хірургічний та медико-генетичний компоненти синдрому Сваера. Приклад успішного завершення вагітності у пацієнтки з чистим гонадальним дисгенезом
М.В. Німенький, С.В. Денисенко

Продемонстровано цінність використання методів малоінвазивної хірургії як невід'ємного компонента підготовки до програм ДРТ. Показано необхідність пренатальної діагностики при обтяженому генетичному анамнезі у пацієнток, які потребують хірургічного лікування. Проілюстровано оптимізований алгоритм надання допомоги безплідним подружнім парам у програмах ДРТ за рахунок збалансованого використання хірургічного та генетичного компонентів.

Ключові слова: оптимізація, безпліддя, ДРТ, малоінвазивна хірургія, чистий гонадальний дисгенез, синдром Сваера, гонадектомія, пренатальна діагностика.

Surgical, medical and genetic components of Swyer syndrome. An example of a successful pregnancy outcome in a patient with pure gonadal dysgenesis
M.V. Nimenky, S.V. Denysenko

We demonstrated the value of using minimally invasive surgery as an integral part of preparation for ART programs. The necessity of prenatal diagnosis for the patients with a positive genetic history who need surgical treatment. We illustrated an optimized algorithm for infertile couples in ART programs with balancing the surgical and genetic components of treatment.

Key words: optimization, infertility, ART, minimally invasive surgery, pure gonadal dysgenesis Swyer syndrome, gonadectomy, prenatal diagnosis.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беникова Е.А., Бужиевская Т.И., Сильванская Е.М. Генетика эндокринных заболеваний. – К.: Наукова думка, 1993. – 400 с.
2. Ворсанова С.Г., Шаронин В.О., Курило Л.Ф. Аномалии половых хромосом при нарушении репродуктивной функции у мужчин // Пробл. репрод. – 1998. – 4. – С. 12–21.
3. Денисенко С.В., Дарий А.С., Кононенко М.И., Зерова-Любимова Т.Э. Генетика репродукции. – К.: Ферзета, 2008. – 652 с.
4. Курило Л.Ф. Некоторые этапы дифференцировки пола, развития половых клеток и органов половой системы // Пробл. репрод. – 1996 – 2. – С. 62–70.
5. Jager R.J., Anvert M., Hall K., Scherer G. A human XY female with a frame shift mutation in the candidate testis-determining gene SRY // Nature. – 1990. – 348. – P. 452–454.
6. White S., Ohnesorg T., Notini A. et al. Copy number variation in patients with disorders of sex development due to 46,XY gonadal dysgenesis // PLoS. – 2011. – 6. – P. e17793.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

В МИРЕ КАТАСТРОФИЧЕСКИ НЕ ХВАТАЕТ АКУШЕРОК

Как утверждают представители британской благотворительной организации, примерно 48 миллионов женщин всего мира рожают без участия медицинского персонала. На нашей планете недостает 350 000 акушерок. Если бы все они работали, ежегодно можно было бы сохранить жизни более 1 млн. новорожденных.

Отсутствие акушерской помощи влечет за собой сокрушительные последствия: ежедневно от проблем, которые медик может легко устрани-

нить, умирает 1-2 тысячи малышей. В странах так называемого "четвертого" мира из-за отсутствия кислорода погибает больше детей, чем от малярийной инфекции.

Например, в Эфиопии более 90 процентов женщин рожают без акушерок, а в Руанде, где каждый год на свет появляется 400 000 детей, акушерок всего 46.

По детской смертности одно из первых мест в мире занимает Афганистан (52 летальных исхода на тысячу новорожденных). Часто малыши

в этой стране гибнут из-за национальных обрядов. Чтобы защитить от злых духов, только что родившихся малышей кладут на пол, где они и подхватывают смертельно опасную инфекцию.

Британские активисты утверждают, что правительства государств должны уделять больше внимания подготовке акушерок, а без этого женщины и новорожденные будут, как и сейчас, подвергаться смертельной опасности.

dr20.ru

Цитомегаловирусная инфекция — современное видение

(клиническая лекция)

А.К. Дуда, Ю.П. Вдовиченко

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

В представленной статье приведены особенности этиологии, патогенеза, эпидемиологии, клинической картины и лечения цитомегаловирусной инфекции. Рассмотрено ее влияние на плод. Дана характеристика вариантов клинического течения заболевания. Приведена клиническая классификация заболевания, освещены вопросы иммунологии, дифференциальной диагностики и диагностики.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, диагностика, варианты клинического течения, влияние на плод.

Цитомегаловирусная инфекция (CMV-инфекция) — антропонозная, широко распространенная вирусная инфекция, характеризующаяся необычно широким спектром клинико-патогенетических вариантов — от бессимптомного течения до тяжелых генерализованных форм с преимущественным поражением ЦНС, различных органов и систем [1]. Часто это оппортунистическая инфекция [2]. Она представляет особую опасность при различных иммунодефицитных состояниях и беременности (вследствие риска внутриутробного заражения плода) [4]. CMV относят к герпетической инфекции 5-го типа.

Внутриутробное CMV-инфицирование плода встречается у 0,25–2,4% серопозитивных матерей [8]. CMV-инфекция относится к числу наиболее частых и достаточно хорошо изученных вирусных инфекций. Так, в США ежегодно рождается от 3 до 4 тыс. детей с клинически выраженным заболеванием, а еще большее количество детей страдают от более поздних проявлений данной патологии [5, 11]. По данным за 2009–10 гг., в США внутриутробная CMV-инфекция при передаче от матери с острой инфекцией на протяжении беременности ребенку является одной из основных причин неврологических аномалий и глухоты приблизительно у 8 тыс. новорожденных ежегодно.

К этим проявлениям CMV-инфекции в первую очередь относят потерю слуха, слепоту, задержку психомоторного развития [4]. У инфицированных матерей чаще рождается здоровый ребенок. Были проведены наблюдения за беременными с острой CMV-инфекцией, выявляемой по наличию антител класса IgM [16, 18]. Уставлена угроза прерывания беременности, и при повторном исследовании крови в III триместре беременности в 1,4% случаев была выявлена сероконверсия. В 3 случаях в плаценте был выявлен возбудитель, а в 2 — внутриутробная патология: микроцефалия и снижение слуха. Однако, по данным S. Stagno и соавторов (1982), проникновение CMV при острой CMV-инфекции несравненно выше и составляет до 45%, в том числе у 2–4% детей наблюдается развитие генерализованной формы. При исследовании умерших детей (новорожденных и раннего возраста) генерализованная форма цитомегалии выявлена у 5–15% от общего числа обследованных и локализованная — у 10–30% [5].

По данным секционного материала крупнейшей детской больницы г. Санкт-Петербурга, частота выявления

CMV-инфекции в разные годы составляла от 2 до 7% среди всех детей, умерших в возрасте до 15 лет (С.Д. Попов, 1993). По данным серологического исследования, частота внутриутробной CMV-инфекции у новорожденных достигала 23%. На секционном материале г. Санкт-Петербурга в 2000 г. генерализованная CMV-инфекция как основное заболевание была диагностирована в 2 наблюдениях и еще в 4 случаях рассматривалась как конкурирующее или сопутствующее заболевание. В 2003 г. эти показатели увеличились в 5 раз.

Для внутриутробной инфекции характерно поражение ЦНС, а наиболее тяжелым осложнением является умственная отсталость [4, 5]. В исследованиях, проведенных А.П. Скоромоец (2001), было показано, что внутриутробная CMV-инфекция может приводить как к формированию врожденной патологии развития, так и к воспалительным изменениям, которые схожи с описанными при других формах внутриутробного герпеса.

Еще в 1882 г. немецкий патологоанатом Х. Рибберт обнаружил в почечных канальцах мертворожденного ребенка своеобразные гигантские клетки с включениями в ядре. Впоследствии они получили название цитомегалических клеток (Э. Гудпасчер, Ф. Тэлбот, 1921). Позднее Л. Смит и У. Роу (1956) выделили вирус, вызывающий заболевание с развитием характерной цитомегалии. Он был назван цитомегаловирусом (ЦМВ, CMV), а само заболевание — цитомегаловирусной инфекцией.

Этиология

Возбудитель — ДНК-содержащий вирус рода Cytomegalovirus подсемейства Betaherpesvirinae семейства Herpesviridae. В настоящее время известно 3 штамма вируса: AD-169, Davis и Кегг. Медленная репродукция вируса в клетке возможна без ее повреждения. Существуют разнообразие генетически различные виды CMV. Разница генотипов может быть ассоциирована с различием вирулентности. Возможна инфекция с более чем одним видом CMV — наблюдалась у реципиентов после трансплантации органов. Двойная инфекция может быть объяснением конгенитальной CMV-инфекцией у CMV-серопозитивной матери [8].

Вирус инактивируется при нагревании и замораживании, хорошо сохраняется при комнатной температуре. При температуре +90 °C сохраняется длительное время, сравнительно стабилен при pH 5,0–9,0 и быстро разрушается при pH 3,0.

Иммунология

Большинство нейтрализующих антигенов направлены против оболочкового гликопротеина gB. Исследования показали, что более 50% нейтрализующей активности в сыворотке крови выздоравливающих относится к гликопротеину gB [15]. Тем не менее оболочковый протеин вириона, такой как pp150, pp28 и pp65, вызывает сильный и продолжительный ответ антител. CMV-продукция

ДНК обычно обнаруживается у здоровых CMV-серопозитивных женщин [17]. Естественно приобретенный иммунитет к вирусу, вероятно, не предотвращает развития реинфекции или длительности сохранения вируса [11].

Клеточный иммунитет рассматривается как наиболее важный фактор в контроле за CMV-инфекцией. Пациенты с дефицитом клеточного иммунитета имеют наивысший риск развития болезни. CMV-специфические CD4+ и CD8+ лимфоциты играют важную роль в иммунной защите после первичной инфекции или реактивации латентного заболевания [19]. Исследования реципиентов с трансплантацией различных органов показали, что те исследуемые, которые не имели CMV-специфических CD4+ и CD8+ лимфоцитов, были в группе повышенного риска развития пневмонии, вызванной CMV [20].

Эпидемиология

Резервуаром и источником инфекции является человек с острой или латентной формой заболевания. Вирус может находиться в различных биологических секретах: слюне, отделяемом носоглотки, слезах, моче, испражнениях, семенной жидкости, секрете шейки матки.

Механизмы передачи CMV многообразны, пути передачи – воздушно-капельный, контактный (прямой и опосредованный – через предметы обихода) и трансплацентарный. Возможно заражение половым путем, при пересадке внутренних органов (почек или сердца) и переливании крови инфицированного донора. Интранатальное заражение ребенка наблюдают гораздо чаще трансплацентарного. Наиболее опасно для плода инфицирование матери в I триместре беременности. В подобных ситуациях наиболее велика частота нарушений внутриутробного развития [3].

Естественная восприимчивость людей высокая, при этом широко распространена латентная инфекция. Клинические проявления инфекции, относимой к оппортунистическим заболеваниям, возможны в условиях первичного или вторичного иммунодефицита [10, 12, 13].

Основные эпидемиологические признаки

Болезнь регистрируют повсеместно, о ее широком распространении свидетельствуют противовирусные АТ, выявляемые у 50–80% взрослых. Многообразие путей заражения и полиморфизм клинической картины определяют эпидемиологическую и социальную значимость CMV-инфекции. Это заболевание играет важную роль в трансплантологии [6, 25], гемотрансфузиологии, перинатальной патологии. Оно может быть причиной недоношенности, мертворождений, врожденных дефектов развития. У беременных с латентной CMV-инфекцией поражение плода происходит далеко не всегда [22]. Вероятность внутриутробного заражения значительно выше при первичном инфицировании женщины во время беременности.

Сезонных или профессиональных особенностей заболеваемости не выявлено. У взрослых CMV-инфекцию встречают как сопутствующее заболевание при различных иммунодефицитных состояниях. Продолжающееся загрязнение окружающей среды, применение цитостатиков и иммунодепрессантов способствуют росту частоты CMV-инфекции [2]. В последние годы особенно актуальным стало ее обострение у ВИЧ-инфицированных [10, 12, 13].

Патогенез

При различных путях передачи воротами инфекции могут быть слизистые оболочки верхних дыхательных путей, пищеварительного тракта или половых органов. Вирус проникает в кровь; кратковременная вирусемия



Рис. 1.
Цитомегаловирус –
электронная
микроскопия
(Р. Эмонд и соавт., 1998.
Инфекционные болезни.
Атлас)

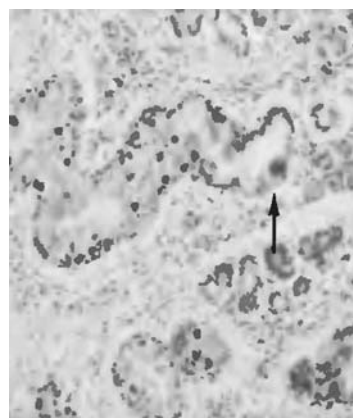


Рис. 2.
Гистологический
препарат -
внутриядерные
включения в клетки
околоушной железы.
Цитомегаловирус
обладает тропностью
к эпителию слюнных
желез
(Р. Эмонд и соавт., 1998.
Инфекционные болезни.
Атлас)

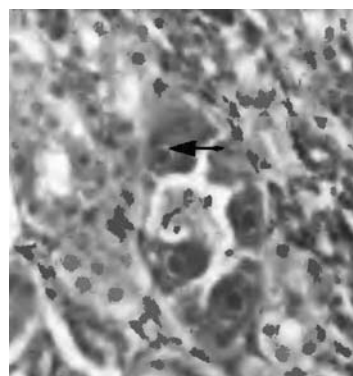


Рис. 3.
Гистологический
препарат -
внутриядерные
включения в клетках
почек при
генерализованной
форме
цитомегаловирусной
инфекции
(Р. Эмонд и соавт., 1998.
Инфекционные болезни.
Атлас)

быстро завершается локализацией возбудителя при внедрении в лейкоциты и мононуклеарные фагоциты, где происходит его репликация. Инфицированные клетки увеличиваются в размерах (цитомегалия), приобретают типичную морфологию с ядерными включениями, представляющими собой скопления вируса. Образование цитомегалических клеток сопровождается интерстициальной лимфогистиоцитарной инфильтрацией, развитием узелковых инфильтратов, кальцификатов и фиброза в различных органах, железистоподобных структур в головном мозге (рис. 1–3). Вирус способен длительно и латентно персистировать в органах, богатых лимфоидной тканью, будучи защищенным от воздействия АТ и ИФН. В то же время он может подавлять клеточный иммунитет прямым воздействием на Т-лимфоциты. При различных иммунодефицитных состояниях (в раннем детском возрасте, при беременности, применении цитостатиков и

иммунодепрессантов, ВИЧ-инфекции) и прежде всего при нарушениях клеточного иммунитета, дополнительно усугубленных прямым воздействием вируса, возможны реактивация возбудителя и его гематогенная генерализация с поражением практически всех органов и систем. При этом большое значение имеет эпителиотропность вируса. Она особенно выражена по отношению к эпителию слюнных желез, под воздействием вируса превращающемуся в цитомегалические клетки. Активную CMV-инфекцию рассматривают как индикатор дефектов клеточного иммунитета, она включена в группу СПИД-ассоциированных состояний [1].

Таким образом, особенностями патогенеза CMV-инфекции являются следующие:

- возможность инфицирования широкого круга органов и тканей, включая клетки нервной системы, костного мозга, лимфатических узлов, печени, легких, пищеварительного тракта, гениталий и клеток крови;
- способность после первичного инфицирования переходить в латентную стадию инфекции с последующей возможной реактивацией при состояниях, связанных с иммунной супрессией.

Клиническая картина

Среди разнообразных вариантов течения CMV-инфекции преобладают субклинические формы и латентное вирусоносительство. Клинически выраженной инфекция становится в условиях иммунодефицита [14]. Единая клиническая классификация CMV-инфекции не разработана. В соответствии с классификацией, предложенной А.П. Казанцевым, Н.И. Поповым (1980), выделяют: врожденную CMV-инфекцию в острой и хронической формах и приобретенную CMV-инфекцию в латентной, острой мононуклеозной или генерализованной формах.

Классификация CMV-инфекции (А.П. Казанцев, Н.И. Попов, 1980)

А. Приобретенная CMV-инфекция:

- латентная (локализованная) форма;
- острая мононуклеозная форма;
- генерализованная форма.

Б. Врожденная CMV-инфекция:

- острая форма;
- хроническая форма.

В. CMV-инфекция у ВИЧ-инфицированных и других лиц с ослабленным иммунитетом.

Приобретенная CMV-инфекция

- У взрослых и детей старшего возраста в большинстве случаев протекает *латентно* в виде бессимптомного носительства или субклинической формы с хроническим течением.
- **Острая форма приобретенной CMV-инфекции.** Часто может не иметь четкой клинической симптоматики, иногда по основным клиническим проявлениям сходна с гриппом, инфекционным мононуклеозом или вирусным гепатитом. Инфекция мочеполовой системы приводит к незначительной вирусемии. Несмотря на продолжающуюся вирусную репликацию в почках, почечная дисфункция возникает крайне редко, за исключением реципиентов с пересаженной почкой, у которых CMV ассоциирован с редкими случаями гломерулонефрита и возможным отторжением органа.

В основном первичная CMV-инфекция клинически не проявляется. Ее симптоматическое проявление у взрослых связано с CMV-инфекцией у иммунокомпро-

метированных. Первичная CMV-инфекция у иммунокомпрометированных представляет наибольший риск для CMV-заболеваний [18].

Виремия диагностируется при изолировании CMV в культуре. Экскреция CMV со слюной и мочой характерна для иммунокомпрометированных пациентов и обычно приводит к незначительным последствиям. Напротив, вирусемия у реципиентов после трансплантации органов связана со значительным риском развития CMV-болезни. Чувствительность CMV-виремии как маркера CMV-пневмонии составляет 60–70% у реципиентов с аллогенным трансплантатом спинного мозга. Отсутствие вируса в кровяном русле является высоко негативным прогностическим признаком CMV-заболевания [21].

- У взрослых с иммунодефицитными состояниями различной выраженности (от физиологической иммуносупрессии при беременности до ВИЧ-инфекции), а также у детей до 3 лет реактивация CMV проявляется в виде **генерализованной формы** с разнообразными поражениями органов и систем. В процесс могут быть вовлечены ЦНС, легкие, печень, почки, пищеварительный тракт, мочеполовая система и т.д. Наиболее часто диагностируют гепатит, интерстициальную пневмонию, энтероколит, воспалительные процессы различных отделов половых органов (чаще у женщин), энцефалит [7, 19].

CMV-гепатит характеризуется повышенным уровнем билирубина и цитолитических ферментов печени в комбинации с выявлением CMV при отсутствии других возбудителей гепатита. CMV дополнительно может быть выявлен в культуре тканей гистопатологическим, иммуногистохимическим методом или *in situ* методом гибридизации. Только ПЦР недостаточно для постановки диагноза CMV-инфекции, так как позитивный результат может отображать кратковременное выделение вируса.

Первый описанный случай CMV-гепатита был зафиксирован у ребенка с хориоретинитом, гепатоспленомегалией и церебральной кальцификацией. Гепатит наблюдался у пациентов с первичной CMV-инфекцией и мононуклеозом. Уровень гепатоцеллюлярных энзимов при этом может быть средним либо кратковременно повышенным, в редких случаях может развиваться желтуха [24].

При полиорганных поражениях заболевание отличается тяжелое течение, оно может принимать черты сепсиса. Исход часто неблагоприятный.

Любые проявления CMV-инфекции рассматривают как индикаторные в отношении ВИЧ-инфекции. В этом случае необходимо обследование больного на АТ к ВИЧ.

Врожденная CMV-инфекция. В большинстве случаев клинически не проявляется на ранних этапах жизни ребенка, однако на более поздних стадиях ее развития выявляют разнообразную патологию: глухоту, хориоретинит с атрофией зрительных нервов, снижение интеллекта, нарушения речи. Вместе с тем в 10–15% случаев при врожденной CMV-инфекции развивается так называемый явный цитомегаловирусный синдром. Его проявления зависят от сроков заражения плода во время беременности.

Многие авторы отмечают, что у детей с CMV-инфекцией наблюдается угнетение клеточного иммунитета [23]. Это может рассматриваться как состояние толерантности в ответ на раннее проникновение антигена, когда иммунитет еще не установился. При любом пути инфицирования размножение вируса происходит в клетках эпителиального происхождения [14].

Острая врожденная CMV-инфекция

- На ранних сроках беременности приводит к внутриутробной гибели плода или рождению ребенка с различными пороками развития: с микроцефалией, микро- и макрогирией, гипоплазией легких, атрезией пищевода, аномалиями строения почек, дефектами межпредсердной и межжелудочковой перегородки, сужением легочного ствола и аорты и т.д.
- При заражении плода в поздние сроки беременности пороки развития не формируются, однако у новорожденных с первых дней жизни выявляют признаки различных заболеваний: геморрагический синдром, гемолитическую анемию, желтуху различного генеза (вследствие врожденного гепатита, цирроза печени, атрезии желчных путей). Возможны разнообразные клинические проявления, свидетельствующие о поражении различных органов и систем: интерстициальная пневмония, энтерит и колит, поликистоз поджелудочной железы, нефрит, менингоэнцефалит, гидроцефалия.
- Острая врожденная CMV-инфекция при развитии явного CMV-синдрома имеет склонность к генерализации, тяжелому течению с присоединением вторичных инфекций. Часто неизбежен летальный исход в течение первых недель жизни ребенка.

Хроническая врожденная CMV-инфекция. Характерны микрогирия, гидроцефалия, микроцефалия, помутнение хрусталика и стекловидного тела.

Дифференциальная диагностика

Довольно затруднительна из-за отсутствия или разнообразия клинических проявлений.

Лабораторная диагностика

Наиболее простые методы исследования – цитоскопия слюны и мочи, а также материала, полученного при биопсии и аутопсии для выявления специфических цитомегалических клеток.

ПЦР в настоящее время расценивают как наиболее достоверный диагностический тест. В исследуемых образцах с его помощью можно выявить вирусную ДНК.

Серологические методы – ИФА, РИА, РИФ и иммуноблоттинг направлены на выявление АТ различных классов. При первичной CMV-инфекции обнаруживают IgM, при реактивации процесса – одновременно IgM и IgG.

Поскольку при врожденной CMV-инфекции титры IgM быстро снижаются, уже на втором году жизни ребенка они могут отсутствовать.

Вирусологические методы, такие как изоляция вируса на культуре фибробластов человека, определение АГ вируса в исследуемом материале с помощью моноклональных АТ, в клинической практике не получили распространения из-за сложности [2].

Лечение

Лечение представляет определенные трудности, так как ИФН и многие противовирусные средства (ацикловир, видарабин, виразол) оказались неэффективными, а в некоторых случаях их применение вызывает парадоксальные реакции.

Ганцикловир замедляет развитие цитомегаловирусного ретинита, но мало результативен при поражениях легких, головного мозга и органов пищеварения. Определенные перспективы имеет препарат фоскарнет. Возможно применение антицитомегаловирусного гипериммунного человеческого иммуноглобулина.

Для лечения женщин с отягощенным акушерским анамнезом предложено назначать иммуномодуляторы (левамизол, Т-активин).

Профилактические мероприятия

Специфическая профилактика не разработана. Профилактическая или упреждающая ретровирусная терапия против CMV у реципиентов с трансплантацией обычно направлена на выявление CMV в крови, CMV-антигемии и рост ПЦР.

При переливании крови следует использовать кровь здоровых доноров, не содержащую АТ к CMV, то же относится и к пересадке внутренних органов.

Показано применение с профилактической целью специфического гипериммунного иммуноглобулина в группах риска – реципиентам костного мозга, сердца, почек и печени; больным, получающим цитостатические препараты, беременным.

В профилактике врожденной инфекции большое значение имеет предупреждение контактов беременных с больными, строгое соблюдение противоэпидемического режима в родовспомогательных учреждениях. Дети, родившиеся от матерей с CMV-инфекцией и не имеющие признаков инфицирования, не подлежат грудному вскармливанию. В случае рождения ребенка с CMV-инфекцией повторную беременность можно рекомендовать не ранее чем через 2 года.

Цитомегаловірусна інфекція – сучасне бачення (клінічна лекція)

А.К. Дуда, Ю.П. Вдовиченко

У статті наведено особливості етіології, патогенезу, епідеміології, клінічної картини і лікування цитомегаловірусної інфекції. Розглянуто її вплив на плід. Дана характеристика варіантів клінічного перебігу захворювання. Наведена клінічна класифікація захворювання, висвітлені питання імунології, диференціальної діагностики і діагностики.

Ключові слова: цитомегаловірусна інфекція, діагностика, варіанти клінічного перебігу, вплив на плід.

ЛИТЕРАТУРА

1. Инфекционные болезни: национальное руководство РФ/ Под общ. ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. – М.: ГЭОТАР. – Медиа, 2009. – 1056 с.
2. Руководство по инфекционным болезням / Под ред. чл.- корр. РАМН, проф. Ю.В. Лобзина. 3-е изд., доп. и перераб. – СПб: Фолиант, 2003. – 1040 с.
3. Поставит В.А. Инфекционные болезни. – СПб.: СОТИС, 1999. – С. 240–251.
4. Усачова О.В. Цитомегаловірусна та герпесвірусна інфекція 1-го, 2-го типів на тлі вагітності: вплив на імунну систему // Зб. наукових праць Головного військово-медичного клінічного центру «ГВКГ» МО України «Сучасні аспекти військової медицини». – К., 2010. – Вип. 16. – С. 454–459.
5. Фризе К., Кахель В. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных: Пер. с нем. – М.: Медицина, 2003. – 424 с.
6. Broers A.E. Increased transplant-related morbidity and mortality in CMV-seropositive patients despite highly effective prevention of CMV disease after allogeneic T-cell depleted stem cell transplantation / Broers A.E., van Der Holt R., van Esser J.W. et al // Blood 2000; 95: 2240–2245.
7. George M.J. The independent role of cytomegalovirus as a risk factor for invasive fungal disease in orthotopic liver transplant recipients. Boston Center for Liver Transplantation CMVIG Study Group. Cytogam, MedImmune, Inc., Gaithersburg, Maryland/ George M.J., Snyderman D.R., Werner B.G. et al // Am. J. Med. 1997;103: 106–113.
8. Mostad S.B. Cervical shedding of cytomegalovirus in human immunodeficiency virus type 1-infected women / Mostad S.B., Kreiss J.K., Ryncarz A.J. et al. // J. Med. Virol. 1999; 59: 469–473.
9. Leach C.T. A longitudinal study of cytomegalovirus infection in human immunodeficiency virus type 1-seropositive homosexual men: molecular epidemiology and association with disease progression/ Leach C.T., Detels R., Hennessey K., et al. // J. Infect. Dis. 1994; 170: 293–298.
10. Robain M. Cytomegalovirus seroconversion as a cofactor for progression to AIDS/ Robain M., Boufassa F.,

- Hubert J.B. et al // AIDS 2001;15: 251–256.
11. Nichols W.G. High risk of death due to bacterial and fungal infection among cytomegalovirus (CMV)-seronegative recipients of stem cell transplants from seropositive donors: evidence for indirect effects of primary CMV infection/ Nichols W.G., Corey L., Gooley T. et al // J. Infect. Dis. 2002;185: 273–282.
12. Pleskoff O., Treboute C., Brelot A. Identification of a chemokine receptor encoded by human cytomegalovirus as a cofactor for HIV-1 entry/ Pleskoff O., Treboute C., Brelot A. et al. // Science 1997; 276: 1874–1878.
13. Speck C.E. Risk factors for HIV-1 shedding in semen/ Speck C.E., Coombs R.W., Koutsky L.A. et al. // Am. J. Epidemiol. 1999;150: 622–631.
14. Randolph-Habecker J. Cytomegalovirus mediated myelo-suppression/ Randolph-Habecker J., Iwata M., Torok-Storb B. // J. Clin. Virol. 2002; 25(Suppl 2): 51.
15. Kapasi K. Cytomegalovirus infection of peripheral blood mononuclear cells: effects on interleukin-1 and -2 production and responsiveness/ Kapasi K., Rice G.P. // J. Virol. 1988;62: 3603–3607.
16. Kapasi K. Role of the monocyte in cytomegalovirus-mediated immunosuppression in vitro/ Kapasi K., Rice G.P. // J. Infect. Dis. 1986;154: 881–884.
17. Schrier R.D. Recent clinical isolates of cytomegalovirus suppress human cytomegalovirus specific human leukocyte antigen-restricted cytotoxic T-lymphocyte activity/ Schrier R.D., Oldstone M.B. // J. Virol. 1986; 59: 127–131.
18. Schrier R.D. Suppression of natural killer cell activity and T cell proliferation by fresh isolates of human cytomegalovirus/ Schrier R.D., Rice G.P., Oldstone M.B. // J. Infect. Dis. 1986;153: 1084–1091.
19. Tomazin R. Cytomegalovirus US2 destroys two components of the MHC class II pathway, preventing recognition by CD4+ T cells/ Tomazin R., Boname J., Hegde N.R. et al. // Nat Med 1999;5: 1039–1043.
20. Hopkins H.A. Cytomegalovirus inhibits CD14 expression on human alveolar macrophages/ Hopkins H.A., Monick M.M., Hunninghake G.W. // J Infect Dis 1996;174:69–74.
21. Miller S.A. Pulmonary macrophage function during experimental cytomegalovirus interstitial pneumonia/ Miller S.A., Bia F.J., Coleman D.L. et al // Infect. Immun. 1985;47: 211–216.
22. Kotenko S.V. Human cytomegalovirus harbors its own unique IL-10 homolog (cmvIL-10)/ Kotenko S.V., Saccani S., Izotova L.S. et al // Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2000; 97: 1695–1700.
23. Lockridge K.M. Primate cytomegaloviruses encode and express an IL-10-like protein/ Lockridge K.M., Zhou S.S., Kravitz R.H. et al // Virology 2000; 268: 272–280.
24. Humar A. Interactions between cytomegalovirus, human herpesvirus-6, and the recurrence of hepatitis C after liver transplantation/ Humar A., Kumar D., Raboud J. et al. // Am J Transplant 2002;2: 461–466.
25. Prentice H.G. Impact of long-term acyclovir on cytomegalovirus infection and survival after allogeneic bone marrow transplantation. European Acyclovir for CMV Prophylaxis Study Group/ Prentice H.G., Gluckman E., Powles R.L. et al. // Lancet 1994; 343: 749–753.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

АНТИДЕПРЕССАНТЫ НЕ СПАСАЮТ ОТ ДЕПРЕССИИ.
ОНИ ЛЕЧАТ ТОЛЬКО СТРЕСС

Более половины людей, принимающих антидепрессанты, не испытывают улучшений психологического здоровья. Американские психотерапевты медицинской школы Файнберг при Северо-западном университете нашли причину такой закономерности: по их мнению, зачастую диагноз депрессии упрощается, а лекарства направлены на лечение вовсе не причины условия. Врачи утверждают, что в большинстве случаев антидепрессанты лечат стресс, но не депрессию.

Большинство испытаний, проводимых учёными на животных для проверки действия антидепрессантов, основаны на предположении, что стресс вызывает депрессию. Поэтому животных подвергают стрессовым условиям и наблюдают за их поведением, а затем проверяют работу медикаментов, которые

естественно будут действовать эффективно против стресса, но никак не излечат депрессию, говорят медики. Это одна из основных причин, почему антидепрессанты оказываются малоэффективными против депрессивных признаков.

Другая причина заключается в том, что существующие на фармацевтическом рынке препараты от депрессии направлены на стимулирование нейромедиаторов гормонов серотонина, норепинефрина и допамина. Однако клиницисты нашли убедительные доказательства, что депрессия фактически начинается в высшей нервной цепи событий в мозге. Биохимические процессы, в конечном итоге развивающие болезнь, начинаются в развитии и функционировании нейронов, объясняют неврологи. То есть многие лекарства делают упор на след-

ствие, а не причину депрессии. Лабораторные исследования на мышах и анализ генов в гиппокампе и миндалинах (области мозга, обычно связанные с депрессией) не показали существенной разницы в уровнях генов, контролирующей функции нейромедиаторов, поэтому депрессия не может быть связана с их деятельностью, утверждают психологи.

Кроме того, нет почти никакой ассоциации между ответственными за стресс генами и генами депрессии, тем самым благодаря новому открытию отменяется догма, что стресс как правило является одной из основных причин депрессии. Из общей сложности более 30 тысяч генов было обнаружено 254 гена стресса и 1275 генов депрессии, с пересечениями между только пятью генами.

podrobnosti.ua

Застосування протиглисного препарату Альдазол у комплексному лікуванні асоційованих з гельмінтозами гінекологічних захворювань

В. О. Склярова

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
Львівський міський центр планування сім'ї та репродукції людини

У статті представлені результати досліджень взаємозв'язку запальних захворювань жіночих статевих органів і гельмінтозів. Результати досліджень свідчать, що препарат Альдазол (Київський вітамінний завод, Україна) є високоефективним протиглислим засобом широкого спектра дії. Тому вважаємо за доцільне рекомендувати Альдазол для застосування в гінекологічній практиці при комплексному лікуванні асоційованих з гельмінтозами захворювань жіночої репродуктивної сфери.

Ключові слова: гельмінтоз, Альдазол, альбендазол, кольпіт.

Ураження гельмінтами є поширеним явищем серед населення різних країн і його частота постійно зростає [2, 3, 8]. Високий рівень міграційних процесів (робота за кордоном, туристичні поїздки) призводить також до зараження новими видами паразитів. Існує хибна думка, що глисна інвазія найчастіше спостерігається в дітей через недотримання ними правил особистої гігієни. Водночас гельмінтози виявляють у 30% жінок, які звертаються до лікаря з приводу гінекологічних розладів [4, 6, 7].

На сьогоднішній день дослідження на наявність глистів не входять до переліку включених до протоколу обов'язкових обстежень, які проводяться в разі запальних захворювань органів малого таза, інфекцій, що передаються статевим шляхом, при плануванні вагітності, безплідності, здійсненні заходів контрацепції, за наявності міоми матки, ендометріозу, кист яєчників тощо.

Запальні захворювання жіночої статевої сфери найчастіше асоційовані з ентеробіозом. Так, у пацієнток з рецидивним кандидозним кольпітом ентеробіоз виявляють у 30–50%, аскаридоз – у 10–25% жінок [5, 6, 11, 13]. Гельмінтози характеризуються різноманітними проявами, що залежать від виду глистів, локалізації ураження, тривалості персистенції паразитів в організмі і, відповідно, від стану імунітету, поєднання гельмінтозів з іншими захворюваннями, а також від результатів попереднього застосування протиглислих препаратів.

Жоден із паразитів не відзначається такою різноманітністю перебігу, як глисна інвазія. Наявність паразитів в організмі жінки може супроводжуватись такими патологічними змінами, як анемія, спричинена гіповітамінозом групи В внаслідок поглинання їх гельмінтами, хронічна інтоксикація, виразковий ентероколіт, тріщини прямої кишки, хронічні закрепи, зумовлені порушенням моторики травного каналу і ослабленням перистальтики кишок під впливом інтоксикацій продуктами життєдіяльності паразитів. Вплив глислих токсинів призводить до порушення менструального циклу, розвитку фіброзної і фіброзно-кістозної мастопатії, рецидивних кист яєчників, безплідності. Здебільшого ці зміни вказують на персистенцію в організмі аскарид. Однак не лише токсини, але й сама присутність значної кількості

аскарид у кишковому каналі порушує його моторику, внаслідок чого закрепи можуть чергуватися з проносами. Гельмінтози призводять до порушення водно-сольового балансу, метеоризму, синдрому подразненого кишечника, відчуття рухів у животі. У жінок, особливо в період менопаузи, розвиваються психосоматичні розлади – порушення сну, в'ялість, сонливість, невмотивована агресія, плаксивість, нервозність, хронічна втома, апатія; зміни статевих функцій – порушення лібідо, зниження оргазму; зміна маси тіла – різке збільшення або зменшення маси тіла; з'являється різна гінекологічна патологія [1, 5, 10, 12].

Відомо, що першими проявами дисбіозу кишечника у жінок з гінекологічними захворюваннями є висипання на шкірі обличчя, особливо перед менструацією, що свідчить про зниження імунітету, а також хронічні закрепи та біль у животі, особливо під час пальпації припухлової ділянки [3, 9]. У разі дисбактеріозу травного тракту слід проводити обстеження на наявність глистів, передусім у пацієнток з рецидивним кандидозним кольпітом і бактеріальним вагінозом, а в разі виявлення глисної інвазії призначити відповідне лікування. У даний час для лікування гельмінтозів застосовують різні препарати, номенклатура і спектр дії яких постійно розширюються.

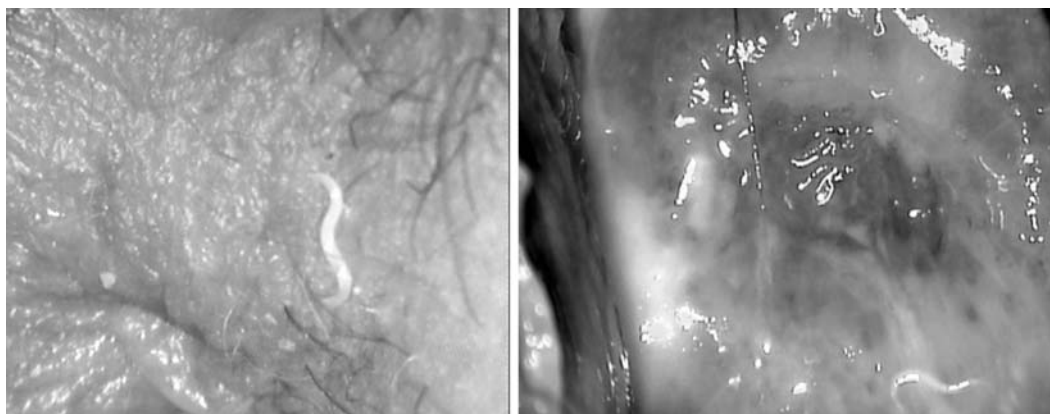
Метою даної роботи було оцінити ефективність вітчизняного препарату Альдазол у лікуванні паразитарних інфекцій у гінекологічній практиці.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 370 пацієнток віком від 16 до 45 років із кандидозним кольпітом. Найбільш численними були випадки рецидивного кандидозного кольпіту (рецидиви понад 3 разів на рік), діагностованого у 250 пацієнток (I група), II група – 60 пацієнток, які вперше звернулися зі скаргами, характерними для кандидозного кольпіту; III група – 20 пацієнток з алергічним кольпітом і скаргами, типовими для кандидозного кольпіту. Контрольна група – 40 жінок віком від 17 до 35 років, без жодних скарг, які звернулись до гінеколога для профілактичного огляду.

Усі пацієнтки пройшли гінекологічне обстеження, під час якого було взято мазки з уретри, цервікального каналу і заднього склепіння піхви, а також цитологічні мазки, проведено кольпоскопічне дослідження та аналіз калу на наявність яєць глистів. Хворих на рецидивний кольпіт додатково обстежували на уреоплазмоз і мікоплазмоз з використанням методу полімеразно-ланцюгової реакції (ПЛР), проводили ультразвукову діагностику органів малого таза.

Для лікування паразитарних інфекцій у пацієнток із запальними захворюваннями статевої сфери призначали протиглислий препарат Альдазол (ПАТ «Київський вітамінний завод») за відповідною схемою. Отримані дані опрацьовано статистично з використанням t-критерію Стьюдента.



А

Б

Наявність гостриків : А – у перианальній ділянці, Б – на поверхні шийки матки

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Аналіз скарг пацієнок усіх груп свідчив про порушення функціонування травного тракту: хронічні закрепи були у 48% пацієнок I групи, у 10% – II групи і в 5% – контрольної групи. В анамнезі пацієнок I групи вдвічі частіше реєстрували хронічний гастрит, виразкову хворобу шлунка, хронічний гастродуоденіт, хронічний панкреатит, хронічний холецистит, дискінезію жовчовидільних шляхів.

Важливим показником наявності гельмінтозів у пацієнок з рецидивним кандидозним кольпітом були дрібні висипання на шкірі обличчя здебільшого у передменструальний період, виявлені у 43% хворих I групи [4]. Відомо, що стан шкіри є дзеркалом стану організму, функціонування його органів і систем, а також балансу різних біологічних чинників.

Мікроекологія піхви тісно пов'язана з ендоекологією травного тракту [9, 11]. Глисна інвазія є патогномонічним фактором конфлікту флори вищевказаних анатомічних структур. Локалізація аскарид і гостриків у товстій кишці є передумовою їх потрапляння у вагіну, що в подальшому призводить до розвитку запальних процесів у піхві та матці. На малюнку показано наявність гостриків у перианальній ділянці і на поверхні шийки матки. Потрапляння глистів у різні відділи жіночої репродуктивної системи може викликати таку гінекологічну патологію, як ендоцервіцит, екзоцервіцит, ендометріоз чи ерозії шийки матки.

Результати аналізу калу пацієнок із запальними захворюваннями статевих органів показали наявність у них гельмінтозів: у пацієнок I групи гострики виявлено у 36%, аскариди – у 12%; у пацієнок II групи гострики виявлено у 25%, аскариди – у 12%, у пацієнок з алергійним кольпітом (III група) гострики виявлено у 10%, аскариди – у 20% (табл. 1).

Слід зазначити, що у пацієнок контрольної групи (без скарг і гінекологічної патології) теж було виявлено глисні інвазії, але їх частота була значно меншою (10%) і на момент обстеження не спричинила важких наслідків.

Той факт, що у 50% пацієнок з рецидивним кандидозним кольпітом виявлено паразитарні інвазії, свідчить про причинно-наслідковий зв'язок хронічного кольпіту з глисними інвазіями нижніх відділів травного тракту. У пацієнок із вперше виявленим кандидозним кольпітом (II група) частота гельмінтозів була доволі значною – близько 40%, що може свідчити про вплив чужорідних тіл (яєць глистів і самих глистів) на екосистему піхви як імпакт-фактора розвитку кольпіту.

Алергійний кольпіт може виникати у разі використання гігієнічних прокладок, ароматизованих гелів, дезодорантів, презервативів тощо. Оскільки прояви алергійного кольпіту часто аналогічні проявам рецидивного кандидозного кольпіту (казеозні виділення, печіння, почервоніння), то для уточнення діагнозу необхідно було провести додаткове обстеження пацієнок III групи. Встановлено, що у вагінозних мазках цих пацієнок міцелій грибів був відсутній, виявлено лише їх спори. Частота глисних інвазій у пацієнок з алергійним кольпітом становила 30%, що вимагало не лише протиалергійного лікування, але також застосування ефективних протиглисних засобів.

Усіх пацієнок (n=140), в яких діагностували гельмінтоз, поділили на 2 групи. До групи А включили пацієнок з ентеробіозом – 109 осіб, а до групи В – 31 пацієнтку з аскаридозом. Для лікування гельмінтозу у групі А застосовували таку схему: препарат Альдазол призначали у дозі 1 таблетка 1 раз на добу після споживання їжі, тривалість лікування 1 день, перерва 2 тиж, далі повторне застосування препарату. Пацієнтки групи В приймали препарат Альдазол за схемою: 1 таблетка 1 раз на добу після їжі, тривалість лікування 3 дні, наступний прийом препарату через 2 тиж.

Ефективність лікування паразитарної інфекції визначали через 2 тиж після прийому другої дози препарату. Заслугує на увагу той факт, що відчуття дискомфорту в животі і свербіж у перианальній ділянці зменшувались уже після прийому першої таблетки. Після курсу протиглисного лікування проводили повторне дослідження на наявність глистів і їх яєць у калі (табл. 2).

Таблиця 1

Яйця глистів у калі пацієнок із різними видами кольпіту

Глисні інвазії	Групи			
	I група, n=250 (%)	II група, n=60 (%)	III група, n=20 (%)	Контрольна група, n=40 (%)
Гострики	90 (36)	15 (25)	2 (10)	2 (5)
Аскариди	31 (12,4)	7 (11,7)	4 (20)	2 (5)

Яйця глистів у калі пацієнок з різними видами кольпіту після лікування препаратом Альдазол

	Група А (n=109)	Група В (n=44)
Повторне виявлення паразитів	8 пацієнок (7%)	7 пацієнок (15%)

Якщо дані аналізів свідчили про залишкову персистенцію глистів, то пацієнткам призначали повторне протиглисне лікування, ефективність якого у разі застосування Альдазолу становила 100%.

Паралельно проводили профілактичні заходи серед членів сімей пацієнок, в яких було виявлено глисну інвазію. Дітей і підлітків скеровували на лікування до педіатрів і сімейних лікарів. Пацієнткам, в яких були домашні тварини, що могли бути джерелом зараження, рекомендували перевірити їх у ветеринарній клініці, дбати про суворе дотримання правил особистої гігієни і санітарії, під час лікування провести в житлових приміщеннях генеральне прибирання з використанням дезінфікуючих засобів.

Особливу увагу було приділено пацієнткам з ураженням аскаридами. Членів їх сімей із хронічними бронхообструктивними захворюваннями легень, бронхіальною астмою, алергічними рецидивними захворюваннями скеровували до відповідних спеціалістів для більш ретельного обстеження і лікування, вживали заходів із виявлення джерел зараження аскаридами членів сім'ї. Пацієнок ознайомлювали з особливостями шляхів зараження аскаридами, зокрема повітряно-пиловим, і з методами профілактики гельмінтозів, роз'яснювали небезпечність гельмінтозів, їх негативні наслідки для імунної системи і для організму в цілому. Проведені заходи сприяли покращанню контакту з членами сімей пацієнок, усвідомленню ними необхідності виконання призначень лікаря і контрольних обстежень.

Дані наших досліджень свідчать про результативність протиглисного лікування препаратом Альдазол пацієнок з рецидивним кандидозним кольпітом, уперше виявленим кандидозним кольпітом та алергічним кольпітом. Цей препарат є ефективним протиглисним засобом широкого спектра дії, який успішно застосовують при ентеробіозі, аскаридозі, теніаринхозі, стронгілодозі. Важливо зазначити, що ефективність протиглисної дії цього препарату не залежить від стадії розвитку гельмінтів (яйця глистів, кісти, личинки, зрілі глисти).

Вищевказане підтверджує високу ефективність протиглисної дії препарату Альдазол і дає підстави рекомендувати його для застосування у комплексному лікуванні запальних захворювань жіночої статеві сфери, асоційованих з гельмінтозами.

ВИСНОВКИ

1. Розвиток і рецидивний перебіг кандидозного кольпіту може зумовлюватися наявністю глисних інвазій, зокрема, потраплянням глистів з прямої кишки у піхву.

2. Під час огляду пацієнок із запальними захворюваннями жіночих статевих органів необхідно враховувати можливість взаємозв'язку даних гінекологічних захворювань з глисними інвазіями і рекомендувати обстежуваним пройти відповідні лабораторні дослідження.

3. Відзначено високу ефективність протиглисної дії вітчизняного препарату Альдазол, що дозволяє рекомендувати його для застосування в комплексному лікуванні асоційованих з гельмінтозами запальних захворювань жіночої статеві сфери.

Применение противоглистного препарата Альдазол в комплексном лечении ассоциированных с гельминтозами гинекологических заболеваний В.А. Склярва

В статье представлены результаты исследований взаимосвязи воспалительных заболеваний женских половых органов и гельминтозов. Результаты исследований неопровержимо доказывают, что препарат Альдазол (Киевский витаминный завод, Украина) является высокоэффективным противоглистным средством широкого спектра действия. Поэтому считаем целесообразным рекомендовать Альдазол для применения в гинекологической практике при комплексном лечении ассоциированных с гельминтозами заболеваний женской репродуктивной сферы.

Ключевые слова: *гельминтоз, Альдазол, альбендазол, кольпит.*

Administration of anti-helminthic preparation Aldazol in complex treatment of associated with helminthiases gynecological pathologies V.A. Sklyarova

The article has reported on the results of study of the interrelation between inflammatory diseases of female reproductive organs and helminthiases. Results of our investigations have conferred an irrefutable proof that Ukraine-made anti-helminthic preparation Aldazol is a highly efficient drug with a broad spectrum of action, therefore we consider it reasonable to recommend that this preparation be used in gynecological practice for complex therapy of the associated with helminthiases inflammatory diseases of female reproductive sphere.

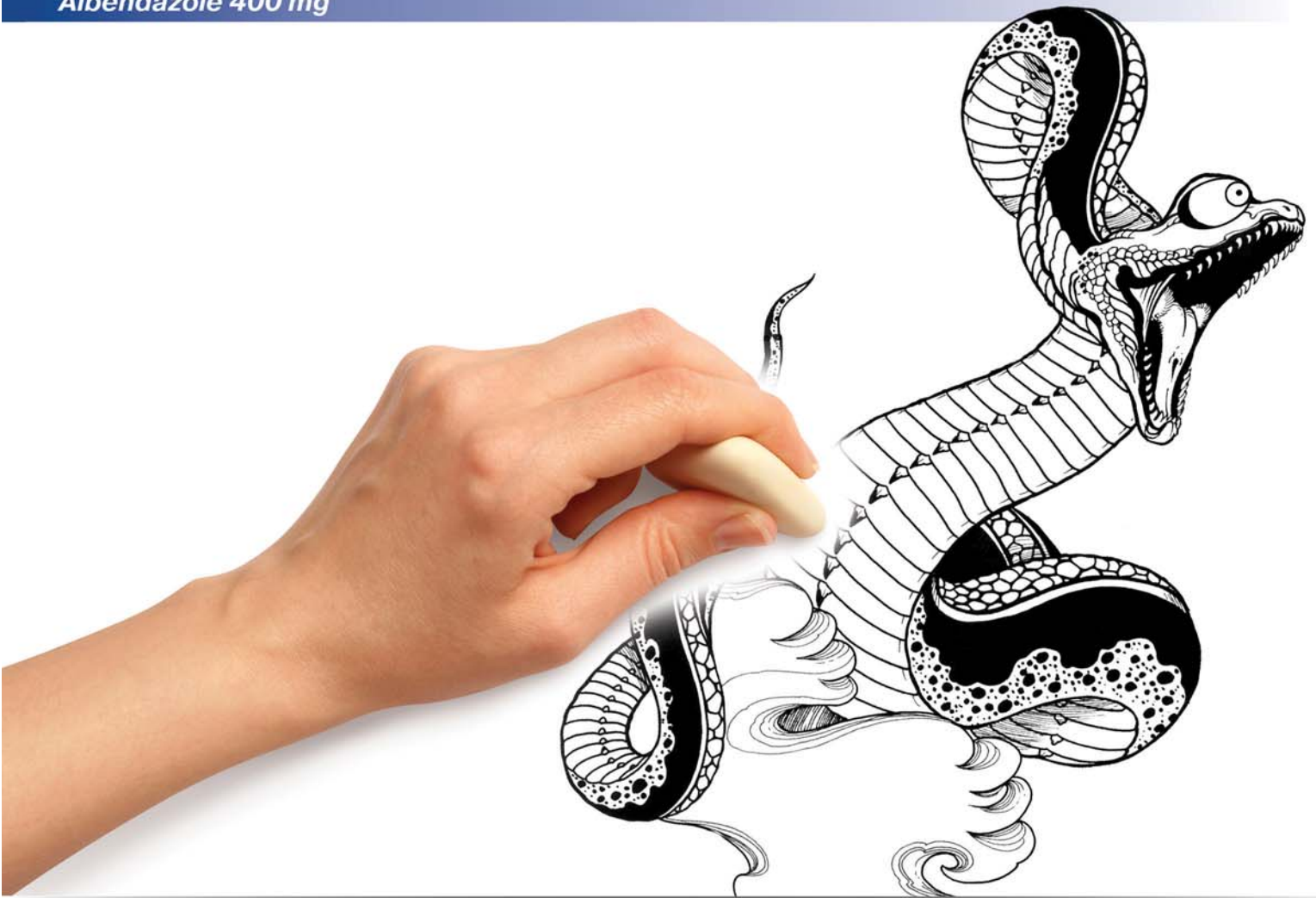
Key words: *helminthiasis, Aldazol, Albendazol, colpitis.*

ЛІТЕРАТУРА

1. Воробець З.Д., Фабрикант Є.Г., Філяк Є.З. та ін. Протимунні присто- сування паразитів // Український медичний часопис. – 2010. – № 1 (75). – С. 56–61.
2. Давыдова Ю.В. Беременность и гельминтозы // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2009. – № 5 (22). – С. 18–21.
3. Майданник В.Г. Зентел™ – шаг вперед в борьбе с гельминтозами у детей. – Здоров'я України 2010. – № 2 (13). – С. 3.
4. Склярва В.О. Гінекологічні порушення та висипка шкіри обличчя при аскаридозі // Практична медицина. – 2008. – № 1. – С. 3–8.
5. Солярва В.О. Ендоекологія піхви жінки за фізіологічних умов та при порушеннях мікробіоценозу // Експериментальна та клінічна фізіологія та біохімія. – 2009. – № 2. – С. 83–87.
6. Склярва В.О. Роль різних супутніх факторів у розвитку рецидивуючого кандидозного кольпіту // Здоров'я жінки. – 2009. – № 8 (44). – С. 223–226.
7. Уварова Е.В., Султанова Ф.Ш. Влагалище как микросистема в норме и при воспалительных процессах гениталий различной этиологии (обзор литературы) // Гинекология. – 2002. – Т. 4, № 4. – С. 74–81.
8. Федорченко Г.А., Гельминтозы в практике акушера-гинеколога // Медицинские аспекты здоровья женщин. – 2010. – № 5–6 (33). – С. 30–34.
9. Янковский Д.С., Дымент Г.С. Улучшение репродуктивного здоровья женщины путем оптимизации микробиологии пищеварительного и урогенитального тракта. // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 3 (32). – С. 148–154.
10. Des Spence, Catriona Melville. Vaginal discharge. Clinical Review // BMJ. – 2007. – Vol. 335. – P. 1147–1151.
11. Sklyarova V. Helminthiasis as impact factor of gynecological disorders // Indian J. Sex Transm. Dis. – 2010. – Vol. 31. – P. 58–60.
12. WHO. Sexually transmitted and other reproductive tract infections. Geneva: WHO, 2005.
13. Witkin S.S., Linhares I.M., Giraldo P. Bacterial flora of the female genital tract: function and immune regulation. // Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. – 2007. – Vol. 21, № 3. – P. 347–354.

Альдазол надійно знищує гельмінтів!

Albendazole 400 mg



Антигельмінтний препарат, що застосовується в комплексному лікуванні захворювань жіночої репродуктивної сфери, асоційованих з гельмінтозами:

- › бактеріальний вагіноз
- › рецидивуючий кандидозний кольпіт

- Доведена в Україні ефективність та безпека¹
- Широкий спектр дії²
- Висока протиглистна активність²
- Впливає на всі стадії розвитку гельмінтів²



1. Фролов В.М., кафедра інфекційних хвороб та епідеміології Луганського державного медичного університету, 2008.
Відкрите дослідження з вивчення ефективності та терапевтичної еквівалентності препарату Альдазол у лікуванні нематодозів.
2. Інструкція для медичного застосування препарату Альдазол.

Негормональная патогенетически обоснованная терапия миомы матки

В.М. Астахов

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

Приведены данные исследований в группе женщин репродуктивного возраста с наличием миомы матки, получавших негормональную терапию, включающую комбинированную диетическую добавку Индол-Ф® капсулы по 400 мг. Представлены данные сравнительной характеристики клинического наблюдения в группе женщин, принимавших с целью лечения миомы матки препарат Диферелин 3,75. Высказано мнение о возможности использования с целью профилактики и в комплексной терапии миомы матки парафармацевтического препарата Индол-Ф®.

Ключевые слова: миома матки, эстрогены, метаболиты эстрогенов, психоэмоциональное состояние, профилактика, лечение, индол-3-карбинол.

В настоящее время в акушерско-гинекологической практике все больше уделяется внимания изучению этиопатогенеза пролиферативных процессов женской половой сферы, поиску методов профилактики и щадящих подходов к лечению миомы (лейомиомы) матки, которая является одним из самых распространенных (17–28%) заболеваний у женщин в возрасте 32–47 лет и может быть причиной нарушений деятельности репродуктивной системы [1, 8, 9, 11, 13]. Чаще всего миома клинически проявляется нарушениями менструальной функции (мено- и метроррагия), функции близлежащих органов, болевым компонентом, проявлением различных комбинаций психоэмоциональных и нейровегетативных расстройств, сексуальных дисфункций, что, безусловно, приводит к значительному снижению качества жизни этих женщин [3, 12].

Существует множество теоретических обоснований пусковых механизмов развития миомы: иммунологическая концепция; концепция нарушения тканевой гемодинамики и водно-электролитного баланса; теория наличия предрасполагающих факторов доброкачественного роста миометрия; теория миогенной гиперплазии за счет локальной гипоксии мышечных волокон матки; гормональная теория, подтверждающая дисбаланс и нарушенный нейроэндокринный ответ репродуктивной системы [6–8, 11–13]. Все имеющиеся на сегодняшний день теории правомерны, но нет единой теории, всесторонне объясняющей этиопатогенез миомы матки. Мы больше склонны думать о первичности гормонального фактора в развитии лейомиомы на фоне спровоцированного нейроэндокринного ответа, стимулируемого системным хроническим стрессом.

Наша клиника придерживается тактики щадящих способов лечения миомы матки, используя как оперативный путь (эндоскопические методы энуклеации узлов), так и консервативную терапию с применением препарата Диферелин 3,75 (Трипторелин), являющегося синтетическим аналогом естественного гонадотропин-релизинг-гормона (GnRH). Препарат подавляет секрецию гонадотропина и, соответственно, выработку эстрогенов яичниками [2]. Фармакодинамика Диферелина 3,75 известна; в процессе лечения возникает ряд неблагоприятных моментов: индивидуальная непереносимость препарата, инвазивное его применение (внутримышечные инъекции), выраженные, быстро наступающие вегетативные и психоэмоциональные изменения,

возможность рецидива роста миомы, риск развития остеопороза и, что немаловажно для пациенток, высокая стоимость препарата.

При поиске новых путей профилактики и консервативного лечения лейомиомы матки было обращено внимание на фитопрепараты, содержащие индол-3-карбинол (ИЗС), рекомендуемые различными зарубежными и отечественными компаниями как добавки к рациону питания. Эти препараты влияют на состояние гормонального фона, способствуют нормализации и поддержанию на оптимальном уровне соотношений метаболитов эстрогенов, что влияет на пролиферативные процессы в эпителии, миометрии, строме [5, 10]. Имеются также сообщения, что ИЗС вызывает апоптоз опухолевых клеток [15, 16].

Из предлагаемых на фармакологическом рынке Украины препаратов с таким действием для клинических исследований нами выбрана комбинированная диетическая добавка к рациону питания Индол-Ф®, производимая компанией ООО ПТФ «ФАРМАКОМ», Украина, г. Харьков.

История вопроса

В начале 90-х годов прошлого столетия появились работы, подтверждающие зависимость между наличием в пищевом рационе растений семейства крестоцветных (капуста брокколи, брюссельская, кочанная, цветная, кольраби, брюква, репа, кресс водяной) и частотой возникновения злокачественных опухолей, в том числе матки и молочной железы [14]. Было замечено, что риск возникновения злокачественных заболеваний и частота их проявления у людей, в пищевом рационе которых присутствовали овощи семейства крестоцветных, ниже по сравнению с теми, у кого рацион был беден этими продуктами.

В 1995 г. по рекомендации Всемирного фонда исследования рака (США) овощи семейства крестоцветных были включены в состав необходимых продуктов растительного происхождения и соответственно – в рацион питания с целью снижения риска развития рака, в частности у женщин рака матки и молочной железы. Дальнейшие исследования в этой области объяснили уникальность действия овощей семейства крестоцветных наличием в их составе активных природных индольных веществ (метаболических модификаторов): ИЗС, аскорбиногена, дииндолметана, а также веществ класса изотиоцианатов, наиболее активным из которых является сульфорафан, сочетанное действие которых уменьшает риск возникновения злокачественных процессов в организме человека.

Исследования механизма пролиферативного действия ИЗС выявили, что это соединение обладает высокой противоопухолевой активностью за счет возможности избирательно индуцировать апоптоз опухолевых клеток, регулируя про- и антиапоптотические факторы как на уровне транскрипции генов, так и посредством блока активности зрелых белков. Проведенные исследования [5, 15, 16] показали, что ИЗС блокирует экспрессию антиапоптотического белка Bcl-2 в опухолевых клетках, что сопровождается снижением митохондриального потенциала, выходом цитохрома С, а также оказывает прямым апоптотическим эффектом, усиливая экспрес-

сию естественных опухолевых супрессоров p21 и p53, являющихся ингибиторами циклинзависимой киназы – основного стимулятора опухолевого клеточного цикла.

Выявлена зависимость между активностью метаболитов эстрогенов и развитием опухолей в эстрогензависимых тканях. В процессе жизненного цикла женщины эстроген управляет пролиферацией и гибелью клеток эндометрия, что наглядно наблюдается в процессе менструального цикла от первых его проявлений до менопаузы. Повторяющиеся циклы эстроген-индуцированных клеточных делений создают предпосылки к развитию доброкачественных и злокачественных опухолей. Процессы, которые запускают пролиферативные заболевания женской репродуктивной системы, являются гормонозависимыми, при этом основную роль играют не сами эстрогены, а их метаболиты. Доказано, что эстрон и эстрадиол составляют только 10–15% от всего количества эстрогеновых производных, а 85–90% – это их метаболиты. Метаболитом эстрадиола (Е2) является эстрон (Е1), конверсия которого в свою очередь сопровождается появлением эстриола (Е3), а также других метаболитов. Один из таких метаболитов 2-гидроксиэстрон (2-ОНЕ1), связываясь с эстрогеновыми рецепторами, оказывает блокирующее действие, является выраженным антиоксидантом и способен индуцировать апоптоз в опухолевых клетках. 16 α -гидроксиэстрон (16 α -ОНЕ1) как агонист эстрогеновых рецепторов вовлечен в пролиферативные каскады при всех гиперпластических процессах в эстрогензависимых тканях, т.е. по своим свойствам 16 α -ОНЕ1 стимулирует опухолевый рост, а 2-ОНЕ1 обладает противоопухолевой активностью.

В настоящее время соотношение уровня метаболитов 2-ОНЕ1 и 16 α -ОНЕ1 с индексом менее 2 рассматривают как своеобразный биомаркер развития эстрогензависимых опухолей. Индекс более 2 рассматривается как оптимальный вариант для поддержания нормального баланса метаболитов эстрогенов.

В норме у женщин репродуктивного возраста баланс эстрогенов поддерживается саморегулятивно. Различные факторные воздействия на организм женщины (особенности среды жизнеобеспечения, неблагоприятная экологическая обстановка, несбалансированное питание, наличие хронического стресса) могут привести к изменению соотношения эстрогенов и их активности, что в свою очередь приводит к росту новообразований. Изменяя свою активность, эстроген может влиять на метаболизм катехоламинов, что приводит к образованию катехолаэстрогенов. Этот процесс важен в деятельности головного мозга. Наличие катехоламинергической активности у 2-ОНЕ1 объясняет тесную взаимосвязь эндокринной и нервной системы, клинически проявляясь индивидуальными психоэмоциональными, вегетативными симптомами у женщин с миомой матки [7, 8].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 39 женщин в возрасте от 32 до 43 лет, средний возраст 37,5 \pm 5,5 года. Средний рост обследованных 166,2 \pm 6,3 см, средняя масса тела – 84,3 \pm 8,4 кг. Средний возраст наступления регул 12,4 \pm 1,5 года. У 28 женщин в анамнезе были искусственные прерывания беременности в сроках до 10 нед, из них у 12 аборт производился дважды, у 4 – трижды; один роды были у 23 женщины, дважды рожали 12, трижды – 1 женщина; 3 женщины не имели беременностей.

В процессе обследования у 25 женщин диагностирована миома матки с клиническими проявлениями в виде гиперполименореи, дисурических и психовегетативных расстройств; сонографически подтверждено наличие субсерозных, интрамуральных, интрамурально-субмукозных узлов не более 6,5 см в диаметре, не требующих по показаниям оперативного лечения. Критерием исключения были сопутствующие ос-

ложненные заболевания сердечно-сосудистой системы, печени, мочевыделительной системы, злокачественные образования любой локализации, а также нежелание принять участие в исследовании.

Все женщины, участвующие в исследовании, были поставлены в известность о целях проводимых мероприятий, методах диагностики и лечения, о действии диетической добавки ИНДОЛ-Ф® и препарата Диферелин 3,75 и дали информированное согласие на участие в исследовании.

Пациентки были разделены на три группы. Первая группа (I, основная) – 14 женщин, которым в течение 4 мес проводился курс комплексной терапии с включением пищевой добавки ИНДОЛ-Ф® по 1 капсуле (0,4 г) 2 раза в сутки ежедневно; 1 капсула добавки содержит 13С – 90 мг (чистого вещества), смесь овощей семейства крестоцветных – 238 мг, экстракт капусты брокколи – 10 мг, витамин С – 50 мг. Вторая группа (II, сравнения) – 11 женщин, которым в течение 4 мес проводился курс лечения Диферелином по схеме 3,75 мг внутримышечно на пятый день менструального цикла с повторением инъекций через каждые 4 нед. В III группу (контрольную) вошли 14 условно здоровых женщин без признаков лейомиомы.

Женщины, входящие в I и II группы, были обучены принципам аутогенной тренировки, нацеленной на стабилизацию состояния здоровья, которую проводили самостоятельно на протяжении всего курса лечения.

Для обоснования назначенной терапии, контроля за динамикой размеров миоматозных узлов и изучения особенностей кровообращения в их зонах проводилась доплерография с помощью сонографа Toshiba Nemio XG и трансвагинального мультичастотного датчика 7,5 МГц и трансабдоминального конвексного датчика 3,5 МГц. Цветное доплеровское картирование производили в области сосудистых пучков матки. Анализировались следующие показатели: размеры и топография миоматозных узлов, их структура, количественные параметры скорости кровотока (V_{max}), индекс резистентности (ИР) в зоне расположения узлов и маточных артериях, систоло-диастолический коэффициент (С/Д).

Изучение состояния гормонального фона репродуктивной системы проводилось путем определения уровня эстрадиола (Е2), эстрона (Е1), эстриола (Е3), прогестерона (Пр), методом иммуноферментного анализа (ИФА). Забор крови проводился из вены в объеме 0,5 мл с добавлением ЭДТА (трилон В). Для получения данных использовались спектрофетометр PR2100 (Франция) и тест-наборы фирмы DRG (США). Исследование метаболитов эстрогенов 2-ОНЕ1 и 16 α -ОНЕ1 в моче проводилось методом ИФА с применением тест-систем Миракс-фарма (Россия).

С целью изучения психоэмоционального состояния женщин проводилось психодиагностическое исследование с определением уровней психоэмоционального напряжения (ПЭН), тревожности, стрессоустойчивости. Использовались методики САН, цветовой тест Люшера, шкала личностной и ситуативной тревожности Спилберга–Ханина, методика оценки вегетативных симптомов по Вейну.

Для оценивания эффективности проведенной терапии в I и II группе использовали стандартную для нашей клиники обязательную личностную оценку пациентками своего состояния после лечения по четырехбалльной шкале:

3 балла – значительное улучшение состояния;

2 балла – удовлетворительное состояние;

1 балл – незначительное улучшение состояния;

0 баллов – состояние без изменений или его ухудшение.

Обследование во всех группах проводилось в динамике – до начала терапии и по окончании четырехмесячного курса. Исследование гормонального фона проводилось трехкратно – перед началом лечения, через 1 мес и по окончании терапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным наших исследований, скорость кровотока в зоне интерстициальных и субсерозных узлов до начала лечения у пациенток I группы варьировала от 0,15 до 0,28 см/с, средний показатель $0,22 \pm 0,01$ см/с; индекс резистентности – от 0,53 до 0,61, средний показатель $0,57 \pm 0,04$. После четырехмесячного приема Индола-Ф® в 11 случаях было отмечено достоверное уменьшение Vmax кровотока в миоматозных узлах как в интранодулярной, так и в перинодулярной зонах от 0,11 до 0,19 см/с, средний показатель $0,15 \pm 0,04$, при повышении показателей индекса резистентности в диапазоне 0,59–0,71, средний показатель – $0,66 \pm 0,1$.

Допплерометрические исследования во II группе во всех случаях показали снижение кровотока в интранодулярной и в перинодулярной зонах лейомиомы по сравнению с показателями до начала лечения: средний показатель Vmax до лечения составил $0,23 \pm 0,05$ см/с, средний показатель индекса резистентности – $0,61 \pm 0,06$, после лечения – $0,14 \pm 0,03$ см/с и $0,72 \pm 0,02$ соответственно.

Характерным для всех растущих миоматозных узлов было формирование близлежащих к узлу сосудистых сплетений, чаще с одной сосудистой ножкой (перифибриноидные сплетения), обнаруженных при ультразвуковом исследовании у женщин обеих групп и представленных радиальными, дугообразными, а также уходящими внутрь узла мелкими терминальными артериями. Визуализация данных сосудистых образований позволила оценить состояние кровотока на периферии и в самой ткани миоматозного узла.

По данным проведенных исследований, после четырехмесячного курса терапии у женщин в обеих группах имелось достоверное уменьшение скорости кровотока в зонах миоматозных узлов. У одной пациентки из группы сравнения выявлено резкое снижение кровотока в области миоматозного узла с клиническими проявлениями его ишемизации, в результате чего женщине была предложено и проведено оперативное лечение эндоскопическим доступом.

Изучение гормонального фона показало (табл. 1) достоверное снижение уровней эстрогенов (E1, E2, E3) при повы-

шении уровня Пр после проведенного курса лечения в обеих группах. Обращает на себя внимание, что у женщин I группы, получавших комбинированную диетическую добавку ИНДОЛ-Ф®, наблюдалось более плавное изменение концентрации гормонов, свидетельствующее о предсказуемой и регулируемой реакции эндокринной системы, что может быть использовано в определении тактики лечения или профилактики лейомиомы. После окончания лечения с использованием Диферелина было отмечено резкое, почти в 2 раза, снижение уровня всех фракций эстрогенов и незначительное (статистически недостоверное) уровня Пр.

Такие колебания гормонального фона, на наш взгляд, нашли свое отражение в проявлении психовегетативных реакций и изменении уровня ПЭН. Если при проведении комплексной терапии с включением диетической добавки ИНДОЛ-Ф® до лечения с высоким уровнем ПЭН было 6 (42,9%) пациенток, то к концу четырехмесячного курса таких женщин осталось 2 (14,3%), т.е. психоэмоциональное состояние основной группы значительно улучшилось (табл. 2). Эти показатели коррелировали с существенным уменьшением основных субъективных жалоб и объективных симптомов. Так, наличие болевого синдрома уменьшилось в 3 раза, проявления сексуальной дисфункции – в 2,5 раза, частота гиперполименореи – в 6 раз (табл. 3).

Напротив, в группе, получавшей Диферелин, отмечалось увеличение количества женщин с проявлением ПЭН средней степени – с 45,4 до 63,6% и оставалось без изменений количество женщин с высоким уровнем ПЭН – 4 (36,4%), что иллюстрирует более низкую эффективность Диферелина в регуляции психоэмоциональных процессов. С этими женщинами были дополнительно проведены сеансы рассудочной психотерапии по Дюбуа.

Кроме того, отмечено, что после первой инъекции Диферелина уже к концу первого месяца у 6 (54,5%) женщин наблюдались клинические проявления несогласованности эмоционального ответа в виде торпидности или повышенной раздражительности, а также ряд нейровегетативных симптомов – потливость, приливы, головная боль, нарушения сна. У женщин данной группы на протяжении всего курса лечения

Таблица 1

Показатели гормонального фона у женщин исследуемых групп (M±m)

Гормон	Индол-Ф® (n=14)			Диферелин 3,75 (n=11)			Группа контроля (n=14)
	До начала лечения	Через месяц после начала лечения	После курса терапии	До начала лечения	Через месяц после начала лечения	После курса терапии	
Эстрадиол (E2), нмоль/л	0,532±0,026	0,489±0,036	0,304±0,029	0,534±0,032	0,229±0,026	0,158±0,011	0,279±0,029
Эстриол (E3), нмоль/л	0,248±0,024	0,221±0,014	0,197±0,023	0,254±0,041	0,134±0,067	0,096±0,017	0,239±0,045
Эстрон (E1), пг/мл	110,67±5,63	103,17±2,35	101,58±5,54	108,36±4,54	93,483±4,32	82,287±2,21	121,913±9,862
Прогестерон, нмоль/л	3,056±0,42	4,051±0,29	7,063±0,31	4,073±0,14	6,094±0,72	5,011±0,26	10,33±0,54

Таблица 2

Показатели психоэмоционального состояния у женщин исследуемых групп

Психоэмоциональный статус	Индол-Ф®, n=14 (%)		Диферелин 3,75, n=11 (%)		Группа контроля, n=14 (%)
	До начала лечения	После курса терапии	До начала лечения	После курса терапии	
Психоэмоциональная стабильность	-	2 (14,3)	-	-	6 (42,9)
Легкий уровень ПЭН	3 (21,4)	5 (35,7)	2 (18,2)	-	5 (35,7)
Средний уровень ПЭН	5 (35,7)	5 (35,7)	5 (45,4)	7 (63,6)	3 (21,4)
Высокий уровень ПЭН	6 (42,9)	2 (14,3)	4 (36,4)	4 (36,4)	-

Таблица 3

Субъективные жалобы и объективные проявления у женщин исследуемых групп

Показатели	Индол-Ф®, n=14 (%)		Диферелин 3,75, n=11 (%)	
	До начала лечения	После курса терапии	До начала лечения	После курса терапии
Гиперполименорея	12 (85)	2 (14,2)	10 (90,1)	-
Сексуальная дисфункция	5 (35,7)	2 (14,2)	4 (36,4)	9 (81,8)
Дизурические расстройства	4 (28,6)	2 (14,2)	3 (27,3)	3 (27,3)
Болевой синдром	6 (42,9)	2 (14,2)	6 (54,5)	3 (27,3)

Таблица 4

Показатели уровня метаболитов эстрогенов у женщин исследуемых групп (M±m)

Метаболиты эстрогенов	Индол-Ф®, (n=14)		Диферелин 3,75 (n=11)		Группа контроля (n=14)
	До начала лечения	После курса терапии	До начала лечения	После курса терапии	
2-ОНЕ1, нг/мл	19,1±0,3	26,6±1,2	18,8±1,4	20,7±1,1	28,5±3,1
16α-ОНЕ1, нг/мл	9,2±0,6	8,6±0,4	9,4±0,3	9,3±0,6	7,8±0,7
2-ОНЕ1/16α-ОНЕ1	2,07±0,1	3,09±0,5	2,01±0,2	2,21±0,4	3,65±0,6

Таблица 5

Показатели сонографической биометрии матки у женщин в группах наблюдения (M±m)

Показатели	Индол-Ф® (n=14)		Диферелин 3,75 (n=11)		Группа контроля (n=14)
	До начала лечения	После курса терапии	До начала лечения	После курса терапии	
Длина матки, мм	9,3±0,3	8,2±0,2	9,6±1,2	8,4±0,4	6,1±0,4
Передне-задний размер матки, мм	6,3±0,52	4,8±0,1	6,6±0,3	6,1±0,2	4,3±0,6
Поперечный размер матки, мм	8,5±0,3	8,1±0,1	9,5±0,7	7,8±0,4	5,6±0,8
Диаметр наибольшего миоматозного узла, мм	5,9±0,8	5,1±0,6	6,3±0,9	5,1±0,5	-

отмечалось наличие сексуальной дисфункции с тенденцией к резкому увеличению в конце терапии – 36,4% и 81,8% соответственно. Такое положение объясняется наличием глубокой гипоэстрогемии, которая является одним из негативных эффектов Диферелина.

При проведении анализа показателей уровня метаболитов эстрогенов 2-ОНЕ1 и 16α-ОНЕ1, а также их соотношения, которое рассматривают как биомаркер пролиферативных процессов, выявлено у женщин обеих групп увеличение уровня 2-ОНЕ1 на фоне снижения уровня 16α-ОНЕ1, при этом в I группе эта тенденция более выражена (табл. 4). Увеличение индекса 2-ОНЕ1/16α-ОНЕ1 в сторону нормализации также было более выражено у женщин, принимавших комбинированную диетическую добавку ИНДОЛ-Ф®.

Анализируя данные сонографической биометрии матки до и после проведенной терапии, в обеих группах получена равнозначная картина незначительного уменьшения как размеров матки (длины матки, передне-заднего и поперечного размеров), так и диаметра миоматозных узлов (табл. 5). Данные изменения можно расценивать как процесс ретардации миоматозных узлов и снижения общей пролиферативной активности после терапии с включением как ИНДОЛА-Ф®, так и Диферелина, невзирая на разные механизмы действия на этот процесс.

По окончании четырехмесячного курса была представлена субъективная оценка проведенной терапии. Получены следующие результаты:

А) в группе, получавшей лечение с включением комплексной диетической добавки ИНДОЛ-Ф®: 0 баллов – 1 (7,1%), 1 балл – 2 (14,3%), 2 балла – 6 (42,9%), 3 балла – 5 (37,5%);

В) в группе, получавшей лечение с включением Диферелина: 0 баллов – 2 (18,2%), 1 балл – 3 (27,3%), 2 балла – 4 (36,3%), 3 балла – 2 (18,2%).

Как видно из полученных данных, более высокие баллы за эффективность лечения были выставлены женщинами, получавшими во время четырехмесячного курса комплексную диетическую добавку ИНДОЛ-Ф®.

ВЫВОДЫ

В результате анализа литературных данных о возможности использования негормональной терапии миомы матки, а также собственных сравнительных исследований эффективности комбинированной диетической добавки ИНДОЛ-Ф® и синтетического аналога естественного гонадотропин-релизинг-гормона Диферелин можно сделать вывод, что применение традиционных гормональных препаратов в лечении миомы не лишено побочных эффектов, остается дорогостоящим и не всегда результативно. Использование в комплексной терапии миомы матки комбинированной диетической добавки ИНДОЛ-Ф® может быть альтернативой гормональным препаратам, так как по многим параметрам не уступает Диферелину, при этом отсутствует ряд побочных эффектов и больше экономическая доступность. Можно утверждать, что применение диетической добавки ИНДОЛ-Ф® патогенетически обосновано, поскольку способствует плавной регуляции эстрогенного комплекса, а также стабилизации психоэмоционального состояния, тесно связанного с эндокринной регуляцией организма. Учитывая сложную систему эндокринных взаимоотношений в организме, при которой резкое изменение одного из показателей может приводить к разнообразным, не всегда прогнозируемым и обратимым нарушениям гомеостаза, при решении вопроса о возможности кон-

сервативного лечения миомы предпочтительным является применение таких веществ и препаратов, которые обладают мягким корригирующим и стабилизирующим эффектом, каким обладает, по данным наших исследований, ИНДОЛ-Ф®.

Таким образом, комбинированная диетическая добавка ИНДОЛ-Ф® может быть рекомендована для широкого применения в гинекологической практике не только в составе комплексной терапии миомы матки, но и в большей степени, на наш взгляд, в качестве профилактики всех пролиферативных процессов женской репродуктивной сферы.

Негормональна патогенетично обґрунтована терапія міоми матки
В.М. Астахов

Наведені дані досліджень, що проведені у групі жінок репродуктивного віку з міомою матки, які отримували негормональну терапію із включенням комбінованої дієтичної добавки Індол-Ф® у капсулах 400 мг. Представлені дані порівняльної характеристики клінічного спостереження в групі жінок, які приймали з метою лікування міоми матки препарат Діферелін 3,75. Висловлена думка про можливість використання з метою профілактики та у комплексній терапії міоми матки фітопрепарату Індол-Ф®.

Ключові слова: міома матки, естрогени, метаболіти естрогенів, психоемоційний стан, профілактика, лікування, індол-3-карбінол.

Non-hormonal pathogenetically proved therapy of hysteromyoma
V.M. Astahov

In this study we can see the results of no hormonal treatment? Which includes combined drug INDOL-F caps. 400 mg, of group of women of reproductive age with mioma of the uteri. At the same time this study shows the comparing characteristics of clinical symptoms of group of women with mioma who were treated by the DIFERELIN 3,75. By these results we can say that it is possible to use the phytodrug INDOL-F for prophylactics and treatment of mioma of the uteri.

Key words: mioma of the uteri, estrogens, metabolites of estrogens, psychoemotional status, prophylactics, treatment, indol-3-carbinol.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вовк І.Б., Корнацька А.Г., Кондратюк В.К. Нові підходи до відновлення репродуктивної функції у жінок з лейоміомою матки // Здоров'я України. – 2009. – № 24/1.

2. Гладчук І.З., Рожковська Н.М., Назаренко О.Я. Роль антагоністів гонадотропін-релізінг-гормону у веденні хворих із міомою матки // Здоровье женщины. – 2009. – № 5 (41). – С. 149–152.

3. Долецкая 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.

4. Дубиле П., Бенсон К. Метод по ультразвуковой диагностике в акушерстве и гинекологии / Пер. с англ. – М.: Медпрес, 2007. – 328 с.

5. Киселев В.И., Ляшенко А.А. Индинол – регулятор пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы / В.И. Киселев, А.А. Ляшенко – М., 2005. – 56 с.

6. Луценко Н.С. Некоторые механизмы активации пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы / Н.С. Луценко, Л.Р. Гераскина, И.А. Евтерева и соавт. // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2009. – Т. 14, № 4. – С. 134–139.

7. Никонов В.В. Системный ответ организма на агрессию // Новости медицины и фармации. – 2005. – № 16. – С. 3–5.

8. Савельева Г.М. Миома матки и репродуктивное здоровье / Клиническая гинекология: Избранные лекции / Г.М. Савельева, В.Г. Брусенко, Л.М. Калужева и соавт. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – С. 151–156.

9. Сидорова И.С., Левакова А.С. Современный взгляд на патогенез миомы матки // Акушерство и гинекология. – 2006. – Приложение. – С. 30–33.

10. Сидорова И.С. Возможности негормональной патогенетически обоснованной терапии миомы матки и аденомиоза / Клиническая гинекология: Избранные лекции / И.С. Сидорова, А.Л. Унанян, Е.А. Коган и соавт. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – С. 157–161.

11. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Лебедев В.А. Миома матки: патогенез, диагностика, лечение // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – № 7. – С. 7–18.

12. Татарчук Т.Ф., Сольский Я.П. Эндокринная гинекология (клинические очерки). – Ч. 1. – К., 2003. – С. 147–180.

13. Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Задорожна Т.Д. Анатомо-функциональные особенности разных клинико-патогенетичних варіантів лейоміоми матки // Здоровье женщины. – 2009. – № 5 (41). – С. 120–127.

14. Bradlow H., Serkovic D., Telang N., Osborn M. Indole-3-carbidol. A novel approach to breast cancer prevention // Ann. NY Acad. Sci. – 1995. – Vol. 768. – P. 180–200.

15. Rahman K.M., Aranha O., Sarkar F. Indole-3-carbidol (I3C) induces apoptosis in tumorigenic but not in nontumorigenic breast epithelial cell // Nutr. Cancer. – 2003. – № 4. – P. 101–112.

16. Sarkar F., Rahman K. Bax translocation to mitochondria is an important event in including apoptotic cell death by indole-3-carbidol (I3C) treatment of breast cancer cells // J. Nutr. – 2003. – Vol. 133. – № 7. – P. 243–243.



**Эффективное решение проблемы
пролиферативных процессов**

ИНДОЛ-Ф®

**СНИЖЕНИЕ РИСКА ВОЗНИКНОВЕНИЯ
ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ**

- **Регуляция эстрогенного фона**
- **Антипролиферативное действие**
- **Индукирование апоптоза опухолевых клеток**
- **Избирательные противовирусные свойства в отношении ВПЧ**
- **Детоксикационное действие**
- **Антиоксидантный эффект**
- **Препятствует преждевременным процессам старения организма**



Производитель:
ООО ПТФ «ФАРМАКОМ»
61001, г. Харьков, ул. Юрьевская, 17
тел.: +380 57 717-73-96; +380 50 343-09-70
www.farmakom.com.ua

Гигиеническое заключение санитарно-эпидемиологической экспертизы Украины
№44050 от 03.09.2007 г.
Не является лекарственным средством

Эффективность и безопасность применения Дексалгина и Цибора у больных, перенесших МИОМЭКТОМИЮ

В.Н. Запорожан, О.А. Тарабрин, В.В. Сулов, С.Р. Галич, А.В. Туренко, С.В. Литвиненко, С.С. Щербаков, Д.Г. Гавриченко, Е.П. Кирпичникова

Одесский национальный медицинский университет

В работе изучена безопасность и эффективность сочетания Дексалгина и Цибора. Было показано, что сочетание Дексалгина и Цибора значительно безопаснее в отношении геморрагических осложнений, чем сочетание кеторолака и Цибора в исследуемых дозах. В группе, получавшей Дексалгин, отмечена более низкая выраженность боли по ВАШ, меньшая потребность в использовании наркотических анальгетиков, что подтверждает его большую эффективность.

Ключевые слова: миомэктомия, кровотечение, обезбоживание.

Миома матки является одним из наиболее распространенных заболеваний в гинекологической практике и составляет, по данным разных авторов, от 32 до 70%. В 80% случаев миома наблюдается у женщин репродуктивного возраста. В последние годы отмечается тенденция к «омоложению» этого широко распространенного заболевания. Если 20 лет назад в возрастной группе от 25 до 45 лет миома матки встречалась у 30% женщин, то за последние 5 лет эта цифра возросла до 50%. У женщин, страдающих миомой матки, часто отмечаются болевой синдром, гиперполименорея, фиброзно-кистозная мастопатия, анемия, нарушение функции смежных органов, бесплодие и осложненное течение наступившей беременности.

У 80–90% женщин с миомой матки выполняются радикальные операции (субтотальная и тотальная гистерэктомия). Эти операции сопровождаются значительной хирургической травмой, кровопотерей и утратой репродуктивной функции. При оперативном лечении женщин до 40 лет усилия хирургов чаще направлены на сохранение органа и специфических функций организма. Большинство клиницистов подчеркивают важность выполнения органосохраняющих операций не только с целью сохранения репродуктивной функции, но и исходного качества жизни. Раньше частота осложнений после консервативной миомэктомии была достаточно высокой. Чаще всего развивались гнойно-септические осложнения и последствия большой интраоперационной кровопотери или кровотечения в ранний послеоперационный период. Большой объем кровопотери во время проведения консервативной миомэктомии нередко встречается и в настоящее время. Это осложнение трудно преодолевать, особенно если в матке находится множество узлов, крупные узлы, узлы с варикозно расширенными кровеносными сосудами. Несмотря на то что существуют давно известные рекомендации, касающиеся особенностей проведения разрезов для удаления узлов, не во всех случаях удается предотвратить кровопотерю [1].

Одним из основных требований к современному анестезиологическому пособию является мультимодальный характер защиты пациента от операционной травмы. В основе ее современной концепции лежит дифференцированный подход к защите органов и систем организма от

хирургического стресс-ответа. В настоящее время под хирургическим стресс-ответом понимают совокупность патофизиологических изменений в организме, вызванных метаболическими (активация симпатической нервной системы, гиперпродукция гормонов гипофиза, инсулинорезистентность) и воспалительными (иммунными) реакциями, индуцированными операционной травмой [2].

Сейчас уже очевидно, что любой вариант многокомпонентной сбалансированной анестезии (МСА), даже при сочетании с мощным опиоидным анальгетиком, не создает полноценную защиту организма от операционной травмы. Результатом недостаточной антиноцицептивной защиты на периферическом и сегментарном уровнях в условиях традиционных методов анестезии является активация симпатического компонента вегетативной нервной системы.

Прерывание афферентного потока ноцицептивных стимулов от периферических болевых рецепторов в органах и тканях к сегментарным структурам ЦНС (задним рогам спинного мозга) является важнейшей составной частью мультимодальной аналгезии. Эта задача на интраоперационном этапе может быть успешно решена при помощи эпидуральной анестезии. На послеоперационном этапе в определенный момент ЭА становится уже не оптимальным методом защиты пациента от хирургического стресса, а барьером на пути к активизации больного [4].

В лечении послеоперационного болевого синдрома НПВП являются препаратами патогенетической направленности, поскольку хирургическое вмешательство всегда сопровождается реактивным воспалением поврежденных тканей. Важнейшая роль тканевого воспаления в механизмах центральной сенситизации, а следовательно, и в формировании хронической боли является показанием для обязательного включения НПВП в программы лечения послеоперационной боли.

Важное значение имеет исходная оценка интенсивности боли, а также этапный мониторинг эффективности аналгезии. В клинической практике для оценки боли рутинно используется визуально-аналоговая шкала (ВАШ) – метод, доступный для любого хирургического или реанимационного отделения. Визуально-аналоговая шкала представляет собой линейку длиной 10 см, по которой пациенту предлагается оценить свои болевые ощущения от 0 до 10 баллов. Отсутствие боли соответствует 0 баллов. Невыносимая боль – 10 баллов. Исследование интенсивности боли обязательно осуществляется как в покое, так и при движениях пациента (подъем головы, кашель), что позволяет оценить его функциональный статус. Эффективность обезбоживания определяется оценкой интенсивности боли до и после назначения каждого анальгетика или метода аналгезии. При решении вопроса о необходимости обезбоживания необходимо ориентироваться на критерии максимально допустимой интенсивности боли (пороги вмешательства). В частности, по 10-балльной ви-

Таблица 1

Режимы терапии болевого синдрома в обеих группах

	До операции	Начальная терапия болевого синдрома	Дальнейшая терапия болевого синдрома
I группа (дексалгин)	50 мг в/в струйно за 30 мин до начала операции	1-2-е сутки по 50 мг в/в струйно каждые 8 ч	Если болевой синдром купирован, отменяем, если нет - таблетки по 25 мг каждые 8 ч
II группа (кеторолак)	30 мг в/в струйно за 30 мин до начала операции	1-2-е сутки по 30 мг в/в струйно каждые 6 ч	Если болевой синдром купирован, отменяем, если нет - таблетки по 10 мг каждые 6 ч

Таблица 2

Структура геморрагических осложнений на фоне применения НПВП

Группы наблюдения	Интраоперационная кровопотеря (мл)	Послеоперационная кровопотеря (мл)	Гемотрансфузия *	Кол-во кровотечений	
				Остановлены консервативно	Остановлены хирургически
I группа	400±50	250±30	4	2	-
II группа	550±65	330±35	5	3	1

Примечание: * – количество гемотрансфузий, проведенных в группах за весь период лечения.

зуально-рейтинговой шкале максимально допустима интенсивность боли 3 балла в покое и 4 балла при движении (кашле) [4].

Таким образом, необходимо решить вопрос о выборе наиболее эффективного и безопасного НПВП в практике послеоперационного обезболивания пациентов, перенесших абдоминальную миомэктомию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 60 пациенток, перенесших абдоминальную миомэктомию в гинекологическом отделении ООКБ в 2009–2011 гг. по поводу симптомной миомы матки. Исследуемые были рандомизированы по возрасту (32–49 лет), сопутствующей патологии (анемия, гипертоническая болезнь, варикозная болезнь нижних конечностей, эутиреоидный зоб) и тяжести состояния (от относительно удовлетворительного до средней тяжести). После выполнения необходимого объема лабораторных, инструментальных и клинико-anamnestических исследований пациентки были оперированы под продленной эпидуральной анестезией бупивакаином (проведена рандомизация в плане использования местных анестетиков), эпидуральный катетер извлекался сразу по окончании операции. Техника миомэктомии существенно не отличалась и определялась особенностями локализации и размерами миоматозных узлов.

Гистологическое изучение макропрепаратов, удаленных во время операции, во всех наблюдениях обнаружилось лейомиому. Тромбопрофилактика осуществлялась бемипарином (Цибор) 3500 подкожно 1 раз в сутки в течение 7 дней после операции, начиная через 6 ч после ее окончания. Контроль за состоянием системы регуляции агрегатного состояния крови проводился ежедневно и включал рутинные лабораторные методы и перспективный инструментальный метод оценки функционального состояния компонентов системы гемостаза и фибринолиза – низкочастотной вибрационной пьезоэлектрической гемокоагулографии (НПКГ) [4]. Для проведения эффективного мультимодального обезболивания использовалась анальгезия «pre-emptive» – первое введение НПВП производилось в операционной при постановке венозного катетера, в послеоперационный период – введение через определенные промежутки времени. В зависимости от вида НПВП, который получали больные в до- и послеоперационный период, были выделены 2 группы. Пациентки I группы (30 женщин) получали для обезболивания дексалгин, II группы (30 женщин) – кеторолак. Доза

и кратность введения обоих НПВП были подобраны в соответствии с фармакологическими характеристиками препарата (в т.ч. период полувыведения), а также с разовой лечебной дозой препарата, содержащейся в 1 ампуле или 1 таблетке. Режимы введения НПВП в обеих группах отображены в табл. 1.

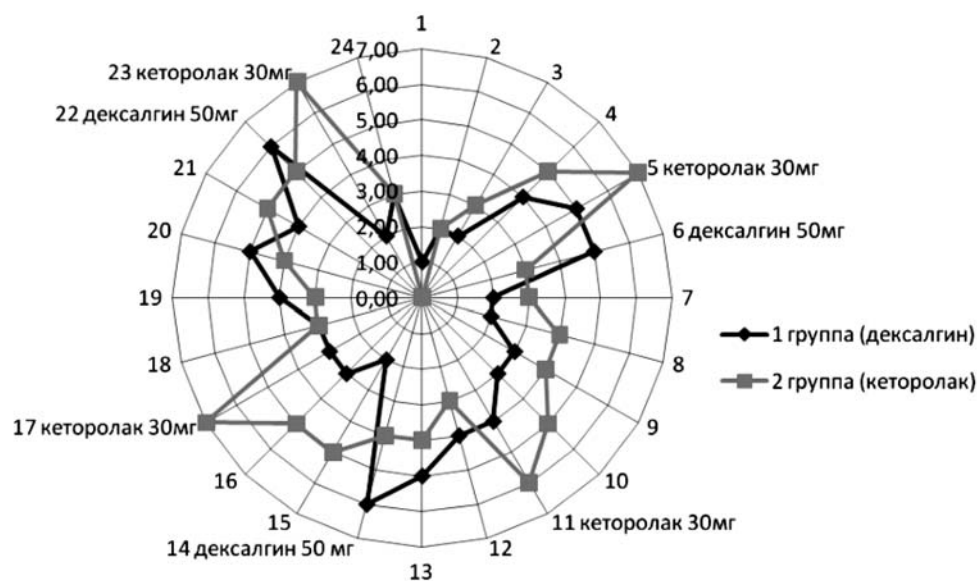
Оценивались следующие параметры: интенсивность болевого синдрома в 1–3-и послеоперационные сутки по шкале ВАШ; необходимость и количество назначений наркотических анальгетиков; объемы интраоперационной и послеоперационной кровопотери; состояние системы РАСК. Интраоперационная кровопотеря определялась гравиметрическим методом Wangensteen в модификации Casers.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Интраоперационная кровопотеря составила в I группе – 400±50 мл, во II группе – 550±65 мл. Послеоперационная кровопотеря в I группе – 250±30 мл геморрагического отделяемого по дренажам из брюшной полости, во II группе 330±35 мл. Гемотрансфузия потребовалась в 4 случаях в I группе и в 5 случаях – во II группе. Существенные различия между группами заметны в количестве кровотечений в послеоперационный период, как купированных консервативной гемостатической терапией, так и потребовавших релапаротомии: в I группе (дексалгин) 2 кровотечения, оба прекратились после дополнительного консервативного лечения; во II группе (кеторолак) 4 кровотечения, из них 1 удалось остановить только хирургическим путем (табл. 2). Таким образом, рассматривая вопрос о геморрагических явлениях в интра- и послеоперационный период, можно констатировать, что дексалгин в значительно большей степени безопаснее, чем кеторолак в исследуемых дозировках. Это полностью подтверждает мнение о большом количестве геморрагических осложнений при использовании кеторолака, высказываемом многими авторами, и достаточной безопасностью использования дексалгина [5].

Также была изучена интенсивность болевого синдрома и его динамика в первые сутки (рисунок).

Из приведенных на рисунке данных ясно, что в первые сутки в группе, получавшей дексалгин, было в целом более эффективное обезболивание, чем в группе, получавшей кеторолак. Динамика нарастания интенсивности боли более плавная в I группе (дексалгин). Максимальный балл по ВАШ в I группе – 6 баллов – был отмечен 2 раза в сутки, во



Интенсивность болевого синдрома и его динамика в первые сутки

II группе – 7 баллов 3 раза в сутки. Средний бал в I группе – 3,46, а во II – 4,17.

Во II группе (кеторолак) для купирования болевого приступа двум больным были назначены наркотические анальгетики через 12–15 ч после окончания операции. В I группе (дексалгин) наркотические анальгетики не вводились.

Выводы

1. Сочетание Дексалгина и Цибора значительно безопаснее в отношении геморрагических осложнений, чем сочетание кеторолака и Цибора в исследуемых дозах.

2. В группе, получавшей Дексалгин, отмечена более низкая выраженность боли по ВАШ, меньшая потребность в использовании наркотических анальгетиков, что подтверждает его большую эффективность.

Ефективність та безпечність застосування Дексалгіну і Цибору у хворих, які перенесли міомектомію

В.М. Запорожан, О.О. Тарабрін, В.В. Суслов, С.Р. Галич, О.В. Туренко, С.В. Литвиненко, С.С. Щербаков, Д.Г. Гавриченко, К.П. Кирпичникова

У роботі вивчена безпечність та ефективність поєднання Дексалгіну і Цибору. Було показано, що поєднання Дексалгіну і Цибору значно безпечніше щодо геморагічних ускладнень, ніж поєднання кеторолаку та Цибору в досліджуваних дозах. У групі, що отримувала Дексалгін, відзначається більш низька вираженість болю за ВАШ, менша потреба у використанні наркотичних анальгетиків, що підтверджує його більшу ефективність.

Ключові слова: міомектомія, кровотеча, знеболювання.

Efficacy and safety of Dexalgin and Zibor in patients undergoing myomectomy

V.N Zaporozhan, O.A. Tarabrin, V.V. Suslov, S.P. Galich, A.V. Turenko, S.V. Litvinenko, S.S. Shcherbakov, D.G. Gavrichenko, E.P. Kirpichnikova

We studied the safety and efficacy of combination Dexalgin and Zibor. It was shown that the combination Dexalgin and Zibor is much safer for hemorrhagic complications than the combination of ketorolac and Zibor in the studied dosages. Under Dexalgin have lower intensity of pain on a scale of VAS, less need for the use of narcotic analgesics, which confirms its greater efficiency.

Key words: myomectomy, bleeding, analgesia.

ЛИТЕРАТУРА

1. Запорожан В.М., Цегельський М.Р., Рожковська Н.М. Акушерство і гінекологія: Навч. посібник. – У 2-х т. – Одеса: ОДМУ, 2005.
2. Овечкин А.М., Романова Т.Л. Послеоперационное обезболивание: оптимизация подходов с точки зрения доказательной медицины // Русский медицинский журнал. – 2006. – № 12. – С. 865–872.
3. Применение нового метода исследования функционального состояния системы гемостаза в клинической практике / О.А. Тарабрин, И.И. Тютрин, А.И. Стеценко и др. // Украинський журнал екстремальної медицини імені Г.О. Можаяєва. – 2010. – Т. 11, № 4. – С. 156–160.
4. Современные подходы к фармако-терапии послеоперационной боли с применением ненаркотических анальгетиков / Бутров А.В., Кондращенко Е.Н., Бут-Гусаим А.Б. и др. // Consilium medicum. – 2009. – Т. 11, № 9.
5. Bean-Lijewski J.D., Hunt R.D. Effect of ketorolac on bleeding time and post-operative pain in children: a double-blind, placebo-controlled comparison with meperidine // J Clin Anesth. – 1996 Feb. – V. 8 (1). – P. 25–30.

ВАША ПЕРЕМОГА НАД БОЛЕМ ТА ЗАПАЛЕННЯМ У ГІНЕКОЛОГІЇ

**СИЛА та ШВИДКІСТЬ
проти головного болю!**

- ✓ оптимальна доза в одній таблетці - 400мг
- ✓ оригінальна формула швидкого вивільнення діючої речовини
- ✓ доведені безпека та ефективність



**Майбутнє анальгетиків
вже сьогодні!**



- ✓ швидше...
- ✓ безпечніше...
- ✓ ефективніше...

**Золотий стандарт
протизапальної терапії!**

- ✓ оптимальний баланс високої ефективності та безпеки
- ✓ весь спектр форм (ампули, таблетки, капсули, супозиторії)
- ✓ якість, доведена багаторічним досвідом застосування



**Влучно досягнута
ціль - ЦОГ-2**



- ✓ висока гастроінтестинальна безпека
- ✓ швидкість ефекту
- ✓ зручність застосування: два пакетика на добу (100мг x 2р/д) протягом 15 днів



Представництво в Україні:
02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29
тел.: (044) 494-33-88, факс: (044) 494-33-89

Післяабортна реабілітація та профілактика ускладнень

Ю.П. Вдовиченко, О.М. Гопчук

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

Висока материнська і перинатальна смертність, невиношування, ускладнення вагітності та пологів, погіршення здоров'я нації в цілому – неповний перелік наслідків штучного абортів. На сучасному етапі особливу увагу необхідно звернути на профілактику саме запальних ускладнень, яка передбачає застосування нестероїдних протизапальних засобів та антибактеріальних препаратів широкого спектра дії, до яких належать хінолони.

Ключові слова: аборт, ускладнення, реабілітація, профілактика, лікування, Леволет.

Незважаючи на доступність і поширеність контрацептивних засобів, штучне переривання вагітності до цього часу широко застосовується як метод регулювання народжуваності, при цьому частота несприятливих наслідків і ускладнень штучного абортів досягає 30%, а у першовагітних – 45%. Висока материнська і перинатальна смертність, невиношування, ускладнення вагітності та пологів, погіршення здоров'я нації в цілому – неповний перелік наслідків штучного абортів [1].

Як і будь-яке хірургічне втручання, інструментальне переривання вагітності часто супроводжується значним стресом, що провокує в жінок, особливо підлітків, різні невротичні та психоемоційні розлади. Основні ускладнення абортів можна розділити на ранні, що виникають під час виконання цієї операції або в найближчі години після неї, і пізні – виникають у віддалені терміни.

Одне з найбільш частих наслідків абортів (ранніх післяабортних ускладнень) – є ендометрит. Ранній ендометрит (виділення гнійного характеру; хворобливі відчуття різної інтенсивності; кровотечі; загальне нездужання) вимагає негайного звернення до фахівця. Уже на 8–10-й день хвороба загрожує перейти в хронічну форму, що супроводжується зниженням вираженості або зникненням ознак гострої стадії. Латентний перебіг, як відомо, приносить лише зовнішнє поліпшення, у той час як слизова оболонка матки продовжує піддаватися структурним перетворенням, що зумовлює більш поширені патологічні процеси. Частим ускладненням такого безконтрольного прогресування стає розвиток ендометріозу, що стає причиною різних порушень менструального циклу з ризиком подальшого безпліддя та невиношування вагітності.

До ранніх ускладнень хірургічного абортів належать:

- розриви шийки матки, що виникають у разі її підвищеної ригідності, особливо в жінок, що не народжували, у подальшому це може бути причиною появи ектропіону і анатомічної істміко-цервікальної недостатності, що спричиняє невиношування вагітності;
- залишки плодового яйця в разі неповного спорожнення матки;
- гематометра в результаті порушення скоротливої здатності міометрія або спастичного скорочення м'язів області внутрішнього вічка шийки матки;
- перфорація матки – найбільш серйозне ускладнення, яке може відбутися в будь-який момент проведення медичного абортів: під час зондування порожнини матки або в момент розширення каналу шийки матки розширювачами Гегара, при грубому маніпулюванні в порож-

нині матки кюреткою, абортцангом і навіть трубкою вакуум-екскохлеатора. Іноді перфорація матки супроводжується пораненням великих маткових судин, сечового міхура, сечоводу і кишечника. Перфорація матки (особливо своєчасно не діагностована) може стати причиною розвитку параметриту, пельвіоперитоніту, розлитого перитоніту, сепсису.

До пізніх ускладнень і наслідків абортів належать:

- запальні захворювання жіночих статевих органів (ендоміометрит, сальпінгоофорит, перитоніт, сепсис та ін.);
- порушення менструальної функції (частіше за типом олігоменореї, аменореї, гіперпролактинемії, розвитку вторинного синдрому полікістозних яєчників та ін.);
- порушення репродуктивної функції (невиношування вагітності, безпліддя) внаслідок дисфункції гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи та запальних захворювань геніталій;
- розвиток хоріокарциноми – рідкісне, але грізне ускладнення абортів;
- підвищений ризик ускладнень під час наступної вагітності (спонтанні абортів, передчасні пологи, несвоєчасне вилиття навколоплодових вод, слабкість пологової діяльності, порушення процесу відділення посліду, кровотеча в послідовий і ранній післяпологовий періоди та ін.), що зумовлено ушкодженням рецепторного апарату матки та порушенням гіпоталамо-гіпофізарних взаємовідносин;
- підвищений ризик перинатальної патології. Діти від матерів зі штучним абортів в анамнезі частіше народжуються в стані асфіксії, з порушеннями мозкового кровообігу та іншими захворюваннями. Це призводить до збільшення дитячої захворюваності та смертності;
- материнська смертність – це найтяжкий наслідок абортів. У структурі її причин аборт посідає одне з провідних місць.

На сучасному етапі штучний аборт за показаннями може бути виконано такими методами, як хірургічне втручання, вакуум-аспірація, медикаментозна переривання.

Хірургічний аборт. У кінці XIX ст., у період широкого впровадження асептики та антисептики, Гегаром були запропоновані розширювачі з ебоніту і металу, які застосовуються і в даний час, хоча вони мають і ряд недоліків. Наприклад, велика різниця в діаметрі є не тільки причиною хворобливого розширення каналу шийки матки, але і розривів циркулярних м'язових волокон органу, що призводить надалі до істміко-цервікальної недостатності. Крім того, частота перфорації матки розширювачами Гегара становить близько 10–15% від загального числа цього ускладнення, а подальше вишкрібання стінок порожнини матки кюреткою є дуже травматичною процедурою.

Mini-аборт. Метод вакуум-аспірації заснований на створенні рівномірного негативного тиску в порожнині матки, що сприяє мимовільному відділенню плодового яйця, незалежно від його локалізації. Тому аборт за допомогою вакуум-аспірації в ранні терміни вагітності є більш щадною операцією, ніж хірургічний аборт за 8–12-тижневої вагітності. Небезпека нанесення механічної травми під час вакуум-аспірації значно менше, оскільки стінки матки за невеликого

терміну вагітності більш пружні та еластичні, а порожнина матки ще мало збільшена. Крім того, переривання вагітності в ранні терміни супроводжується менш вираженою гормональною перебудовою організму, яка є серйозним ускладненням штучного абортів. Перевагами міні-абортів є також простота і нетривалість самої операції, можливість її проведення в амбулаторних умовах.

Медикаментозний аборт. Одним із сучасних і найменш безпечних методів є медикаментозне переривання вагітності на ранніх термінах шляхом застосування біологічно активних речовин. У даний час з цією метою застосовується міфепристон – таблетований синтетичний стероїдний препарат, конкурентний інгібітор прогестерону. Зв'язуючись із прогестероновими рецепторами, міфепристон блокує дію прогестерону. При цьому відновлюється чутливість міометрія до окситоцину, потенціюється дія простагландинів, що посилює скоротливу активність міометрія і призводить до переривання вагітності. Міфепристон використовується для медикаментозного переривання маткової вагітності ранніх строків.

Ефективність міні-абортів істотно не відрізняється від медикаментозного, складаючи 96–98%. Прогресування вагітності і неповний аборт можуть спостерігатися після міні-абортів також у 3–4% випадків, залишки плодового яйця після хірургічного абортів – у 2–3%. Однак ступінь травматичності цих методів переривання вагітності і частота ускладнень після їх застосування різні. Результати гістологічного дослідження абортівного матеріалу показали, що найменш травматичним є медикаментозний аборт, оскільки відторгнення сохранимого хоріального мішка відбувається за рахунок утворення ретрохоріальної гематоми без пошкодження парієтального і базального шарів ендометрія [2].

Під час міні-абортів відбувається роздроблення частин зародка, хоріального мішка із залученням до цього процесу прилеглої ендометрії на значну його глибину, із захопленням спонгіозного шару маткових залоз. Крім ектазованих залоз із секретом у глибоких шарах ендометрія виявляється багато спіральних артерій, розриви яких супроводжуються рясною матковою кровотечею.

У разі хірургічного абортів спостерігається глибоке пошкодження стінок порожнини матки. У абортівному матеріалі визначають фрагменти перехідної зони ендометрія в міометрій, де розташовуються залози камбіального шару і ділянки прилеглої ендометрії. Це свідчить про те, що під час інструментального вишкрібання стінок порожнини матки крім видалення функціонального шару ендометріальних залоз видаляються також камбіальні глибокі залози, розташовані на межі з міометрієм, а також травмуються прилеглі шари міометрія або матково-плацентарної області.

Велика травматичність хірургічного абортів зумовлює більшу частоту ускладнень, особливо за наявності таких фак-

торів ризику, як хронічні запальні захворювання геніталій, наявність ППСШ, рубець на матці, міома матки, дисфункція яєчників, наявність в анамнезі неодноразових внутрішньоматкових утручань, юний вік під час першої вагітності [3].

Яким би щадним не був спосіб переривання вагітності, він усе одно є серйозною психологічною та фізичною травмою, гормональним стресом і завжди має ризик серйозних ускладнень. Тому реабілітація жінок, особливо першовагітних, які перенесли штучний аборт, є дуже важливим медичним завданням.

На сучасному етапі особливу увагу необхідно звернути на профілактику саме запальних ускладнень.

Показаннями для проведення профілактичних заходів є:

- після медикаментозного абортів – виявлення до переривання вагітності ППСШ, кольпіту, бактеріального вагінозу;
- після міні-абортів – хронічні запальні захворювання геніталій; рубець на матці; неодноразові внутрішньоматкові втручання в анамнезі;
- після хірургічного абортів – у всіх випадках.

Профілактика запальних ускладнень передбачає застосування нестероїдних протизапальних засобів та антибактеріальних препаратів широкого спектра дії, до яких належать хінолони, які з невеликої групи препаратів, що використовувалися для лікування інфекцій сечовивідних шляхів (СШ), перетворилися на один з домінуючих класів антибіотиків.

Протягом більше 20 років налідиксова кислота та її похідні використовувалися тільки для лікування інфекцій СШ. Друга хвиля розвитку хінолонів пов'язана з появою фторованих сполук зі значно більш високою активністю щодо широкого спектра грамнегативних мікроорганізмів, деяких грампозитивних збудників (*Staphylococcus aureus*), з поліпшеною фармакокінетикою, появою форм для парентерального введення і внаслідок цього розширенням показань для застосування.

«Золотим стандартом» хінолонів II покоління став ципрофлоксацин, який з великим успіхом використовується для лікування багатьох інфекцій. До недоліків препаратів цього покоління належить низька активність щодо пневмококів, хламідій, мікоплазм і анаеробів.

Ці недоліки були подолані при розробці фторхінолонів III–IV поколінь (таблиця). Одним з перших препаратів цієї групи був левофлоксацин, активність якого проти пневмококів і атипичних збудників перевершувала попередні фторхінолони.

Подальші модифікації хімічної структури призвели до появи з'єднань, активних щодо анаеробів, проте багато з розроблених препаратів не досягли пацієнтів або були швидко відкликані з ринку внаслідок розвитку тяжких небажаних реакцій.

Класифікація хінолонів/фторхінолонів [4]

Покоління	Препарат	Спектр активності
I - нефторовані хінолони	Налідиксова кислота Оксолінова кислота Піпемідова кислота	В основному грамнегативна мікрофлора (родина <i>Enterobacteriaceae</i>)
II - "грамнегативні" фторхінолони	Норфлоксацин Ципрофлоксацин Пефлоксацин Офлоксацин Ломефлоксацин	Грамнегативна мікрофлора, <i>S. aureus</i> , низька активність проти <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i>
III - "респіраторні" фторхінолони	Левофлоксацин Спарфлоксацин	Активність проти <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , <i>Chlamydia pneumoniae</i>
IV - "респіраторні" + "антианаеробні" фторхінолони	Тровафлоксацин Клінафлоксацин Моксифлоксацин	Активність проти <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Mycoplasma pneumoniae</i> , анаеробів

Одним із фторхінолонів III покоління є препарат Леволет виробництва Міжнародної групи компаній «Д-р Реддіс Лабораторіс Лтд.», 1 таблетка якого містить левофлоксацину напівгідрату 250 мг або 500 мг. Левофлоксацин характеризується широким спектром антибактеріальної дії. Швидкий бактерицидний ефект забезпечується внаслідок пригнічення бактеріального ферменту ДНК-гірази, який належить до топоізомераз II типу. Результатом такого пригнічення є порушення об'ємної структури ДНК бактерій, що робить неможливим подальший поділ бактеріальних клітин. Препарат виявляє активність щодо широкого спектра мікроорганізмів:

- грампозитивних аеробів: *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus methi-S*, *Staphylococcus haemolyticus methi-S*, *Staphylococcus saprophyticus*, *Streptococci group C, G*, *Streptococcus agalactiae*, *Streptococcus pneumoniae peni-I/S/R*, *Streptococcus pyogenes*;
- грамнегативних аеробів: *Acinetobacter baumannii*, *Citrobacter freundii*, *Eikenella corrodens*, *Enterobacter agglomerans*, *Enterobacter cloacae*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae ampi-S/R*, *Haemophilus parainfluenzae*, *Klebsiella oxytoca*, *Klebsiella pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis b+/b-*, *Morganella morganii*, *Pasteurella multocida*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Serratia marcescens*;
- анаеробів: *Bacteroides fragilis*, *Clostridium perfringens*, *Peptostreptococcus*.
- інших: *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia psittaci*, *Legionella pneumophila*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Ureaplasma*, *H. pylori*.

У разі перорального застосування левофлоксацин швидко та майже повністю всмоктується, досягаючи піку концентрації в плазмі крові через 1 год після прийому. Абсолютна біодоступність становить майже 100 %. Левофлоксацин має лінійну фармакокінетику. Прийом їжі майже не впливає на його всмоктування. Приблизно 30–40% левофлоксацину зв'язується з протеїнами сироватки крові. Після прийому внутрішньо в дозі 500 мг 2 рази на добу спостерігається незначна його кумуляція. Левофлоксацин метаболізується незначною мірою (менше 5% кількості препарату, що виводиться із сечею); метаболітами є десметиллевофлоксацин та левофлоксацин. Левофлоксацин відносно повільно виводиться з плазми крові, період напіввиведення становить 6–8 год. Виводиться переважно нирками (понад 85 % прийнятої дози).

Застосування Леволету після переривання вагітності рекомендовано за такими схемами:

- після медикаментозного абортів та міні-абортів за наявності факторів ризику післяабортних ускладнень (виявлення до переривання вагітності кольпіту, бактеріального вагінозу, ІПСШ та ін.) призначення препарату в дозі 500 мг на добу 5 днів;
- після хірургічного аборту – проведення профілактичного курсу антибактеріальної терапії із застосуванням препарату Леволет 5–10 днів.

Препарат застосовують внутрішньо, незалежно від прийому їжі. За необхідності Леволет може бути поєднаний із нестероїдними протизапальними засобами в будь-якій лікарській формі.

Крім профілактики запальних станів, необхідно здійснювати профілактику гормональних порушень. З метою профілактики порушень менструального циклу після переривання вагітності різними способами показано призначення комбінованих оральних контрацептивів (КОК). З урахуванням темпів відновлення ендометрія і змін гормонального статусу після різних методів переривання вагітності рекомендується диференційована гормональна корекція. Після медикаментозного та міні-абортів доцільне

застосування мікродозованих КОК останнього покоління. У цих випадках оптимальним є призначення мікродозованих КОК, що містять 20 мкг етинілестрадіолу і 150 мкг дезогестрелу. Після хірургічного аборту рекомендується призначення монофазних КОК з дещо більшим вмістом естрогенного компонента не менше 6 міс. Таким вимогам найбільш відповідають низькодозовані КОК, що містять 30 мкг етинілестрадіолу та 150 мкг дезогестрелу. Завдяки низькому вмісту гормонів і наявності високоефективного гестагенного компонента ці препарати не справляють анаболічної, андрогенної дії, не впливають на ліпідний спектр крові і артеріальний тиск. Крім того, застосування низькодозованих КОК надає позитивний ефект за наявності дисменореї, передменструального синдрому, андрогензалежних змін шкіри (акне, себорея, гіпертрихоз). Кращим є призначення КОК у день аборту; у будь-якому випадку перша таблетка повинна бути прийнята не пізніше 5-го дня після операції, що забезпечує контрацептивний ефект уже в першому циклі. За неможливості раннього застосування КОК (у випадках проведення протизапальної терапії) у перший місяць після аборту рекомендуються бар'єрні методи (презерватив разом із сперміцидами). Застосування гормональної контрацепції після аборту сприяє реабілітації функції гіпоталамо-гіпофізарної системи і відновленню менструального циклу.

Додаткові профілактичні і реабілітаційні заходи формуються лікарем індивідуально для кожної жінки залежно від наявності супутніх факторів та захворювань.

Метою нашої роботи було вивчення клінічної ефективності застосування препарату Леволет після проведеного хірургічного аборту в жінок із наявністю факторів ризику інфекційних ускладнень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Критерії включення в дослідження – жінки 18–30 років, які мали в анамнезі відомості щодо запальних процесів геніталій.

Усім жінкам (30 осіб) був призначений препарат Леволет по 500 мг 1 раз на день перорально, тривалість курсу – 5 днів з дня проведення хірургічного аборту. Жінки обстежувалися дворазово: через 7 днів і через 1 міс після закінчення лікування або до виникнення необхідності повторного лікування з приводу персистуючої або поворотної інфекції.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Клінічний ефект у групі дослідження був високий – 94 %. Даний результат не залежав від чутливості до антибіотиків. Під час обстеження через 1 міс після аборту відсутність ускладнень було встановлено в 95% жінок у групі дослідження.

На питання про побічні дії терапії позитивну відповідь дали 4% жінок (диспепсичні явища, головний біль).

ВИСНОВКИ

Реабілітація репродуктивної функції жінок повинна здійснюватися на всіх етапах надання лікувальної допомоги: до проведення аборту, під час переривання вагітності, в ранній та віддалений післяабортний період. Ефективна протизапальна та антибактеріальна терапія може бути запорукою запобігання розвитку тяжких післяабортних ускладнень. Леволет – фторхінолон нового покоління, що володіє високою активністю щодо збудників запальних процесів статевих шляхів, завдяки оптимальній фармакокінетиці є зручним у застосуванні (пероральний прийом незалежно від прийому їжі 1 раз на добу), за наявності поліетіологічних інфекцій (у гінекології, абдомінальній хірургії та ін.) забезпечує зручну монотерапію/профілактику; застосування препарату Леволет є економічно обґрунтованим. Проведене

Леволет

левофлоксацин



Рег. номер: UA/9474/01/01 от 24.03.2009 № 177 - до 24.03.2014



Рег. номер: UA/9474/01/02 от 24.03.2009 № 177-до 24.03.2014



Данные материалы предназначены для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской практике.

Леволет - Правильный Выбор!

дослідження ілюструє ефективність застосування препарату Леволет з лікувально-профілактичною метою задля запобігання запальних ускладнень штучного переривання вагітності в разі наявності факторів ризику.

Постабортная реабилитация и профилактика осложнений

Ю.П. Вдовиченко, Е.Н. Гопчук

Высокая материнская и перинатальная смертность, невынашивание, осложнения беременности и родов, ухудшение здоровья нации в целом – неполный перечень последствий искусственного аборта. На современном этапе особое внимание необходимо обратить на профилактику воспалительных осложнений, предусматривающую применение нестероидных противовоспалительных препаратов и антибиотиков широкого спектра действия, к которым относятся хинолоны.

Ключевые слова: Аборт, осложнения, реабилитация, профилактика, лечение, Леволет.

Rehabilitation and prevention of abortion complications

Yu.P. Vdovychenko, E.N. Gopchuk

High maternal and perinatal mortality, miscarriage, complications of pregnancy and childbirth, deterioration of health of the nation as a

whole - a partial list of the effects of artificial abortion. At the present stage, special attention should be paid to prevent inflammatory complication that involves the application of NSAID and antibacterial broad-spectrum drugs, which include hinolons.

Key words: abortion, complications, rehabilitation, prevention, treatment, Levolet.

ЛІТЕРАТУРА

1. Безпечний аборт: рекомендації для систем охорони здоров'я з питань політики і практики. – Всесвітня організація охорони здоров'я, 2004.
2. Наказ МОЗ України «Про затвердження Інструкції про порядок проведення операції штучного переривання вагітності, форм первинної облікової документації та інструкцій щодо їх заповнення», N 183 від 25.03.2009.
3. Інформація для жінок про медикаментозний аборт. The International Consortium for Medical Abortion (ICMA) Information Package on Medical Abortion.
4. Эйдельтейн И. Активность левофлоксацина и моксифлоксацина в отношении ципрофлоксацинчувствительных нозокомиальных штаммов, продуцентов b-лактамаз расширенного спектра (ESBL) // Клиническая микробиология, антимикроб. химиотер. – 2007. – № 3 (Прил. 1). – С. 23.
5. Schubert S., Krausse R. Comparative in vitro activity of levofloxacin, other fluoroquinolones, doxycycline and erythromycin against *Ureaplasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* // Antimicrob Chemother. – 2007. – V. 43 (Suppl C). – P. 33–36.
6. Wennersten C., Ferraro M., Moellering R. Jr., Eliopoulos G. Susceptibilities of *Legionella* spp. to newer antimicrobials in vitro // Antimicrob Agents Chemother. – 2008. – V. 42. – P. 1520–1523.

Роль і місце противірусної терапії в прекоцепційній підготовці жінок із синдромом втрати плода

В.І. Пирогова, С.О. Шурпяк, М.Й. Малачинська, І.І. Охаська, Н.П. Слічна

Кафедра акушерства, гінекології та перинатології ФПДО

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

За результатами дослідження встановлено доцільність проведення етапної цілеспрямованої прекоцепційної підготовки жінок із синдромом втрати плода і інфікуванням ВПГП. Доведено, що застосування в якості противірусного середника Гевірану (ацикловір) у дозі 800 мг 1 раз на добу є клінічно і лабораторно ефективним і підвищує прихильність пацієнок до проведення супресивної противірусної терапії.

Ключові слова: синдром утрати плода, вірус простого герпесу, противірусна терапія, ацикловір, Гевіран.

Невиношування вагітності (НВ) є однією з основних проблем сучасного акушерства. Втрати вагітності до 20 тиж гестації в загальній популяції виникають з частотою до 15–20%, а повторні втрати вагітності спостерігаються у 2–5% подружніх пар [11, 12, 16]. Синдром утрати плода включає один або більше мимовільних викиднів або вагітностей, що не розвиваються, в терміни 10 тиж і більше; мертвородження; неонатальну смерть; 3 і більше мимовільних викиднів до 8 тиж ембріонального розвитку [12].

Частота НВ на початку третього тисячоліття почала збільшуватися практично в усіх країнах світу, а широке впровадження до практики нових діагностичних і лікувальних методів, заснованих на досягненнях сучасної науки, не покращує ситуацію. Відсутність зниження частоти НВ вказує на труднощі, що виникають під час ведення цієї групи пацієнок. З одного боку, вони зумовлені багатофакторністю етіології і патогенетичних механізмів, з другого — недосконалістю вживаних діагностичних методик і відсутністю адекватних заходів на етапі планування наступної вагітності [7, 8].

Синдром утрати плода може бути зумовлений дією різних чинників, одні з них є безпосередньою причиною закладки аномального ембріона, інші створюють несприятливі умови для його нормального розвитку [8, 10, 11]. На сьогодні серед основних причин утрати вагітності виділяють генетичні, ендокринні, імунологічні порушення, інфекційно-запальні захворювання, тромбофілії [11, 16, 17]. Близько 50% спорадичних ранніх утрат вагітності зумовлено хромосомними дефектами, при цьому зі збільшенням терміну вагітності виявлення аномального каріотипу зменшується з 60–75% у перших 6–7 тиж вагітності до 2–7% у 17–28 тиж, що зумовлює відмову від проведення «зберігаючої» терапії до 11–12 тиж при першій вагітності в ряді країн світу [17, 19].

Необхідно відзначити, що втрати вагітності на різних термінах зумовлюють різні етіологічні чинники. У термінах гестації 5–6 тиж переважають генетичні і імунологічні чинники; у 7–9 тиж найбільше значення мають гормональні порушення, у тому числі і наявність антитіл до гормонів; у 10–16 тиж основними етіологічними чинниками є аутоімунні порушення і тромбофілії, а в термінах понад 16 тиж переважають такі чинники, як інфекції, істмікоцервікальна недостатність, тромбофілії [18].

Серед провідних етіологічних чинників синдрому втрати плода слід зазначити інфекційний. Проблема персистуючої

інфекції в разі НВ складна і дискусійна. На даний час не встановлені суворо визначені мікроорганізми, що провокують звичну втрату вагітності. Проте, навіть у разі відсутності прямої специфічної дії інфекційних агентів на плід, морфологічно функціональні порушення репродуктивної системи, спричинені персистенцією мікроорганізмів в ендометрії із формуванням хронічного ендометриту, призводять до порушення розвитку ембріона [6, 7, 12]. При цьому досліджень, що вивчають частоту звичного невиношування за наявності інфекційної патології, небагато, а дані щодо частоти коливаються у значних межах – від 0,5 до 30% [6, 13]. Питання генезу ускладнень вагітності в разі вірусного інфікування вивчаються недостатньо і залишаються спірними. Згідно з даними Американської Асоціації акушерів і гінекологів (2001), роль інфекції як причини рецидивуючого спонтанного абортів залишається недоведеною [14]. Проте немає сумнівів у тому, що інфекційні захворювання бактерійної і вірусної етіології є важливою причиною ускладнень вагітності, як втрата вагітності, передчасні пологи, плацентарна недостатність, синдром затримки розвитку плода, внутрішньоутробне і постнатальне інфікування плода [1, 6]. Стан вагітності завжди пов'язаний з підвищеним ризиком вірусного інфікування внаслідок певних змін імунної системи вагітної жінки. Багато латентних інфекцій, які довгий час «сплять», активуються під час вагітності. У той же час якщо внутрішньоутробне інфікування плода за наявності хронічних форм інфекції відбувається достатньо рідко, то різні ускладнення гестаційного процесу, навпаки, спостерігаються часто [6, 7, 15]. Серед жінок зі звичним невиношуванням вагітності частка інфікованих цитомегаловірусом і вірусом простого герпесу (ВПГ) коливається від 55 до 85% [11].

Головними біологічними особливостями герпес-вірусів та спричинених ними інфекцій є їх пожиттєва персистенція в організмі інфікованої людини, значний поліморфізм клінічних проявів, виражена залежність перебігу хронічного інфекційного процесу від стану імунітету вірусносія, схильність до рецидивування, торпідність до існуючих методів лікування [1, 3].

Клінічна діагностика більшості типових гострих генітальних герпес-вірусних інфекцій, як і їх рецидивів, не є проблемою для досвідченого лікаря, складності виникають переважно в разі атипичного перебігу захворювання. У той же час з огляду на епідеміологічні аспекти саме малосимптомні, атипичні форми генітального герпесу (ГГ), коли на тлі мінімальних клінічних проявів відбувається виділення ВПГ із секреторними виділеннями, є найбільш небезпечними для поширення герпетичної інфекції та ураження новонародженого.

На жаль, на даний час не існує засобів, що дозволяють повністю елімінувати вірусну інфекцію з організму, а доступні противірусні препарати протипоказані під час вагітності [3, 4].

Найбільш поширеними помилками під час лікування генітального герпесу є запізнення з призначенням терапії, зменшення дози препарату та тривалості лікування, заміна

специфічного протигерпетичного препарату на будь-який неспецифічний протівірусний препарат (імуномодулятор) за відсутності знань щодо закономірностей протівірусної специфічної імунної відповіді. Ці помилки переважно спричиняють неефективність та негативне ставлення хворих до лікування, відмови від нього, ускладнений перебіг та часті рецидиви захворювання [3–5, 9].

Специфічність проблеми герпетичних уражень в акушерсько-гінекологічній практиці полягає в тому, що її необхідно вирішувати в контексті лікування суто акушерсько-гінекологічних нозологічних форм – безпліддя у шлюбі, запальних захворювань геніталій, невиношування вагітності, перинатальних інфекцій.

З огляду на це необхідно підкреслити хибний шлях використання з метою встановлення діагнозу виключно серологічних методів дослідження. За висновками експертів ВООЗ, ураження ВПГ є однією з найпоширеніших неконтрольованих інфекцій людини. За даними різних авторів, до 90% населення земної кулі є серопозитивними до ВПГ. Антитіла до ВПГ виявляються у всіх групах населення, при цьому рівень серопозитивності населення визначається соціально-економічним статусом, віком, типом сексуальної поведінки тощо. Жінки інфікуються частіше, ніж чоловіки, при однаковій кількості статевих партнерів протягом життя.

Лабораторне підтвердження наявності герпетичного інфікування відіграє одну з найважливіших ролей у діагностиці, прогнозуванні перебігу й лікуванні ГГ. Лабораторний діагноз базується на прямому виявленні ВПГ або його антигенів у матеріалі, взятому з вогнищ ураження на геніталіях. Під час інтерпретації даних серологічного дослідження слід пам'ятати, що при первинній інфекції діагностичне значення має виявлення IgM та/або чотирьохкратне підвищення рівнів специфічних антитіл класу IgG у парних сироватках, взятих у хворого з інтервалом 10–14 діб. Імуноглобуліни класу M визначаються на 4–6-ту добу після інфікування; з 10–14-ї доби виявляються типоспецифічні антитіла класу IgG. Рецидивуючий ГГ розвивається зазвичай на тлі достатньо високих рівнів антитіл класу IgG, які не забезпечують санацію організму від вірусів і не попереджають рецидиву захворювання. Поява антитіл класу IgM в особи, інфікованої ВПГ, свідчить про загострення хвороби [1, 2, 9].

У 80–90% жінок з репродуктивними втратами в анамнезі виявляються ті або інші значущі структурні зміни в репродуктивній системі. Цей факт дає підставу проводити комплексне обстеження всім пацієнткам з наявністю синдрому втрати плода, що має включати медико-генетичне консультування, бактеріологічне дослідження виділень з піхви і цервікального каналу, молекулярно-біологічну діагностику репродуктивно значимих генітальних і перинатальних інфекцій, дослідження гормонального та імунного балансу, системи гемостазу, УЗД органів малого таза. Необхідно враховувати можливість змішаного інфікування, яке, за даними літератури, спостерігається в 40–50%, при цьому ВПГ може бути в асоціації з хламідіями, мікоплазмами, трихомонадами, дріжджоподібними грибами.

Лікування хворих на рецидивуючий ГГ залишається до кінця не вирішеною проблемою. Незважаючи на високу поширеність ГГ, за даним багатьох дослідників, лише третина хворих з діагностованим герпетичним інфікуванням отримує протівірусну терапію, при цьому частині їх проводиться не системне, а місцеве лікування. На сьогоднішній день у практиці тактика ведення хворих переслідує мету як купірування клінічних проявів, так і попередження рецидивів захворювання. Якщо питання терапії клінічних проявів первинного або рецидивуючого ГГ не викликають дискусій – призначаються оригінальні або генеричні протигерпетичні препарати (ацикловір, зовіракс, віролекс, гевіран, валацик-

ловір), то щодо попередження рецидивів та зниження їх частоти одностайна думка відсутня. Вибір протигерпетичного препарату лікуючим лікарем має здійснюватися з обов'язковим врахуванням співвідношення вартості лікування, очікуваної ефективності дії препарату та ступеня імовірності того, як пацієнт буде виконувати призначений режим лікування. Перевага має віддаватися системному протигерпетичному лікуванню з пероральним прийомом препаратів. Протівірусні засоби місцевої дії мають використовуватись лише в комплексі лікувальних заходів. Єдиним показанням для внутрішньовенного введення препаратів є неможливість переносити прийом лікувального засобу всередину внаслідок блювання і не має переваг для впливу на перебіг ГГ.

Успіх у лікуванні герпетичних інфекцій було досягнуто з винайденням ацикловіру, який, незважаючи на розробку і впровадження у практику нових препаратів протівірусної дії, залишається «золотим стандартом» протигерпетичного лікування.

У разі лікування первинних клінічних проявів ГГ (первинний епізод ГГ) рекомендується прийом ацикловіру по 200 мг 5 раз на добу протягом 5 діб або 4 рази на добу протягом 7–10 діб. У терапії рецидивуючого ГГ сьогодні виділяють епізодичну та супресивну терапію. Епізодична терапія спрямована на покращання стану хворого і зменшення тривалості епізоду ГГ, однак вона не попереджає виникнення рецидивів і епізодів безсимптомного виділення вірусу у статевих органах. У той же час метою супресивної терапії є зниження частоти рецидивів і зменшення субклінічного виділення вірусу, що дає змогу запобігти передачі інфекції статевому партнеру та, що надзвичайно важливо, провести оптимальну прегравідарну підготовку в жінок з частими рецидивами ГГ. Загалом, частота рецидивів, за якої треба вдаватись до призначення супресивної терапії, – питання індивідуального підходу до пацієнта і вимагає виваженого сумісного рішення пацієнта і лікаря з врахуванням частоти рецидивів, вартості лікування, незручностей, пов'язаних з прийомом препаратів. Досвід показує, що в разі частоти рецидивів ГГ понад 6 на рік застосування супресивної терапії дозволяє достовірно зменшити їх кількість [3, 4]. Оптимальна щоденна доза супресивної терапії ацикловіром становить 800 мг. Проте до сьогодні відсутні клінічні дослідження, які достовірно показують перевагу чотирикратного прийому ацикловіру по 200 мг протягом доби перед дво- або однократним застосуванням рекомендованої дози. Тому, враховуючи надзвичайно важливу умову для отримання дійсного ефекту при проведенні прегравідарної підготовки в пацієнток із доведеною інфекційною етіологією синдрому втрати плода, необхідно вдаватись до призначення таких лікарських форм, які б забезпечували комфортність лікування і попереджали імовірність мотивованої незручностями відмови від лікування.

Створення засобів для специфічної протигерпетичної хіміотерапії було непростим завданням. Ці препарати повинні були мати властивості, що важко поєднуються: висока біодоступність, специфічність протівірусної дії, відсутність канцерогенності, здатність взаємодіяти тільки з внутрішньоклітинними мішенями (віріонами) і не ушкоджувати здорові клітини організму, мінімальна токсичність [1, 4]. Активний пошук препаратів специфічної дії призвів до виявлення антигерпетичної активності групи аналогів нуклеозидів. У середині 70-х років ХХ ст. був створений специфічний протигерпетичний аналог нуклеозиду ацикловір – 9 (2-гідрокси-етокси)-метил-гуанін, який спричинив революцію у протівірусній терапії.

Механізм його дії унікальний і пов'язаний з послідовним селективним фосфорилуванням, каталізатором якого служить вірускодуема тимідинкіназа. У інфікованих герпес-

Характеристика попередніх репродуктивних утрат в обстежених пацієнток

Характер репродуктивних утрат	I група (n=29)		II група (n=21)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Вагітність, що не розвивається	6	20,7	4	19,1
Самовільний викидень до 12 тиж	3	10,3	4	19,1
Пізній самовільний викидень	25	86,2	20	95,2
Ранні передчасні пологи (22-28 тиж)	7	24,1	5	23,8
Передчасні пологи (29-36 тиж)	4	13,8	3	14,1
Аntenатальна загибель плода	9	31,0	8	38,1
Мертворождення, рання неонатальна смертність	6	20,7	5	23,8

вірусом клітинах відбувається фосфорилування ацикловіру. Під впливом вірусної тимідинкінази він перетворюється на монофосфат, який за участі клітинних ферментів перетворюється у ди- і трифосфат. Після фосфорилування препарат накопичується тільки в клітинах, уражених вірусом, оскільки фосфорильована форма ацикловіру не проникає крізь клітинну мембрану. Вірусна ДНК-полімераза включає фосфорильований ацикловір у ДНК вірусу і тим самим перериває синтез ДНК вірусу. Важливо, що ДНК-полімераза неінфікованих клітин «не бачить» ацикловіру, що визначає високу вибірккову активність і низьку токсичність [1, 4].

На сьогодні вимогам оптимального співвідношення ефективності – вартості – зручності відповідає дозування ацикловіру в препараті Гевіран («Польфарма»), якій виробляється з урахуванням вимог GMP та біоеквівалентності за собу.

Метою роботи було дослідження ефективності застосування Гевірану в комплексі прегравідарної підготовки в жінок із синдромом втрати плода на тлі герпес-вірусного інфікування.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням перебувало 50 пацієнток віком від 20 до 36 років із попередніми втратами плода. Усі подружні пари із синдромом втрати плода пройшли медико-генетичне консультування для виключення генетичного чинника невиношування. Вивчалась медична документація щодо попередніх репродуктивних утрат, дані патоморфологічних досліджень абортного матеріалу, плацент та патологоанатомічні заключення при перинатальних втратах.

Верифікація інфікування ВПГ II типу (ВПГII) базувалась на анамнестичних даних (підтверджені клінічні епізоди первинного або рецидивуючого ГГ, даних патоморфологічних досліджень плаценти і плодів), даних лабораторних досліджень (визначення ДНК збудника у матеріалі з цервікального каналу методом ПЛР), клінічних даних (наявність специфічного висипу, набряку та гіперемії шкіри зовнішніх статевих органів і слизових оболонок піхви, уретри, шийки матки). Серологічні дослідження проводилися з типуванням специфічних антитіл до ВПГII класу Ig M та Ig G методом парних сироваток, про активацію латентної інфекції свідчила поява Ig M або 4-кратне зростання титрів Ig G. Паралельно проводилось обстеження на наявність хламідійного інфікування (виявлення антигенів *Ch. Trachomatis* методом ПЛР), дослідження стану біоценозу піхви. Критерієм включення жінок із синдромом втрати плода в дослідження було підтвердження асимптомної форми інфікування (виділення ВПГII з цервікального каналу за відсутності клінічних проявів), наявність клінічних проявів ГГ, відсутність істмікоцервікальної недостатності,

відсутність хламідійного, трихомонадного інфікування та бактеріального вагінозу.

Пацієнтки були розподілені на 2 клінічні групи. У першу (I) клінічну групу ввійшли 29 пацієнток з асимптомною формою ГГ, у другу (II) – 21 хвора з клінічними проявами рецидивуючого ГГ. Для зниження ролі інфекційно-запальних чинників невиношування проводили лікування на прегравідарному етапі, яке включало противірусні препарати (ацикловір – Гевіран, «Polpharma») у лікувальному і супресивному режимі. Пацієнтки I групи отримували Гевіран у таблетках по 800 мг 1 раз на добу протягом 10 днів, пацієнтки II групи – Гевіран у таблетках по 400 мг 2 рази на добу протягом 5 днів з подальшим переходом на прийом по 800 мг 1 раз на добу протягом 30 днів в якості супресивної терапії. Ефективність терапії оцінювали на основі регресу клінічних симптомів захворювання, даних ПЛР, зменшення частоти рецидивів ВПГII, тривалості ремісії, настання та перерізу планованої вагітності.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз попередніх репродуктивних утрат показав, що в середньому у I групі на кожну пацієнтку припадало 2,1 втрат вагітностей, у II – 2,3, при цьому в обох групах переважали втрати плода в II–III триместрах вагітності (таблиця).

Пацієнтки I групи попередньо ніколи не обстежувались на наявність безсимптомного виділення ВПГ з цервікального каналу і не отримували жодної противірусної терапії.

Частота рецидивів ГГ у пацієнток II клінічної групи коливалась від 3 до 10 раз протягом 12 міс. 10 пацієнток раніше (від 6 до 12 міс до попередньої вагітності) отримували противірусне лікування (у середньому 2,4±0,6 курсу), однак у всіх констатовано низьку прихильність до лікування, що пов'язане із необхідністю вживати значну кількість таблеток.

Ретроспективний аналіз патоморфологічного дослідження послідів у жінок обох груп показав, що морфологічні прояви запалення спостерігались у 78% послідів, у 42% був виявлений плацентит, у 54% – гостре порушення плацентарного кровообігу на тлі хронічної компенсованої недостатності, у 12% – висхідне інфікування, гнійно-некротичний мембраніт, у 36% – слабо виражені компенсаторно-приспосувальні реакції, які відповідали терміну гестації, у 24% – ознаки патологічної незрілості ворсин плаценти.

За даними ДНК-діагностики, у всіх пацієнток до початку лікування виявлено виділення ВПГ II з цервікальним слизом, нормоценоз або помірний дисбіоз піхви (19–38%). За наявності помірного дисбіозу пацієнткам призначали Вагіорм С на 7 днів (по 1 таблетці на ніч у піхву). У період лікування всі пацієнтки користувались бар'єрними методами контрацепції, проводилось лікування статевих партнерів відповідно до чинних наказів МОЗ України.

У жінок II групи через 5 днів спостерігали позитивну динаміку загальних проявів – загальної слабкості, болювого синдрому, артралгій, підвищеної втомлюваності, частота яких знизилась з 71,4 до 14,3% ($p < 0,05$) при повній редукції місцевих проявів – зникнення слизових виділень з піхви, гіперемії і набряку вульви, печіння в області геніталій. Відмови від супресивної терапії протягом призначеного терміну не було. У 20 (95,2%) вагітних II групи після завершення супресивної терапії і у 100% пацієнток I клінічної групи після завершення курсу протівірусної терапії не виявлено ДНК ВПГ у цервікальному слизу.

Після завершення лікування і оцінки ефективності протівірусної терапії проводився другий етап прекоцепційної підготовки, що включав фолієву кислоту, йодомарин у стандартному дозуванні, у другу фазу менструального циклу – препарати мікронізованого прогестерону (Лютеїна, Адамед, Польща) для вагінального введення по 200 мг на добу протягом 10 днів (з 16-го по 26-й день менструального циклу) протягом 3 міс.

Протягом 3 міс спостереження рецидив ГГ виник у 1 (4,8%) пацієнтки II клінічної групи. Через 3 міс завагітніло 12 (41,4%) пацієнток I клінічної групи і 11 (52,4%) – II клінічної групи. Перебіг гестаційного періоду ускладнився у 3 (27,3%) пацієнток II групи загрозою пізнього викидня, проводилася зберігальна терапія, яка дала позитивний ефект. Епізодів рецидиву ГГ у пацієнток II групи протягом вагітності не виявлено.

У 36 тиж гестації всім вагітним проведено обстеження на виявлення антигенів ВПГІІ методом ПЛР, у 100% випадків проби були негативними. Усі заплановані вагітності завершилися терміновими пологами у 37–40 тиж гестації народженням живих дітей масою $3425,5 \pm 575,6$ г з оцінкою за шкалою Апгар $8,4 \pm 0,8$ бала. Розродження операцією кесарева розтину проведено у 5 (21,7%) жінок за акушерськими показаннями – неспроможність рубця на матці після попереднього кесарева розтину, клінічно вузький таз. Випадків неонатального герпесу і ранньої неонатальної смертності не було.

На даний момент під спостереженням перебуває 5 вагітних з I клінічної групи і 6 – з II клінічної групи.

ВИСНОВКИ

1. Проведення цілеспрямованої прекоцепційної комплексної підготовки жінок із синдромом втрати плода і інфікуванням ВПГІІ дозволяє оптимізувати перебіг планованих вагітностей і досягти мети антенатального спостереження – народження живої здорової дитини.

2. Застосування в комплексі прегравідарної підготовки протівірусного засобу Гевіран (ацикловір) у дозі 800 мг 1 раз на добу супроводжується не тільки вираженим клінічним (прискореним регресом клінічних проявів із скороченням термінів перебігу, зменшенням тяжкості захворювання, відсутністю рецидивів під час вагітності), але й вірусологічним ефектом (достовірним зниженням частоти його виділення з цервікального каналу).

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи результати проведеного дослідження, є підстави вважати, що використання в комплексній прегравідарній підготовці жінок із синдромом втрати плода і інфікуванням ВПГІІ протівірусного засобу Гевіран у дозі 800 мг 1 раз на добу дозволить зменшити частоту ускладнень вагітності, частоту оперативного розродження та інтранатального інфікування плода. Подальші дослідження і спостереження за пацієнтками, які отримували цілеспрямовану прегравідарну підготовку, дозволить розробити диференційовані підходи до ведення пацієнток із синдромом втрати плода як на етапі планування вагітності, так і антенатального спостереження.

Роль и место противовирусной терапии в прекоцепционной подготовке женщин с синдромом потери плода

В.И. Пирогова, С.А. Шурпяк, М.И. Малачинская, И.И. Охабская, Н.П. Слична

По результатам исследования установлена целесообразность проведения этапной целенаправленной прекоцепционной подготовки женщин с синдромом потери плода и инфицированием ВПГІІ. Доказано, что применение в качестве противовирусного средства Гевирана (ацикловир) в дозе 800 мг 1 раз в сутки клинически и лабораторно эффективно и повышает комплаенс пациенток к проведению супресивной противовирусной терапии.

Ключевые слова: синдром потери плода, вирус простого герпеса, противовирусная терапия, ацикловир, Гевиран.

The role and the place of antiviral therapy in preconception of women with the previous pregnancy miscarriage

V. Pyrohova, S. Shurpyak, M. Malachynska, I. Okhabska, N.P. Slichna

On results research expedience of lead through of a stage purposeful preconception of women is set with the syndrome of pregnancy miscarriage and infecting of VHSII. It is well-proven that application as an antiviral mean of Heviran (acyclovir) in a dosage 800 mgs one time in days clinically and laboratory effectively and promotes compliance of patients to the lead through of suppressive antiviral therapy.

Key words: syndrome of pregnancy miscarriage, virus herpes simplex, antiviral therapy, Heviran, acyclovir.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гранатов В.М. Герпес-вирусная инфекция. – М.; Н. Новгород: Мед. книга, 2001. – 88 с.
2. Диагностика герпес-вирусных инфекций человека: Меморандум совещания ВОЗ // Бюл. ВОЗ. – 1991. – № 3. – С. 11–18.
3. Досвід використання етіотропної терапії у лікуванні хворих на HSV 1/2 / В.В. Чоп'як, Н.Г. Горovenko, С.В. Подольська та ін. // Імунол. та алергол. – 2004. – № 4. – С. 1–4.
4. Ершов Ф.И. Этиотропная терапия наиболее распространенных вирусных инфекций // Вестн. Рос. акад. мед. наук. – 2001. – № 11. – С. 34–39.
5. Коломійцева А.Г., Матейко Г.Б. Ефективність етіотропної терапії у вагітних з генітальним герпесом // Профілактична медицина. – 2009. – № 3 (7). – С. 71–73.
6. Краснопольский В.И., Серова О.Ф. Влияние инфекций на репродуктивную систему женщин // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2004. – № 5. – С. 11–16.
7. Макацария А.Д., Долгушина Н.В. Герпетическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода. – М.: Триада-Х, 2004. – 80 с.
8. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Бутко Т.М. Перинатальные потери резервы снижения. – М.: Литтера, 2008. – 199 с.
9. Пирогова В.И. Репродуктивне здоров'я і генітальний герперс – дискусійні питання // Здоров'я жінчини. – 2005. – № 2 (22). – С. 159–161.
10. Радзинский В.Е., Димитрова В.И., Майскова И.Ю. Нерезвивающаяся беременность. – М.: Геотар-Медиа, 2009. – 196 с.
11. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. – М.: Триада-Х, 2002. – 304 с.
12. Синдром потери плода / Ю.И. Тирская, Е.Б. Рудакова, И.А. Шакина и др. // Гинекология. – 2009. – № 11.
13. Шакина И.А. Комплексный подход к диагностике внутриутробной инфекции плода // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. – 2008. – № 15. – С. 32–34.
14. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG practice bulletin. Management of recurrent pregnancy loss. Number 24, February 2001. (Replaces Technical Bulletin Number 212, September 1995). American College of Obstetricians and Gynecologists // Int J Gynaecol Obstet. 2002 Aug;78(2):179–90.
15. Desselberger U. Herpes simplex virus infection in pregnancy: diagnosis and significance // Intervirology. – 1998. – V. 41, № 4–5. – P. 185–190.
16. Horne AW, Alexander CI. Recurrent miscarriage // J Fam Plann Reprod Health Care. – 2005. – V. 31 (2). – P. 103–7.
17. Lee RM, Silver RM. Recurrent pregnancy loss: summary and clinical recommendations // Semin Reprod Med. – 2000. – V. 18(4). – P. 433–40.
18. Pandey MK, Rani R, Agrawal S. An update in recurrent spontaneous abortion // Arch Gynecol Obstet. – 2005. – V. 272 (2). – P. 95–108.
19. Sotiriadis A. et al. Threatened miscarriage: evaluation and management // British Medical Journal. – 2004. – V. 329. – P. 152–155.

Отдаленные результаты применения препарата Кетодин-свечи в качестве этиотропной терапии вульвовагинального кандидоза у беременных

В.А. Товстановская, Н.В. Алексеенко, В.Н. Воробей-Виховская

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

В статье изложены результаты продолжения исследования эффективности и безопасности препарата Кетодин-свечи (Сперко Украина) в качестве местной этиотропной терапии вульвовагинального кандидоза у беременных. Проанализирован характер течения беременности и родов у женщин, прошедших курс антимикотического лечения. Изложены данные о длительности ремиссии и частоте рецидивов кандидозного вульвовагинита во время беременности и в послеродовой период. Приведены результаты наблюдения за ростом и развитием новорожденных. Обсуждается роль адекватной терапии вульвовагинального кандидоза у беременных в профилактике кандидоза у новорожденных. **Ключевые слова:** вульвовагинальный кандидоз, кандидоз новорожденных, Кетодин.

Множество исследований последних лет посвящено изучению вульвовагинального кандидоза. Детально изучен патогенез и клинические особенности заболевания. Описана морфология и особенности жизнедеятельности возбудителя. Известно огромное видовое разнообразие рода *Candida* и определена роль его представителей в структуре заболеваемости. Особое внимание исследователей уделено поиску эффективных способов лечения вульвовагинального кандидоза. Фармакологическая промышленность сегодня обеспечивает практиков врачей достаточно эффективными средствами этиотропной терапии грибковых заболеваний. Однако большинство исследований касаются эффективности того или иного препарата непосредственно в процессе лечения и сразу после него.

Бесспорно, наискорейшее купирование симптоматики заболевания, элиминация возбудителя и восстановление трудоспособности являются одной из первостепенных задач практического врача. Тем не менее вопрос отдаленных последствий лечения представляет огромный научный и практический интерес. Особую актуальность приобретает изучение отдаленных последствий применения антимикотиков у беременных.

Именно эта категория женщин подвержена наибольшему риску заболевания вульвовагинальным кандидозом. Необходимо отметить, что кандидоз мочеполовых органов в 2–3 раза чаще встречается при беременности, чем у небеременных женщин. Кроме того, установлена прямая связь между сроком гестации и частотой возникновения вагинального кандидоза. Вагинальный кандидоз у беременных встречается в среднем в 30–40% случаев, а перед родами – до 44,4% [1].

Кандидоз у беременных часто приобретает постоянно рецидивирующий характер, что можно объяснить рядом физиологических особенностей. Как известно, в течение всего периода гестации в организме беременной поддерживается состояние иммуносупрессии. В то же время повышенное содержание гликогена в эпителиальных клетках слизистой

оболочки представляет собой благоприятную питательную среду для грибковой флоры. Таким образом, обилие питательного субстрата на фоне отсутствия адекватной иммунной защиты способствует активному росту и размножению дрожжеподобных микроорганизмов.

Назначая беременной препарат антимикотического действия, врач ставит перед собой цель не только купировать проявления заболевания, но и предотвратить рецидивы кандидоза во время беременности и в послеродовой период, а также не допустить тяжелых инфекционно-воспалительных осложнений. В литературе имеются указания на ассоциацию вульвовагинального кандидоза с угрозой прерывания беременности, преждевременным излитием околоплодных вод, преждевременными родами, хориоамнионитом, рождением детей с признаками внутриутробной инфекции, хронической гипоксией, малой массой тела. В послеродовой период грибы рода *Candida* могут стать причиной эндометрита и раневой инфекции родовых путей [5, 6]. Еще одной важной задачей является профилактика инфицирования плода и новорожденного в перинатальный период.

За последние 20 лет частота кандидоза у доношенных новорожденных возросла с 1,9 до 15,6% [1]. Установлено, что частота инфекционно-воспалительных заболеваний, обусловленных грибами рода *Candida*, составляет 15–30% в общей структуре инфекционно-воспалительных болезней новорожденных и детей первых месяцев жизни. Причем в 40–60% случаев кандидоз остается нераспознанным или поздно диагностированным заболеванием [4].

Самыми распространенными формами кандидоза у новорожденных являются кандидоз кожи, слизистой оболочки полости рта и кандидозный конъюнктивит. Встречаются случаи системного кандидоза с поражением органов пищеварительного тракта, дыхательной или мочеполовой системы, имеющих сообщение с внешней средой, например кандидозная пневмония и кандидозный энтерит. Возможна и генерализованная форма заболевания – висцеральный кандидоз с поражением внутренних органов (менингоэнцефалит, остеомиелит, кардит, нефрит, гепатит и др.) [3].

Кандидоз кожи – довольно частая проблема у новорожденных и детей раннего возраста. По данным некоторых авторов, среди новорожденных, выписавшихся из родильного дома на 4–5-е сутки и в дальнейшем находившихся в домашних условиях до 28-го дня жизни, грибковое поражение кожи отмечается у 23%. У детей, переведенных из родильного дома в стационар по поводу как инфекционной, так и неинфекционной патологии, кандидоз кожи отмечается еще чаще – в 33% случаев. Кандидоз кожи проявляется двумя клиническими вариантами: кандидозом складок кожи и поражением гладкой кожи, но часто имеется сочетание этих двух форм. Первый выявляется примерно у 40% пациентов и характеризуется отслойкой эпидермиса с образованием влажных эро-

живных участков темно-красного цвета с матовой или блестящей поверхностью, преимущественно в паховых, подмышечных и реже – в шейных складках. Второй вариант поражения кожи – кандидозный дерматит – отмечается примерно в 60% случаев и локализуется в паховой области, на коже ягодич и других участках, включая поверхность живота, спины, конечностей, лица. Кандидозный пеленочный дерматит развивается обычно у детей, которые являются носителями грибов *Candida* в кишечнике. Развитию заболевания способствуют теплая влажная кожа, а непроницаемая для воздуха пеленка или подгузник создают оптимальную среду для роста грибов [2].

К типичным проявлениям кандидозного стоматита относятся отечность и выраженная гиперемия слизистой оболочки полости рта, ее легкая ранимость, появление легко снимающихся белых блестящих творожистых налетов и афт. Кандидоз языка – глоссит – характеризуется образованием на языке белого налета, который может быстро приобретать желтовато-коричневый цвет. В результате атрофии сосочков языка появляются продольные и поперечные борозды. Для кандидозного гингивита характерны гиперемия, отечность и белые творожистые налеты на слизистой оболочке десен. Нередко на деснах образуются множественные язвы с неровным дном, покрытые налетом серого цвета. Кандидоз внешней слизистой оболочки губ – хейлит – отличается покраснением, отеком и шелушением красной каймы губ. Иногда возникают болезненные кровоточащие трещины, белые пленки или кровянистые корки с эрозиями. При этом сосание затруднено и болезненно, снижен аппетит, что препятствует полноценному питанию ребенка и, следовательно, его гармоничному росту и развитию [3].

Новорожденные могут инфицироваться грибами рода *Candida* двумя путями: внутриутробно (33%) и постнатально (67%). Внутриутробное инфицирование реализуется как интранатальный (29%), так и антенатальный (4%) периоды. Интранатальному пути инфицирования отводят главенствующую роль. При этом плод контаминируется, проходя по родовым путям роженицы, страдающей вагинальным кандидозом или являющейся кандидоносителем. Источником инфекции могут стать и объекты окружающей среды, на которых *Candida albicans* способны сохраняться до 10–15 сут. На коже матерей и медицинского персонала их жизнеспособность продолжается от 15 мин до 2 ч. Примечательно, что при интранатальном инфицировании клиническая картина проявляется на 3–5-й день жизни, а постнатальное инфицирование обычно реализуется после 6–10-го дня жизни [2, 3].

Таким образом, именно материнский организм является главным источником грибковой инфекции в первые дни жизни новорожденного, что еще раз доказывает необходимость тщательного контроля состояния микрофлоры влагалища беременной и при необходимости – адекватной этиотропной терапии.

При этом выбранный препарат должен быть безопасным для плода. Использование местных антимикотических средств минимизирует возможное влияние на плод. Положительный опыт применения препарата Кетодин-свечи производства компании Сперко Украина в качестве местной терапии вульвовагинального кандидоза у беременных побудил нас продолжить исследование и проанализировать отдаленные последствия описанного лечения.

Целью этой работы явилось изучение безопасности применения Кетодина у беременных, его эффективности в предотвращении рецидивов кандидоза во время беременности и в послеродовой период, а также в профилактике интра- и антенатального инфицирования плода.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 48 женщин в возрасте от 21 года до 39 лет (в среднем – 25,6 года). Все женщины страдали вульвовагинальным кандидозом во время беременности и прошли курс лечения препаратом Кетодин-свечи. Длительность курса зависела от характера течения заболевания. При первичном эпизоде лечение проводилось на протяжении 5 дней. Больные с рецидивирующим течением вульвовагинального кандидоза получали Кетодин 10 дней. Диагноз заболевания и эффективность лечения были подтверждены клинически и лабораторно. На момент лечения срок гестации составлял от 14 до 36 нед.

Срок наблюдения за женщинами составил от 7 до 8 мес. Наблюдение за здоровьем и развитием детей велось от рождения до возраста 2–6 мес.

Были проанализированы наличие осложнений течения беременности, количество и причины госпитализаций во время беременности, срок родов, пути родоразрешения, наличие осложнений в родах и в послеродовой период. Особое внимание было уделено рецидивам вульвовагинального кандидоза во время беременности и после родов. Здоровье и развитие детей оценивали на основании следующих показателей: масса и длина тела при рождении, оценка по шкале Апгар, характер вскармливания, динамика набора массы и роста, перенесенные за период наблюдения заболевания, в том числе кандидоз различной локализации и сроки его проявления.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Рецидив вульвовагинального кандидоза во время беременности был зафиксирован у 4 женщин (10,4%) в сроке гестации 32–37 нед. Отметим, что все случаи рецидивов наблюдались у беременных, длительно страдавших рецидивирующей формой заболевания. Важно, что срок ремиссии у 3 из 4 женщин составил больше 2 мес (12–18 нед). Беременным была назначена комплексная терапия, включающая ежедневную санацию влагалища и вагинальные суппозитории Кетодин в течение 10 дней, что дало положительный эффект.

В ходе планового ультразвукового исследования в сроки 32–36 нед патологии развития плодов обнаружено не было. Нарушений со стороны фетоплацентарного комплекса не наблюдалось. Допплерография патологии маточно-плацентарного кровотока также не выявила.

Отеки беременных наблюдались у 7 женщин (14,58%). Лечение отеков проводилось амбулаторно.

У всех женщин роды произошли в срок 38–41 нед. Через естественные родовые пути родили 39 женщин (81,25%). Во время родов разрывы шейки матки первой степени были диагностированы у 6 рожениц (12,5%), второй степени – у 2 (4,2%). Кесарево сечение было произведено 9 женщинам (18,75%). Показаниями для кесарева сечения в 12,5% случаев (6 женщин) явился анатомически узкий таз, в 4,2% – клинически узкий таз (2 случая) и в 4,2% (2 случая) – миопия высокой степени. Осложнений операции кесарева сечения не наблюдалось.

Послеродовой период у всех, принимавших участие в исследовании, протекал без осложнений. Одна из пациенток обратилась за медицинской помощью через 3 нед после родов с жалобами на зуд и чувство жжения в области вульвы. В ходе объективного исследования были обнаружены творожистые выделения и гиперемия слизистой оболочки вульвы и влагалища. В обоих случаях был констатирован рецидив вульвовагинального кандидоза. После 10-дневного курса комплексной терапии элиминация возбудителя получила лабораторное подтверждение.

Таблица 1

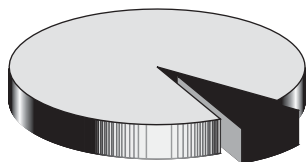
Характер микрофлоры влагалища в исследуемой группе через 1–2 мес после родов

Характер микрофлоры влагалища	Количество женщин	%
Палочковая	29	60,4
Смешанная	19	56,6
Кокковая	0	0

Таблица 2

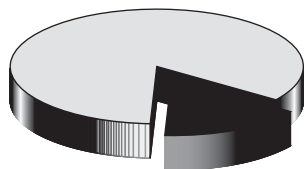
Частота рецидивов вульвовагинального кандидоза

Частота рецидивов	Количество женщин	%
Всего во время беременности	4	8,3
После ремиссии меньше 2 мес	1	2,1
После ремиссии больше 2 мес	3	6,25
В послеродовой период	1	2,1
Всего за время наблюдения	5	10,4



■ Кандидный стоматит

Рис. 1. Частота кандидоза у детей в исследуемой группе



■ Кандидоз

Рис. 2. Частота кандидоза у новорожденных в популяции

В контрольных анализах влагалищных выделений, произведенных через 1–2 мес после родов, у 29 женщин (60,4%) преобладала палочковая флора. У остальных 19 (56,6%) наблюдалась смешанная флора (табл. 1). Из них у 2 (4,2%) определено бессимптомное кандидоносительство.

Таким образом, общая частота рецидивов вульвовагинального кандидоза после местной терапии препаратом Кетодин-свечи во время беременности и в послеродовой период за время наблюдения составила 10,4% (5 случаев) – табл. 2.

Все дети родились здоровыми с оценкой по шкале Апгар от 7 до 9 баллов (в среднем – 8,2 балла). Масса тела при рождении варьировала от 2870 до 3850 г (в среднем – 3360 г). Средняя длина тела составила 50,83 см (от 49 до 53 см). На грудном вскармливании пребывает 32 ребенка (66,7%), на смешанном – 6 детей (12,5%) и на искусственном – 10 детей (20,8%). Переход на смешанное и искусственное вскармливание был осуществлен в возрасте 2–4 мес.

Проявления кандидоза были зафиксированы у 4 детей (8,3%) в возрасте 2–3 мес. Таким образом, частота заболе-

ваемости кандидозом в исследуемой группе была ниже известного общепопуляционного показателя (15,9%) – рис. 1, 2. Основными симптомами заболевания были гиперемия слизистой оболочки ротовой полости, белые налеты на внутренней поверхности щек, языке или деснах, беспокойство, затруднение при сосании. Диагноз кандидозного стоматита был подтвержден педиатром. Учитывая позднее проявление заболевания, можно сделать вывод о бытовом пути инфицирования детей и исключить интра- и антенатальную передачу возбудителя. Однако нельзя не отметить, что проявления кандидоза наблюдались именно у тех детей, чьи матери во время беременности страдали рецидивирующей формой кандидоза.

На момент суммирования полученных данных возраст детей составил 2–7 мес. За это время острые респираторно-вирусные заболевания перенесли 12 детей (25%) в возрасте 5–7 мес. Других заболеваний в исследуемой группе не отмечено.

Показатели физического и психомоторного развития у всех детей соответствовали средневозрастным нормам.

ВЫВОДЫ

Длительное наблюдение за женщинами, прошедшими во время беременности курс местной этиотропной терапии вульвовагинального кандидоза препаратом Кетодин-свечи (Сперко Украина), а также за их детьми позволило сделать следующие выводы.

1. Применение Кетодина для лечения вульвовагинального кандидоза у беременных позволяет в большинстве случаев (89,6%) предотвратить рецидивы заболевания на протяжении всей беременности и в послеродовой период.
2. Своевременное купирование первичного эпизода кандидного вульвовагинита значительно повышает эффективность лечения.
3. Использование препарата Кетодин-свечи позволяет добиться стойкой длительной ремиссии при рецидивирующих формах вульвовагинального кандидоза.
4. Элиминация грибковой флоры у беременных с кандидозным вульвовагинитом является эффективной профилактикой интра- и антенатального инфицирования плода и позволяет предотвратить кандидоз у новорожденных в первые дни жизни.
5. Применение препарата Кетодин-свечи не ассоциируется с какими-либо осложнениями течения беременности и родов.
6. Данный препарат не оказывает влияния на рост и развитие плода, что можно объяснить исключительно местным действием и отсутствием всасывания действующего вещества в системный кровоток.
7. Кетодин является эффективным и безопасным антимикотическим средством и может быть рекомендован для лечения вульвовагинального кандидоза у беременных.

Віддалені результати застосування препарату Кетодин-свічки в якості етіотропної терапії вульвовагінального кандидозу у вагітних
В.А. Товстановська, Н.В. Алексеєнко, В.Н. Воробей-Виховська

У статті викладені результати продовження дослідження ефективності і безпечності препарату Кетодин-свічки (Сперко Україна) в якості місцевої етіотропної терапії вульвовагінального кандидозу у вагітних. Проаналізований характер перебігу вагітності і пологів у жінок, що пройшли курс антимікотичного лікування. Викладені дані про тривалість ремісії і частоту рецидивів кандидозного вульвовагініту під час вагітності і в післяпологовий період. Наведені результати спостереження за ростом і розвитком новонароджених. Обговорюється роль адекватної терапії

вульвовагінального кандидозу у вагітних у профілактиці кандидозу у новонароджених.

Ключові слова: вульвовагінальний андидоз, кандидоз новонароджених, Кетодин.

Late results of medication Ketodin-ovules use as a causal treatment of vulvovaginal candidiasis in pregnant V.A. Tovstansov'ska, N.V. Alekseenko, V.N. Vorobey-Vykhovska

The article deals with the results of the continuation of research, having a matter to distinguish the effectiveness and security of the medicine Ketodin-candle (Sperco Ukraine) as a local ethiotropical therapy of the vulvovaginal candidosis in the pregnant women. The dates about the duration of the remission and the offer of the recurents of the vulvovaginal candidosis during the pregnancy and afterpregnant period are presented. The results of the observation after the growth and development of the newborns are described. The role of the adequate treatment of vulvovaginal candidosis during the pregnancy in the prophylactic of candidosis in newborns is discussed.

Key words: vulvovaginal candidosis, candidosis in newborns, Ketodin.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тютюнник В.Л., Орджоникидзе Н.В. Вагинальный кандидоз и беременность // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т. 17, № 25.
2. Буслаева Г.Н. Клиническая картина и лечение кандидоза кожи у новорожденных и детей раннего возраста // Клиническая дерматология и венерология. – 2008. – № 3.

3. Мазанкова Л.Н., Турина И.Е., Шальнева А.П. Кандидозный стоматит у новорожденных: новые подходы к лечению // Consilium medicum // Педиатрия. – 2004. – Т. 6, № 1.
4. <http://www.rusmedserver.ru/>
5. Занько С.Н. Вагинальный кандидоз // Охрана материнства и детства. – 2006. – № 1 (7).

6. Товстановская В.А., Воробей-Виховская В.Н. Системная терапия хронического вульвовагинального кандидоза // Здоровье женщины. – 2010.
7. Товстановская В.А., Воробей-Виховская В.Н. Аспекты этиотропной терапии хронического вульвовагинального кандидоза <http://medexpert.org.ua>. Здоровье женщины.
8. Прилепская В.Н., Анкирская А.С., Байрамова Г.Р., Муравьева В.В. Вагинальный кандидоз. – М., 1997. – 40 с.
9. Mardh P.A. The vaginal ecosystem. // Amer. J. Obstet. Gynecol. – 1991. – Vol. 165, № 4, Pt. 2. – P. 1163–1168.
10. Астахов В.М., Шаганов П.Ф., Алиева Г.М. Оптимизация лечения хронического рецидивирующего кандидозного вульвовагинита у женщин репродуктивного возраста // Здоровье женщины <http://medexpert.org.ua>
11. Іванюта Л.І., Баранецька І.О. Вагінальний кандидоз: оптимальні схеми застосування місцевих антимікотиків // Репродуктивне здоров'я жінки. – 2007. – № 4 (33). – С. 166–168.

12. Рожковская Н.Н. Генитальный кандидоз у женщин репродуктивного возраста: старые и новые аспекты проблемы // Здоровье женщины. – 2004. – № 4 (20). – С. 49–51.
13. Яковлева З.Б., Резниченко Н.А. Терапия кандидных вульвовагинитов // Здоровье женщины. – 2005. – № 4 (24). – С. 69–72.
14. Тихонова О.В., Наймушина Н.В. Хронический кандидоз генитальный у женщин репродуктивного возраста // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 4. – С. 58–59.
15. Урогенитальный кандидоз / Кунгуров Н.В., Герасимова Н.М., Вишневская И.Ф. и др.: Учеб.-метод. рекомендации. – Екатеринбург, 2002. – 18 с.
16. Вагинальный кандидоз: этиология, эпидемиология, патогенез / Сергеев А.Ю., Иванов О.Л., Караулов А.В. и др. // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2000. – № 2. – С. 99–107.
17. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Кандидоз: природа инфекции, механизмы агрессии и защиты, диагностика и лечение. – М.: Триада-Х, 2000. – С. 440.

КЕТОДІН

супозиторії вагінальні
кетоконазол 400 мг

Ketodin



**Обґрунтований
підхід до лікування
вагінального кандидозу**



РП МОЗ України № UA\5825\01\01 від 22.01.07
www.sperko.com.ua

Зв'язок між відчуттям власної цінності та ієрархією цінностей і формуванням харчових звичок

О.М. Марциняк-Дорош

Кафедра психології МАУП, м. Київ

У статті наведено результати досліджень у жінок з надмірною масою тіла й ожирінням та в жінок з надмірною масою тіла, хворих на цукровий діабет. Результати вказують на те, що концентрація на фізичних цінностях призводить до формування власної цінності через зовнішній вигляд, а це впливає на харчові звички. Висновки з цих досліджень можна застосувати в психотерапії та на курсах для схуднення жінок.

Ключові слова: відчуття цінності, ієрархія цінностей, харчові звички, самооцінка, образ Я.

Було проведено аналіз взаємозв'язку між почуттям власної цінності, ієрархією цінностей та харчовими звичками. Як відомо, на здоров'я жінки значною мірою впливають харчові звички, які, у свою чергу, залежать від того, у що жінка вірить, а саме – її життєві цінності. Життєві цінності впливають на стратегію нашої поведінки, але переконаність до тих чи інших цінностей вже залежить від того, якої про себе думки людина. У дослідженні взяли участь жінки з нормальною масою тіла (контрольна група), з надмірною масою тіла та хворі на цукровий діабет (експериментальні групи), усього 238 пацієнток. Як свідчить епідеміологія ожиріння, 20–30% популяції мали надмірну масу тіла та ожиріння на початку минулого століття, на сьогоднішній день їх кількість становить 60% [1–3].

Почуття власної цінності є частиною образу Я та є результатом власних досягнень у житті людини. Високий рівень відчуття власної цінності є потрібним у повному та самодостатньому розвитку індивідуальності людини [15, 11, 18]. Відчуття власної вартості можна теж розуміти як ставлення до себе, власних досягнень та омріяних ідеалів. Розрізняють два виміри відчуття власної цінності: прийняття (акцептація) свого Я та неприйняття свого Я [10].

Людина, будуючи відчуття власної цінності, спілкується щодня з іншими людьми, отримуючи інформацію про ставлення до неї. Іноді зовнішня інформація суперечить нашим внутрішнім відчуттям про себе, тому, якщо швидко це не в'яснити для себе, раціональним поясненням може стати болісне відчуття та неприйняття себе як особистості. Суперечність може проявлятися у двох випадках: коли людина має занадто мало інформації про себе або коли та інформація є фальшивою (виникає в результаті надмірно опікувального або критичного виховання). Отже, особа, маючи суперечності у власному Я, буде себе теж вести неадекватно в оточенні [7, 14].

На щоденне існування людини впливають життєві цінності, тобто функції психіки, які скеровують людину в напрямку здоров'я. Для К. Попельського життєві цінності полягають у прагненні, мотивації, спрямованості до розвитку людини в багатовимірному плані. Цінності розуміються в категоріях позиції «бути кимось», а не «мати щось». Бо друга позиція дає можливість тільки знімати напруження щоденного життя, але не дає можливості розвивати свої здібності. Отже, людина, відкриваючи щоразу вищі цінності,

отримує можливість будувати власну особистість, а тому і власну екзистенцію [18].

Важливим проявом відчуття власної цінності та рівня розвитку життєвих цінностей на щодень є стиль життя та спосіб споживання їжі. У роботі нас цікавили харчові звички жінок з надмірною масою тіла та як на це впливає відчуття власної цінності та життєві цінності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні використано три методики, а саме: опитувальник почуття власної цінності (ОПВЦ), анкета «Мої харчові звички» та шкала «Вибору цінностей».

ОПВЦ створено автором статті. Методика включає 50 тверджень, які об'єднані в 5 окремих шкал: фізично-біологічна, психологічно-емоційна, суспільно-комунікаційна, ноетично-екзистенційна та культурно-традиційна.

Опитувальник досліджує власну самооцінку, суб'єктивне відчуття власної привабливості, інтелігентності, переконань про себе та оточуюче середовище, а також суб'єктивну оцінку сприйняття власної особи близьким оточенням. Далі описано інтерпретацію кожної шкали.

Шкала «Фізично-біологічна» – репрезентує інформацію про відчуття власної цінності у сфері тілесності та зовнішнього вигляду. У цьому вимірі авторка намагалася показати самооцінку у сфері суб'єктивної оцінки власних ніг, маси тіла, зросту, обличчя, шкіри, волосся, тіла та бюста. Це важливе питання з огляду на те, що деякі жінки витрачають надто багато часу на цю частину своєї цінності, забуваючи про свою цінність індивідуальну.

Шкала «Психологічно-емоційна» – охоплює інформацію про відчуття власної цінності в контексті персональних здібностей, а саме: індивідуальна привабливість, власна творчість, відчуття здорового глузду, життєвий досвід, відповідальність за свої вчинки та рішення, потребу незалежності. Це важливий аспект для кожної жінки.

Шкала «Соціально-комунікаційна» – досліджує інформацію про почуття власної цінності у сфері соціальних відносин, родини, друзів, роботи. Від того, як жінка оцінює свої відносини із сім'єю, друзями, співпрацівниками, залежить прагнення конкурувати та задоволення своїм соціальним життям, а з цього складається невід'ємна частина образу Я.

Шкала «Ноетично-екзистенційна» – охоплює інформацію про відчуття власної цінності у сфері досвіду ноетичних цінностей, а також про відчуття сенсу життя, спрямованість на цінності екзистенційного значення, довіри до своїх рішень та життєвих амбіцій, про реалізацію вищих цінностей.

Шкала «Культурно-традиційна» – охоплює інформацію про вплив культурних умов на бачення власної цінності. Загальновідомо, що стереотипи та культурні принципи кожної країни міцно прищеплені індивідуальній людині, тому так сильно впливають на її переконання про себе та оточення. Ця сфера показує, як культура та традиції впливають на роз-

виток індивідуальності, а саме – ставлення до реклами, культурні стереотипи, які прищеплює нам телебачення, вплив близьких нам людей, уміння спілкуватися з іншими людьми, культурними традиціями у сфері харчування.

На кожну шкалу припадає 10 тверджень. Досліджувані жінки оцінюють твердження за шкалою від 1 до 5 балів, де 1 – ніколи, 2 – рідко, 3 – часом, 4 – часто, 5 – дуже часто.

Другою методикою є шкала вибору цінностей Казимира Попельського (учня та співавтора концепції логотеорії Віктора Франкля), яка була побудована на основі «концепції багатовимірної реалізації людини» [5, 18]. Шкалу створено в 1985 р. Вона складається з 21 цінності у трьох вимірах, а саме: фізичний, психічний та ноетичний.

У процесі дослідження жінки виконують подвійну дію: спочатку дописують асоціації до всіх цінностей, а потім обирають з-поміж 21 цінності 7 найбільш важливих – від найважливішої до найменш важливої. В інструкції не зазначено, що це цінності є метою уникнення сугестії щодо цих термінів [18].

Третьою методикою є анкета «Мої харчові звички» Ніни Огінської-Булік, яка служить для дослідження харчових звичок, а докладніше – навичок харчування в дорослих а також дорослої молоді. Ця методика досліджує схильності до набирання маси тіла і стиль харчових звичок, а також такі сфери: Звичка переїдати, Емоційне переїдання, Дієтичні рестрикції, Загальний показник харчових звичок. Досліджувані особи відзначають в анкеті відповіді на твердження «Так», «Ні». Методика має 30 питань, по 10 запитань для кожного чинника. За діагностичні відповіді отримується 1 бал [13–15].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Гіпотеза вказувала на те, що існує зв'язок між відчуттям власної цінності, ієрархією цінностей та харчовими звичками. Емоційне напруження, стреси, невдалі дієти, низький рівень самоконтролю призводять до «заїдання» помилкової інтерпретації труднощів, які виникають у щоденному житті. Джерелом емоційного напруження можуть бути конфлікти, як зовнішні, так і внутрішні. Переживання негативних емоцій призводить до зниження напруження за допомогою калорійної, іноді солодкої їжі [8, 15, 16].

Помилкова та нестабільна ієрархія цінностей, а особливо концентрація на фізичних цінностях, призводить до неможливості розвитку цінностей вищого рангу, які спрямовують людину до чогось вищого та досконалого [9, 18]. А жінки з надмірною масою тіла й ожирінням та жінки з ожирінням, хворі на цукровий діабет, більше переймаються труднощами минулого та щоденного життя (на це впливає велика маса тіла), тому не можуть піднятися на вищий щабель розвитку цінностей.

У цих дослідженнях гіпотеза не справдилась у всіх групах. Гіпотеза підтвердилась тільки у групі жінок з ожирінням, хворих на цукровий діабет. Дані результати вказують, що ці жінки дуже концентруються на переживанні чогось піднесеного, прагнуть екзистенційного розвитку та реалізації важливих життєвих цінностей. Тільки без розуміння сенсу цих цінностей емоційна напруга не зникає, тому внутрішню тривогу вони «заїдають» їжею, багатою на вуглеводи.

Відсутність статистично істотних результатів в інших групах вказує на те, що саме відчуття власної цінності недостатньо впливає на харчові звички. Це можна пояснити тим, що відчуття власної цінності є одним з проявів образу Я, тому є недостатнім мотиваційним чинником. Важливо, щоб усі аспекти образу Я були монолітні та позитивні, щоб мати вплив на формування харчових звичок. Отже, для схуднення не вистачить просто позитивно про себе думати, важливо теж знати, для чого це потрібно, усвідомлювати самооцінку

свого тіла, інтелектуальні здібності, соціальні відносини, світогляд, культуру, тоді все це буде впливати триваліший час на людину у прагненні вдосконалити свою фігуру. Відчуття власної цінності може бути дуже важливим у формуванні правильного образу Я, що корисно б відзначалось на формуванні здорових харчових звичок.

У сфері вибраних цінностей результати є статистично вірогідні тільки в групі жінок з надмірною масою тіла, хворих на цукровий діабет. Дані вказують на високий рівень ангажування в реалізацію ноетичних цінностей, а також надмірне переживання таких позицій, як гідність та кохання, що спричиняє емоційне проїдання.

Результати анкети «Мої харчові звички» вказують на те, що надмірна кількість жирової тканини виникає з неправильних харчових звичок, а саме: звичка переїдати, емоційне переїдання та дієтичні рестрикції. Це проявляється в тому, що жінки з надмірною масою тіла та ожирінням, а також жінки, огрядні, хворі на цукровий діабет, напередмірно використовують дієтичні рестрикції та голодування, що в ефекті призводить до синдрому рикощету, або ефекту йо-йо, тобто при зниженні кількості їжі знижується обмін речовин, тому після голодування велика кількість їжі ще краще засвоюється в організмі, відкладаючись на запас у жирових відкладеннях.

Найчастіше емоційне переїдання проявляється в жінок з надмірною масою тіла та ожирінням, а дієтичні рестрикції більше проявляються в жінок огрядних, хворих на цукровий діабет. Хоча при співставленні цих двох груп харчові звички є кориснішими у групі жінок, хворих на цукровий діабет, що свідчить про те, що надмір жирової тканини у жінок з надмірною масою тіла та ожирінням повністю виникає з неправильних харчових звичок, а саме – переїдання напередмірно з дієтами, а також пасивного стилю життя.

ВИСНОВКИ

Отже, як випливає з представлених результатів дослідження, відчуття власної цінності не впливає на формування харчових звичок, а це означає, що для схуднення варто брати до уваги цілісний образ Я жінки, а не тільки її суб'єктивну думку про себе. Також жінки з надмірною масою тіла, хворі на цукровий діабет, більше переймаються прагненням до вищого рангу цінностей, але не вміють пояснити, для чого існують ноетичні цінності, тому напруження знімають емоційним переїданням. Тобто вони знають, що до вищих цінностей варто прагнути, але не знають, для чого ці цінності потрібні, а отже, не здатні задуматись над сенсом свого існування, хоча самі по собі є цілеспрямованими індивідуальностями.

Дані результати дослідження корисно буде використовувати в лікуванні надмірної маси тіла та ожиріння, а також у хворих на цукровий діабет. Використання у психотерапії набутих знань про вищі життєві цінності допоможе як і самому психотерапевтові, так і його пацієнтові зрозуміти істоту хвороби та набрати дистанції до щоденних проблем. Дистанція до емоційних переживань допомагає чітко бачити проблему без стереотипних спотворень та дозволяє знайти раціональне рішення в досить короткий термін [6].

Профілактика контрольної групи фізично здорових та струнких жінок допоможе запобігти небажаному ризику розвитку надмірної маси тіла, дотримуватися правильних харчових звичок [5, 8, 13–15]. Корисне харчування, здоровий спосіб життя є дуже залежними від формування високих цінностей. Ноетичні цінності допомагають утримувати внутрішню рівновагу, бути відкритим на нове, що зменшує правдоподібність травматичних переживань, бо ж страждання облагороджують людину. Облагодження відбувається через формування дистанції до своїх переживань, а отже, до-

помагають контролювати емоції. Розсудлива жінка зможе потурбуватись не тільки про своє здоров'я, але й про здоров'я сім'ї.

Связь между ощущением собственной ценности и иерархией ценностей и пищевыми привычками
О.М. Марцыняк-Дорош

В статье приведены результаты исследований у женщин с чрезмерной массой тела и ожирением и у женщин с чрезмерной массой тела, больных сахарным диабетом. Результаты указывают на то, что концентрация на физических ценностях приводит к формированию собственной ценности через внешний вид, а это влияет на пищевые привычки. Выводы из этих исследований можно применить в психотерапии и курсах похудения для женщин.

Ключевые слова: ощущение собственной ценности, иерархия ценностей, пищевые привычки, самооценка, образ Я.

Connection is between feeling of own cost and hierarchy of values and food habits
O.M. Martsyniak-Dorosh

In this article the results of researches are worked out for women with excessive weight and obesity and for the women patients with a diabetes mellitus. Results prove that concentration on physical values results in forming of self-esteem based on external appearance. This influences food habits. Conclusions from these researches can be applied in psychotherapy and courses of weight-control for women.

Key words: feeling of self-esteem, hierarchy of values, food habits, self-appraisal, character of Self.

ЛІТЕРАТУРА

1. Благосклонная Й.В., Шляхто Е.Б., Бабинко А.Й. Эндокринология. Учебник для медицинских вузов. – СПб.: СпецЛит, 2004. – 368 с.
2. Боднар П.М. Эндокринология. – К.: Здоров'я, 2003. – 380 с.

3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение. Этиология, патогенез, клинические аспекты. – М.: Медицинское Информационное Агентство, 2004. – 412 с.
4. Adler A. Sens zycia. – Warszawa: Panstwowe Wydawnictwo Naukowe, 1986. – 350 с.
5. Apfeldorfer G. Anoreksja, Bulimia, Otylonyz. – Katowice: Wydawnictwo Ksiaznica, 1999. – 260 с.
6. Beck J.S. Terapia poznawcza. Podstawy i zagadnienia szczegoiowe. – Krakow: Wydawnictwo UJ, 2005. – 280 с.
7. Brzezinska A. Spoieczna psychologia rozwoju. – Warszawa: Wydawnictwo Naukowe Scholar, 2000. – 570 с.
8. Czyzewska K. Patofizjologiczne podstawy wybranych chorob. Czesc III. Otylosc. Materiaiy dydaktyczne. – Poznan: Akademia Medyczna Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, 2000. – 290 с.
9. Frankl V.E. Man's search for meaning. – Washington: Square Press Washington, 1996. – 480 с.
10. Kozielski J. Koncepcje psychologiczne czowieka. – Warszawa: PIW, 1986. – 280 с.
11. Laguna M. Budowac obraz siebie. Badania nad obrazem studentow ksztalconych metodami aktywizujacyimi. – Lublin: Вид-во «RW KUL», 1996. – 256 с.
12. Oginska-Bulik N. Jesli zamierzysz schudnac. Programy oddzialywan psychologicznych wspomagajacych redukcje nadwagi. – Lodz: Wydawnictwo Wyzszej Szkoły Humanistyczno-Ekonomicznej w Lodzi, 1999. – 340 с.
13. Oginska-Bulik N. Psychologia nadmiernego jedzenia. Przyczyny, konsekwencje, sposoby zamiany. – Lodz: Wydawnictwo Uniwersytetu Lodzkiego, 2004. – 340 с.
14. Oginska-Bulik N., Chanduszkowska Salska J. Psychologiczna charakterystyka kobiet z nadwaga i otyloscia // Acta Universitatis Lodzianensis, Folia Psychologiczna, 2000. – № 4. – С. 35-44.
15. Niebrzydowski L. Psychologia wychowawcza. Samoswiadomosc, aktywnosc, stosunki interpersonalne. – Warszawa: PWN, 1989. – 310 с.
16. Polivy J., Herman C.P. The falsehope syndrome: Unfulfilled expectations of self-change // Current Directions in Psychological Science, 2000. – Nr 9 (4). – С. 128-131.
17. Popielski K. Noetyczny wymiar osobowosci. Psychologiczna analiza poczucia sensu zycia. – Lublin: RW KUL, 1994. – 620 с.
18. Roznowska A. Rola poczucia wlasnej wartosci w zyciu czowieka // Edukacja. – 2004. № 1. – С. 11-20.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

БОЛЬШОЕ КОЛИЧЕСТВО РОДИНОК ДЕЛАЕТ ЧЕЛОВЕКА МОЛОЖЕ

Британские ученые выяснили, что число родинок на теле человека могут свидетельствовать о процессах старения организма. Ученые из Лондонского Королевского колледжа провели исследования, в которых участие принимали 900 пар близнецов.

Генетиками было подсчитано количество родинок и установлена в их клетках длина те-

ломеров. На теле взрослого человека бывает от 30 до 100 родинок.

Исследователями было обнаружено, что у участников имеющих менее 25 родинок, значительно короче теломеры, чем у тех, у которых более сотни родинок, то есть клетки участников на шесть-семь лет "моложе".

Ранее считалось, что из-за большого числа родинок на

теле повышался риск возникновения меланомы, кожи. Однако, ученые выяснили, длина теломеров значительно меньше у людей с небольшим количеством родинок.

Следовательно, у кого больше родинок, те являются значительно моложе. Для многих подобное открытие стало неожиданным.

www.newsland.ru

Пути снижения акушерских кровотечений при преждевременной отслойке и предлежании плаценты

Ю.П. Вдовиченко, Н.П. Гончарук, С.Ю. Вдовиченко

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что комбинированное использование препаратов карбетоцина и терлипрессина при абдоминальном родоразрешении женщин с преждевременной отслойкой и предлежанием плаценты позволяет существенно снизить операционную кровопотерю (более чем на 110 мл), уменьшить более чем вдвое частоту повторного использования утеротонических средств и наружного массажа матки, полностью предупредить органокалечащие операции (акушерская гистерэктомия), а также улучшить инволюцию матки после абдоминального родоразрешения. Полученные результаты позволяют рекомендовать предлагаемую методику для практического здравоохранения.

Ключевые слова: акушерские кровотечения, преждевременная отслойка плаценты, предлежание плаценты.

Акушерские кровотечения являются одной из основных причин материнской смертности в Украине, при этом в структуре всех потерь они составляют около 20% и такая тенденция сохраняется на протяжении последнего десятилетия [4].

Среди различных причин акушерских кровотечений до 80% приходится на нарушения сократительной способности матки после родоразрешения, т.е. на гипо- и атонические кровотечения [1, 2, 5–7]. Суммарная частота маточных кровотечений сохраняется достаточно высокой и составляет до 5% от общего числа родов, причем в настоящее время преобладают случаи гипотонии матки с компенсированной кровопотерей на начальном этапе с последующим переходом в атонию с декомпенсацией в виде тяжелых тромбогеморрагических осложнений [3, 5].

Несмотря на то что многие научные коллективы работают над решением этой сложной проблемы, частота гипо- и атонических кровотечений и их осложнений остается достаточно высокой, что в ряде случаев приводит к материнским потерям. В данном аспекте возникает необходимость проведения дальнейших научных изысканий, включая поиск более эффективных лекарственных препаратов утеротонического действия, которые позволили бы в ряде случаев заменить общеизвестные окситоцин и простагландины. В этом аспекте наше внимание привлекает препарат карбетоцин (пабал) – агонист окситоцина, который является синтетическим октапептидом длительного действия с клиническими и фармакологическими свойствами, превосходящими естественный окситоцин. Механизм действия этого препарата заключается в ритмическом сокращении миометрии, увеличении частоты этих сокращений и повышении тонуса матки (по утеротоническому действию в 8–10 раз сильнее окситоцина) на достаточно длительное время – до 3 ч [8, 9].

Кроме того, мы посчитали целесообразным для повышения эффективности карбетоцина одновременное использование терлипрессина (N-триглицил-8-лизин-вазопресин).

Терлипрессин (реместин) – синтетический аналог вазопрессина, гормона задней доли гипофиза, который отличает-

ся от него замещением в 8-й позиции аргинином и лизином, а также присоединением цистеина. Фармакологическое действие терлипрессина заключается в кумуляции специфического действия веществ, образующихся в результате его ферментативного расщепления. Основными эффектами препарата являются вазоконстриктивный и антигеморрагический. Кроме влияния на гладкие мышцы сосудов, он стимулирует и гладкие мышцы матки.

Целью настоящего научного исследования было повышение эффективности профилактики акушерских кровотечений у женщин с преждевременной отслойкой и предлежанием плаценты на основе комбинированного использования современных лекарственных препаратов – карбетоцина и терлипрессина.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено клиничко-лабораторное обследование 20 пациенток с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты (I группа) и 20 – с предлежанием плаценты (II группа), которые были родоразрешены путем операции кесарева сечения в связи с данной акушерской патологией. При этом в каждой группе были выделены по две подгруппы в зависимости от предлагаемой профилактической методики: подгруппы IA и IIА – по 10 пациенток, получавших с целью профилактики акушерских кровотечений окситоцин (10 ЕД); подгруппы IB и IIБ – по 10 пациенток, получавших карбетоцин (100 мкг) и терлипрессин (0,2 мг). Методики введения препаратов были одинаковыми в обеих подгруппах – внутривенное введение сразу после отделения плаценты и выделения последа.

Из основных критериев эффективности предлагаемой методики изучали необходимость дополнительного внутривенного введения утеротонических средств и массажа матки в ранний послеоперационный период. Также сравнивали безопасность и эффективность каждой методики в плане поддержания нормального тонуса матки, снижения частоты и тяжести послеродового кровотечения.

Объем кровопотери во время операции кесарева сечения определяли по общепринятым методикам с использованием клинических и дополнительных методов исследования. На 3-и сутки проводили обязательное ультразвуковое исследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что средний возраст пациенток обеих групп достоверно не отличался и составлял $29,6 \pm 2,1$ года; в контрольной – $30,5 \pm 1,4$ года. Первородящими были 30% женщин с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты и 50% – с предлежанием плаценты.

Средний гестационный возраст составил в I группе $36,2 \pm 1,6$ нед, во II – $37,1 \pm 1,1$ нед.

Как было отмечено, основными показаниями к операции кесарева сечения были в I группе преждевременная отслой-

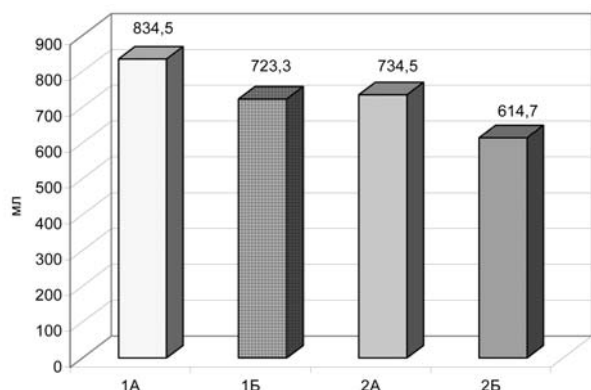


Рис. 1. Объем кровопотери (мл)

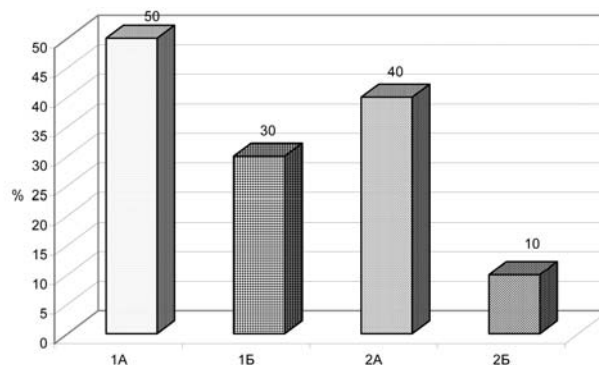


Рис. 2. Частота повторного использования утеротоников и наружного массажа матки (%)

ка нормально расположенной плаценты при отсутствии условий для срочного родоразрешения, а во II группе – полное или частичное (не менее S внутреннего зева) предлежание плаценты.

Из клинических аспектов эффективности использования предлагаемой методики мы рассматривали 3 основных: объем кровопотери, необходимость повторного использования утеротонических средств и наружного массажа матки, а также частоту перевязки магистральных сосудов и вынужденной гистерэктомии.

Данные рис. 1 свидетельствуют, что у пациенток с использованием предлагаемых препаратов кровопотеря при преждевременной отслойке плаценты снизилась в среднем на 110 мл, а при предлежании – на 120 мл, что является достаточно позитивным моментом и подтверждает эффективность данной методики.

При анализе необходимости повторного использования утеротоников и наружного массажа матки (рис. 2) нами установлено, что суммарно при использовании окситоцина этот показатель составил 45%, а при применении предлагаемой методики – 20%, т.е. снижение более чем в 2 раза, что также подтверждает высокую эффективность сочетанного применения карбетоцина и терлипессина.

Особого внимания заслуживают данные о частоте перевязки магистральных сосудов и вынужденной гистерэктомии (рис. 3).

При этом в подгруппе IA было 2 случая перевязки магистральных сосудов и 1 вынужденной гистерэктомии; в подгруппе IIA – по одному случаю перевязки магистральных сосудов и вынужденной гистерэктомии. Использование предлагаемой методики сочетанного применения карбетоцина и терлипессина позволило снизить в 3 раза частоту перевязки магистральных сосудов (1 случай в подгруппе IB) и полностью избежать акушерской гистерэктомии. Эти данные являются достоверным подтверждением преимуществ предлагаемой методики.

На заключительном этапе нами проведена оценка показателей инволюции матки на 3-и сутки после кесарева сечения (таблица). При этом следует констатировать до-

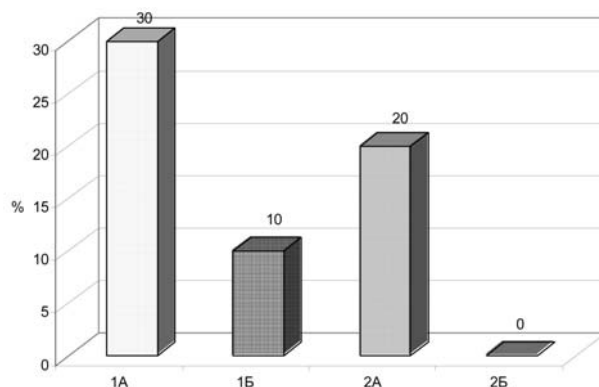


Рис. 3. Частота перевязки магистральных сосудов и вынужденной гистерэктомии (%)

стоверное снижение всех изучаемых параметров, включая и объем матки после операции кесарева сечения ($p < 0,05$).

ВЫВОДЫ

Как показали результаты проведенных исследований, комбинированное использование препаратов карбетоцина и терлипессина при абдоминальном родоразрешении женщин с преждевременной отслойкой и предлежанием плаценты позволяет существенно снизить операционную кровопотерю (более чем на 110 мл), уменьшить более чем вдвое частоту повторного использования утеротонических средств и наружного массажа матки, полностью предупредить органокалечащие операции (акушерская гистерэктомия), а также улучшить инволюцию матки после абдоминального родоразрешения. Полученные результаты позволяют рекомендовать предлагаемую методику у женщин группы высокого риска – с преждевременной отслойкой и предлежанием плаценты при их абдоминальном родоразрешении.

Таблица 1

Показатели инволюции матки на 3-и сутки после кесарева сечения

Подгруппы исследования	Биометрические показатели			
	Длина (см)	Ширина (см)	Передне-задний размер (см)	Объем (см ³)
Подгруппы IA и IIA (n=18)	12,52±0,13	11,27±0,15	9,53±0,19	672,62±23,18
Подгруппы IB и IIB (n=20)	11,15±0,11	10,21±0,13	8,33±0,17	549,19±23,35
p относительно подгрупп А	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05

Decrease ways obstetrical bleedings at premature tearing and placenta prelying.

J.P. Vdovychenko, N.P. Goncharuk, S.J. Vdovychenko

Results of the spent researches testify, that combined use of preparations carbetocine and terlipresine at abdominal delivery women with premature tearing and placenta prelying allows to lower essentially operational hemorrhagia (more than on 110 ml), to reduce frequency of a reuse uterotonical means and external massage of a uterus, to warn operations (obstetrical hysterectomy), and also to seize involution of uterus after abdominal delivery. The received results allow to recommend an offered technique for practical public health services.

Key words: *obstetrical bleedings, premature tearing of placenta, placenta prelying.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э.К. Акушерство: Учебник для мед. вузов. – 5-е изд., доп. – СПб.: СпецЛит, 2005. – 527 с.
 2. Акушерство: Підручник для лікарів-інтернів / В.С. Артамонов, М.Г. Богдашкін, Б.М. Венцовський

[та ін.]. – Харків: Основа, 2000. – 606 с.
 3. Барковский Д. Е. Послеродовое гипотоническое кровотечение: рекомендации ВОЗ по оказанию медицинской помощи // Патология. – 2005. – № 3. – С. 8–11.
 4. Камінський В.В., Голяновський О.В. Масивні акушерські кровотечі: диференційований підхід до хірургічного гемостазу // Здоровье женщины. – 2009. – № 3 – С. 27–30.
 5. Пути снижения материнской смертности, обусловленной акушерскими кровотечениями / В.И. Кулаков, В.Н. Серов, А.М. Абубакирова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2001. – № 1. – С. 3–5.
 6. Bakshi S. Indications for and outcomes of emergency peripartum hysterectomy. A five-year review / S. Bakshi, B.A. Meyer // J. Reprod. Med. – 2000. – Vol. 45, N 9. – P. 733–737.
 7. Chew S. Caesarean and postpartum hysterectomy / S. Chew, A. Biswas // Singapore Med. J. – 1998. – Vol. 39, N 1. – P. 9–13.
 8. Hunter D.J., Shulz P., Wassenaar W. Effects of carbetocin, a long acting oxytocin analog on the postpartum uterus // Clin. Pharm. Therapy. – 1992. – V. 52. – P. 60–67.
 9. Su L.L., Chong I.S., Samuel M. Oxytocin agonists for preventing postpartum hemorrhage // Cochrane Database of Systematic Reviews, 2007. – Issue 3.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ЖЕНЩИНА С ПЕРЕСАЖЕННЫМ ОТ СЕСТРЫ ЯИЧНИКОМ РОДИЛА РЕБЕНКА

Впервые в мире женщина, страдавшая хромосомным заболеванием, родила здорового ребёнка благодаря пересадке яичника от сестры-близнеца.

Новорождённую девочку назвали Викторией; она появилась на свет в Париже (Франция) 8 марта. В отличие от матери и тётки, ребёнок не болен синдромом Тёрнера. Этот недуг сопровождается характерными аномалиями физического развития, низкорослостью и половым инфантилизмом.

Синдром Тёрнера поражает одну из 2 500 девочек. Чёткой связи между возникновением этого недуга и возрастом или какими-либо заболеваниями родителей не выявлено. Нарушение формирования половых желёз при синдроме Тёрнера обусловлено отсутствием или структурными дефектами одной половой хромосомы (X-

хромосомы). У эмбриона первичные половые клетки закладываются почти в нормальном количестве, но во второй половине беременности происходит их быстрая инволюция (обратное развитие), и к моменту рождения ребёнка количество фолликулов в яичнике по сравнению с нормой резко уменьшено или они полностью отсутствуют. Это приводит к выраженной недостаточности женских половых гормонов, половому недоразвитию, у большинства больных - к первичной аменорее (отсутствию менструаций) и бесплодию.

39-летняя Карин Тириот на протяжении пятнадцати лет безуспешно пыталась зачать ребёнка. Женщина прибегала в том числе к экстракорпоральному оплодотворению, однако всё было зря.

В августе 2009 года бельгийский гинеколог Жак Донне

провёл первую в мире операцию по пересадке яичника от одной сестры к другой в паре близнецов Тириот с синдромом Тёрнера. Кстати, впоследствии г-н Донне успешно осуществил аналогичную трансплантацию между сёстрами, не являвшимися близнецами.

Несмотря на то что сестра героини заметки имеет то же хромосомное заболевание, она фертильна и до операции родила двоих детей. Через несколько месяцев после пересадки её яичника Карин у последней установился регулярный репродуктивный цикл, и она смогла нормально забеременеть. Итогом работы врачей стало появление на свет совершенно здоровой Виктории.

Подготовлено по материалам Франс Пресс.

Современные подходы к коррекции нарушений функции почек у беременных женщин

М.А. Репина, Е.Г. Крапивина, В.А. Колчина, О.А. Стамбулова

Медицинская академия последипломного образования МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Журнал акушерства и женских болезней. 2004. Т. LIII. № 2. С. 48-53.

В состав фитопрепарата Канефрон® Н входят компоненты, которые обеспечивают спазмолитическое, сосудорасширяющее, диуретическое, противовоспалительное и антибактериальное действие. Исследована эффективность Канефрона Н у 132 беременных женщин, 52 из которых имели сопутствующую инфекцию мочевыделительной системы, а 80 – гестоз и/или хронические паренхиматозные повреждения почек (хронический гломерулонефрит, интерстициальный нефрит), в 8 случаях осложненные ХПН. Получены следующие суммарные эффекты от лечения Канефроном Н: улучшение периферического (в том числе почечного) кровообращения (по тестам коагулограмм), усиление диуреза, противовоспалительное и антибактериальное действие (в том числе и в отношении вагинальной флоры). Препарат безопасен для матери и плода, о чем свидетельствуют исходы беременности и родов у женщин, получивших лечение Канефроном Н. Эффективность лечения зависит от его продолжительности (не менее 3–4 мес). Возможно сочетание Канефрона Н с антибактериальными, спазмолитическими средствами и с антигипертензивными препаратами.

Беременность оказывает существенное влияние на функциональное состояние почек: повышаются почечный кровоток и клубочковая фильтрация, увеличивается реабсорбция воды в почечных канальцах, что способствует ее накоплению в организме и снижению осмоляльности плазмы. Под влиянием гормонов (прогестерон) и механических факторов (рост беременной матки) происходит расширение чашечно-лоханочной системы и мочеточников со снижением их тонуса, тонуса мочевого пузыря, что проявляется увеличением остаточного объема и стазом мочи с повышением риска развития острого воспалительного заболевания мочевыделительной системы.

Существенно осложняют течение беременности предшествующие (фоновые) заболевания почек, которые облегчают развитие гестоза, маточно-плацентарной недостаточности и других осложнений.

В ряде случаев нарушение функции почек во время беременности не связано с их фоновым заболеванием, а имеет вторичный характер, т.е. зависит от возникшего осложнения (гестоз).

К сожалению, не всегда можно определить первопричину нарушения функции почек (гестоз или предшествующее заболевание). Проблема усугубляется тем, что многие женщины не ориентированы в своем соматическом статусе, располагают очень скудными данными анамнеза, а большая часть методов диагностики, применяемая в нефрологии, не может быть использована во время беременности.

Частота заболеваний мочевыделительной системы у беременных достаточно высока. По данным женских консультаций Санкт-Петербурга, они встречались у каждой третьей-четвертой женщины в период 1991–2000 гг. и у каждой пятой – в более поздние годы, конкурируя с болезнями системы кровообращения и особенно – с анемией, которая, как известно, является почти непременным спутником почечной патологии (табл. 1). В акушерских стационарах частота регистрации заболеваний мочевыделительной системы, как и других заболеваний, оказалась значительно меньше, что отчасти связано с разной длительностью наблюдения (в течение всей беременности или кратковременно), характером обследования, более полного и динамичного в женских консультациях, а также с гипердиагностикой, боязнью пропустить осложнение в женской консультации. Тем не менее, по отчетам стационаров заболевания мочевыделительной системы оказываются частой патологией, т.к. встречаются у каждой 10-й рожающей женщины.

К этому можно добавить, что у 25% женщин, погибших от гестоза, при патологоанатомическом исследовании выявлены фоновые заболевания почек: хронический пиелонефрит, хронический гломерулонефрит, опущение почек с пиелоктазией, аномалии развития почек, нефролитиаз и др. [5]. Вероятность почечной патологии повышается у женщин старше 30 лет.

Тяжелый гестоз в свою очередь приводит к повреждению нефронов: выявляют увеличение размеров клубочков, зернистую дистрофию, пролиферацию клеток эндотелия со склеиванием петель, утолщение базальной мембраны, фибриноидное набухание капсулы. Значительно повреждаются канальцы: зернистая мелкокапельная, иногда

Таблица 1

Экстрагенитальные заболевания у беременных женщин по данным женских консультаций и акушерских стационаров Санкт-Петербурга*

Заболевания:	Годы							
	1991-1995		1996-2000		2001		2002	
	ЖК	Р/д	ЖК	Р/д	ЖК	Р/д	ЖК	Р/д
Системы кровообращения	15,4	7,9	17,5	10,3	18,5	9,3	20,0	9,2
Мочевыделительной системы	24,6	8,6	30,5	11,0	18,9	10,3	17,6	11,6
Анемия	25,1	8,4	34,3	13,9	35,4	15,8	35,1	16,2
Венозные осложнения	3,0	0,9	4,6	1,2	5,6	1,9	6,3	2,7
Дисфункция щитовидной железы	2,9	0,9	6,4	2,2	7,7	2,9	7,6	2,5
Сахарный диабет	0,3	0,2	0,3	0,3	0,3	0,4	0,3	0,3

Примечание: * – процент от числа состоявших на учете по беременности и родивших.

пылевидная дистрофия извитых канальцев с некрозом и десквамацией эпителия и др. Наблюдаются выраженные нарушения микрокровотока: неравномерное, застойное полнокровие, малокровие капилляров, чередование участков расширения петель капилляров со спавшимися участками, наличие в сосудах лизированных эритроцитов и микротромбов.

Безусловно, значимым фактором в развитии почечной патологии у женщин является урогенитальная инфекция, о частоте которой в репродуктивном возрасте хорошо известно. Именно инфекция инициирует острое и хроническое повреждение канальцевого аппарата почек. В то же время хронический пиелонефрит не всегда является результатом персистирующей инфекции, в ряде случаев он развивается как следствие обструктивных причин (мочекаменная болезнь, стриктура, пузырно-лоханочный рефлюкс). Менее 50 % женщин с хроническим пиелонефритом имеют анамнез, свидетельствующий в пользу инфекции как причины заболевания.

Реже у беременных женщин встречается хронический гломерулонефрит, обычно в форме отечно-нефротического или изолированного мочевого синдрома. Он очень неблагоприятно влияет на течение беременности: характерны высокая степень протеинурии с ранних сроков, раннее развитие гипертензии, тяжелая преэклампсия, задержка развития плода, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

Беременность увеличивает нагрузку на функцию почек, что может оказаться чрезмерным в случаях их повреждения. Поэтому вопрос о способах поддержки функционального состояния почек, профилактике почечной недостаточности и рецидивов инфекционно-воспалительного процесса у беременных женщин чрезвычайно актуален. Препараты, используемые для этих целей, или имеют ограниченное применение во время беременности, или исключены (антибактериальные средства, диуретики и др.).

Очевидно, что идеальный препарат, необходимый для улучшения функции почек во время беременности, должен совмещать в себе несколько эффектов: усиливать почечный кровоток и клубочковую фильтрацию, положительно влиять на уродинамику, обеспечивать противовоспалительное действие, стимулировать регенеративные процессы в почечном эпителии. Он должен хорошо переноситься, не оказывать побочного действия на мать и плод, что часто свойственно лекарствам, полученным на основе химического синтеза.

С нашей точки зрения, таким препаратом является Канефрон® Н* (компания «Бионорика», Германия), который составлен из растительных компонентов: экстрактов золототысячника, любистока и розмарина. Входящие в них эфирные масла, флавоноиды, горечи, флалиды и фенолкарбоновые кислоты оказывают диуретическое, спазмолитическое, сосудорасширяющее, противовоспалительное и антибактериальное действие.

Первые экспериментальные исследования, проведенные на крысах [13], показали, что применение Канефрона Н одновременно с индуктором повреждения почек оказывало выраженный защитный эффект: изменения в канальцах и клубочках либо отсутствовали, либо были минимальными. Применение Канефрона Н позже, чем индуктора повреждения почек, способствовало меньшему разрушению нефронов по сравнению с контролем, наблюдалась активная пролиферация фибробластов, что авторы оценивали как процесс репарации.

Экспериментальные и последующие клинические наблюдения позволили заключить, что Канефрон® Н улучшает состояние эпителия канальцев и клубочков, способен предотвратить или уменьшить повреждение почек, вызванное лекарствами или токсинами, оказывает антибактериальный эффект, положительно влияет на метаболические процессы в целом и хорошо переносится.

Препарат быстро нашел применение в нефрологической практике, и в последующие годы были получены новые сведения относительно влияния отдельных его компонентов на почечные структуры: эфирные масла, сапонины, смолы обеспечивают спазмолитический эффект, гликозиды обладают дезинфицирующей способностью, стимулируют восстановление почечного эпителия, горечи, флалиды, фенолкарбоновые кислоты способствуют дилатации капилляров, что является одним из факторов усиления диуреза.

Было установлено, что диуретический эффект Канефрона Н влияет на его антимикробные свойства, т.к. усиление оттока мочи препятствует адгезии уропатогенных бактерий к эпителию мочевыделительной системы. Кроме того, прием Канефрона Н повышает рН мочи, что препятствует жизнедеятельности микроорганизмов. Все отмеченные эффекты накапливаются постепенно, оказывают хорошее лечебное действие при нетяжелых и средней тяжести заболеваниях почек при условии длительного приема Канефрона Н (Damm E., 1975).

В серии клинических наблюдений были отработаны схемы лечения по 3 мес и более с такими же интервалами по 6 таблеток в сутки. В процессе наблюдений были определены и другие эффекты Канефрона Н: снижение степени протеинурии у больных хроническим гломерулонефритом, интерстициальным нефритом, снижение уровня мочевины и креатинина у больных с хронической почечной недостаточностью (ХПН), снижение уровня глюкозы в сыворотке крови без риска развития гипогликемии [10]. В последующие годы были получены хорошие результаты лечения инфекционно-воспалительных заболеваний мочевыделительной системы: Канефрон® Н повышал чувствительность микроорганизмов к антибактериальным препаратам в большинстве случаев резистентных инфекций, был достаточно эффективным как самостоятельный препарат при воспалительных процессах средней тяжести и действенной поддержкой в комплексном лечении тяжелых инфекций – при назначении его в интервалах между введением антибиотиков и других синтетических антибактериальных средств [8, 9, 11]. Последние авторы применили Канефрон® Н 19 беременным и родильницам с воспалительными заболеваниями мочевыделительной системы и получили более быстрый эффект (уже на первой неделе приема) по сравнению с таковым у мужчин, также страдавших воспалением системы мочевого выделения: быстро устранялись дизурические расстройства, боль, уменьшалась степень бактериурии без побочных эффектов от длительного приема и нежелательного взаимодействия с другими лекарствами.

К. Schleicher, В. Schleicher [12] также показали, что длительное (более 12–16 нед) лечение Канефроном Н обострений хронических воспалительных заболеваний почек, рефлюксов и развившегося на их фоне гестоза позволило фактически у половины пациенток отказаться от использования антибиотиков, способствовало значительному снижению протеинурии и обеспечило хорошие исходы для матери и плода.

Включение в группу пациентов беременных женщин способствовало проведению новой серии экспериментальных исследований на крысах и крольчихах, которым в период органогенеза их плодов давали Канефрон® Н в восхо-

* Отличается от предыдущего препарата Канефрон® отсутствием в нем плодов шиповника.

дящих дозах, причем максимальная в 100 раз превышала такую у людей. Ни один из вариантов доз не оказал влияния на животных и их потомство [14].

Серия публикаций, посвященных Канефрону Н, появилась в отечественных изданиях после регистрации препарата в России. Отмечена эффективность Канефрона Н как компонента комплексной терапии, так и монопрепарата при различных заболеваниях почек, в том числе – осложненных ХПН, установлено более быстрое отхождение конкрементов после операции литотрипсии, подтверждены другие, ранее выявленные эффекты: увеличение диуреза, снижение степени лейкоцитурии (уже после двух недель лечения), отсутствие побочного воздействия на организм [1, 4, 7].

При назначении Канефрона Н беременным женщинам и детям также отмечено его влияние на увеличение диуреза, снижение массы тела, устранение дизурических и других нарушений, а также эффективность в плане реабилитации функции почек при заболеваниях в детском возрасте [2, 3, 6].

Канефрон® Н используется нами в акушерской практике с 2000 г., и в настоящее время мы располагаем результатами клинических наблюдений 370 беременных женщин, 132 из которых были детально обследованы и внесены в специальный протокол в процессе лечения.

При формировании групп наблюдения исходили из следующих соображений: по возможности отдельно проследить антибактериальную, противовоспалительную эффективность Канефрона Н у беременных женщин; определить эффективность препарата как фактора защиты у беременных с хроническими заболеваниями почек (хронический гломерулонефрит, тубулоинтерстициальное повреждение почек) и остро развившимся процессом вследствие гестоза.

С этой целью все беременные были разделены на две группы.

1. Пациентки с сопутствующей инфекцией мочевыделительной системы (бессимптомная бактериурия, хронический, в том числе рецидивирующий, пиелонефрит), сочетание инфекции мочевыделительной системы с вульвовагинитом, цервицитом, носительством сексуально-трансмиссивных инфекций (52 пациентки).

2. Пациентки с хроническим паренхиматозным повреждением почек (хронический гломерулонефрит, тубулоинтерстициальный нефрит) и признаками ХПН (у 8 из них), а также пациентки с нетяжелыми формами гестоза (80 женщин).

У 58 беременных отмечены другие соматические заболевания, преимущественно сердечно-сосудистой системы. У 83 из 132 женщин беременность была индуцирована с помощью вспомогательных репродуктивных технологий: ЭКО, ЭКО+ИКСИ, ЭКО+ИКСИ+ГЕСА.

Препарат назначали в каплях (по 50 капель 3 раза в сутки) или таблетках (по 2 таблетки 3 раза в сутки), по показаниям сочетали с гипотензивными средствами, короткими курсами другой антибактериальной терапии (преимущественно при сопутствующих сексуально-трансмиссивных инфекциях).

В группе с инфекционно-воспалительными заболеваниями мочевыделительной системы у 17 пациенток была бессимптомная бактериурия, в остальных случаях отмечали хронический пиелонефрит, в том числе – в сочетании с нефролитиазом, аномалиями развития и положения почек у 6 женщин. Клиническая картина пиелонефрита была неопределенной: анамнез (острые эпизоды цистита и пиелонефрита, диагноз рефлюкса в детстве), у трети анемический синдром как вне, так и во время беременности (Hb 74-

90-103-110 г/л, снижение цветного показателя), у части пациенток – разной частоты обострения пиелонефрита, данные УЗИ почек (расширение и деформация чашечно-лоханочной системы). Протеинурия не была постоянной и мало выраженной, в мочевом осадке – клетки почечного эпителия, единичные зернистые, гиалиновые цилиндры (не постоянно), при обострениях – лейкоцитурия. У 48 пациенток выявлена бактериурия. В посевах мочи *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter serrata*, *Escherichia coli*, *Enterococcus* и др. при КОЕ 10^4 /л – 10^5 /л.

У 36 пациенток отмечены сопутствующие воспалительные процессы в нижнем отделе гениталий, в анамнезе или во время беременности – хламидиоз, микоплазмоз, трихомониаз, а также дисбиозы (бактериальный вагиноз, кандидоз).

Наиболее характерным признаком включения канальцевого аппарата в патологический процесс была гипостенурия, которая носила постоянный характер. Концентрация креатинина и мочевины в сыворотке крови была нормальной.

Лечение Канефроном Н у пациенток этой группы начинали после обследования и установления диагноза инфекции мочевыделительной системы. Продолжительность приема составляла 6–12 нед, а по показаниям – до срока родов непрерывно или с одним-двумя 2–3-недельными интервалами. Переносимость препарата во всех случаях была хорошей.

Через 3–4 нед от начала лечения достоверно исчезали признаки инфекции: прекращалась лейкоцитурия, бактериурия, нормализовалась микроскопическая картина мочевого осадка в целом, приближалась к норме или становилась нормальной проба Нечипоренко: исходное число лейкоцитов составляло $1,25-7,5 \times 10^6$ /л, эритроцитов $0,25-2,5 \times 10^6$ /л, через 3–4 нед соответственно $0,25-2,5 \times 10^6$ /л и $0-0,25 \times 10^6$ /л. Ни у одной беременной не наблюдалось обострения хронического пиелонефрита или острого пиелонефрита в процессе беременности.

Одновременно отмечено, что длительный прием Канефрона Н благоприятно влиял на клиническое течение сопутствующего вульвовагинита: повышалась степень чистоты, снижалось число лейкоцитов во влажных мазках.

Во второй группе пациенток преимущественным основанием для назначения Канефрона Н был гестоз с достаточно ранним началом. Беременные отмечали никтурию, снижение суточного объема мочи. После 20 нед появлялись патологические прибавки массы тела, отеки, затем артериальная гипертензия (135/90 мм рт.ст. и выше). Относительная плотность мочи была в пределах 1003–1015, протеинурия разной степени, как правило, отмечалась в более поздние сроки беременности. Трактовка протеинурии у беременных женщин всегда достаточно сложна, так как и при нормальном морфофункциональном состоянии почек в сутки теряется 50–100 мг белка, возможно, несколько больше. Высокие степени протеинурии связаны с повреждением клубочков. У 5 пациенток этой группы протеинурия 500 мг и более в сутки отмечена с ранних сроков беременности. Она сочеталась в разных вариантах с появлением в мочевом осадке измененных эритроцитов, клеток почечного эпителия, с пастозностью, одутловатостью лица или появлением отеков, анемическим синдромом, что заставляло заподозрить фоновую патологию почек (гломерулонефрит, интерстициальный нефрит). У этих и у трех других пациенток с гестозом отмечено повышение концентрации креатинина в сыворотке крови в пределах 100–217 мкмоль/л, что свидетельствовало о недостаточности функции почек.

Известно, что гломерулонефрит, поликистоз почек, гипертоническая болезнь, диабет приводят к развитию ХПН. На ранних стадиях ХПН уменьшение объема действующих нефронов способствует структурной и функциональной гипертрофии сохранных элементов, что обеспечивает фактически нормальную почечную ультрафильтрацию. Однако беременность может нарушить эту хрупкую адаптацию, что проявится ухудшением функции почек и/или клинической картиной преэклампсии. Первым симптомом надвигающихся осложнений являются жалобы беременных на никтuriю. Дальнейшее снижение функциональных резервов почек или вторая стадия ХПН сопровождается ухудшением клубочковой фильтрации, ухудшением концентрационно-выделительной функции, повышением уровня креатинина и мочевины в сыворотке крови.

Уровень креатинина в сыворотке крови у здоровых беременных женщин (0,49–0,60 мкмоль/л) ниже, чем у здоровых небеременных лиц (0,70–0,94 мкмоль/л).

Повышение уровня креатинина свидетельствует о снижении функциональных резервов почек.

Уровень креатинина в сыворотке крови:

Легкая ХПН	100-120 мкмоль/л
Умеренная ХПН	120-175 мкмоль/л
Тяжелая ХПН	более 175 мкмоль/л

В отличие от креатинина мочевина является интегративным показателем функции двух органов – почек и печени. Ее синтез – это результат инактивирования очень токсичного для клеток аммиака, освобождающегося в процессе деградации аминокислот. Так как весь цикл образования мочевины происходит исключительно в печени, любое серьезное ее повреждение приводит к снижению биосинтеза, что необходимо учитывать при оценке показателя у беременных женщин. В представленных наблюдениях уровень мочевины в сыворотке крови исходно находился в пределах нормальных значений (не более 5 ммоль/л).

Назначение Канефрона Н у беременных с гестозом и заболеваниями почек, осложненными ХПН, способствовало снижению концентрации креатинина до 47–90 мкмоль/л фактически во всех случаях. Это снижение регистрировали к концу 3–4-й недели приема препарата. На концентрацию мочевины прием Канефрона Н не влиял. Достаточно быстро снижалась суточная потеря белка (протеинурия соответственно 30 – 1630 и 30 – 660 мг/сут до и через 2–3 нед лечения).

Клиническая эффективность Канефрона Н выражалась в постепенном, очень мягком увеличении диуреза, уменьшении отеков, устранении патологических прибавок массы тела. Улучшалось общее состояние пациенток.

Для гестоза характерны изменения в системе гемостаза – гиперагрегация тромбоцитов, гиперкоагуляция, образование микротромбов и формирование хронической формы ДВС-синдрома. Одновременно снижается фибринолитическая активность. Эти изменения, наряду с вазоспазмом, способствуют затруднению периферического кровотока, что неблагоприятно отражается на морфологии и функции жизненно важных органов, включая почки. Изучая определенные параметры системы гемостаза и особенно степень активации тромбоцитов, можно получить представление о состоянии микрокровотока.

У беременных с гестозом определяли агрегацию тромбоцитов, индуцированную ристомицином, коллагеном и аденозиндифосфатом (АДФ): она была немного выше нормы, свидетельствуя об активации с формированием тромбоцитарных агрегатов на уровне микроциркуляторного русла. К 3–4-й неделям приема Канефрона Н агрегационная активность тромбоцитов заметно снижалась (табл. 2). Одновременно наблюдалась тенденция к снижению концентрации фибриногена, повышению фибринолитической активности, что косвенно указывало на облегчение условий микрокровотока.

Назначение Канефрона Н в целях лечения инфекций мочевыделительной системы и профилактики обострений инфекционно-воспалительного процесса, а также в целях защиты функции почек у беременных с гестозом с фоновой патологией почек, сопровождающейся ХПН, способствовало благоприятным исходам беременности и родов.

Беременность закончилась срочными родами у 116 женщин, преждевременными – у 16. Операцией кесарева сечения родоразрешены 83 пациентки, в остальных случаях произошли роды через естественные родовые пути. Высокий процент оперативного родоразрешения был связан с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, длительным бесплодием и индукцией беременности с помощью вспомогательных репродуктивных технологий у большинства пациенток, включенных в настоящее исследование.

Родилось 154 живых ребенка, один плод погиб антенатально. Масса плодов колебалась от 1900 г (роды тройней) до 4300 г. Оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах после рождения 5/6 баллов была у одного новорожденного, 6/7 баллов – у двух, 7/8 баллов – у 31 и 8/9 баллов у всех остальных детей. Отклонений в течении раннего неонатального периода, а также в течении послеродового периода у родильниц не отмечено.

Таким образом, суммарные эффекты Канефрона Н (улучшение периферического, преимущественно почечного кровотока с усилением клубочковой фильтрации, положительное влияние на уродинамику, антибактериальные и противовоспалительные свойства, стимуляция вос-

Таблица 2

Динамика некоторых параметров гемостаза у беременных женщин на фоне приема Канефрона Н

Параметры	Норма	До лечения		Канефрон® Н, 3-4 нед лечения	
		М	Отклонения	М	Отклонения
Тромбоциты, x10 ⁹ /л	250-400	216	65-250	257	170-290
Агрегация тромбоцитов с:					
АДФ, %	< 120	159	123-211	136	111-171
ристомицином, %	< 120	170	131-254	142	118-177
коллагеном, %	< 120	154	111-200	131	105-176
Фибриноген, г/л	3-4	4,6	3,8-5,5	4,2	3,3-5,0
Фибринолитическая активность, %	10-13	1,4	0,9-3,1	2,8	1,0-4,3

становительных процессов в почечном эпителии) в сочетании с высокой степенью безопасности для матери и плода позволяют рекомендовать его применение у беременных с хроническими и острыми инфекциями мочевыделительной системы, хроническим гломерулонефритом, тубулоинтерстициальными и другими хроническими повреждениями почек, а также у беременных с гестозом – от его начальных до среднетяжелых форм.

Эффективная профилактика и лечение достигаются при длительном (не менее 3–4 мес) применении Канефрона Н, которое может быть безопасно продолжено вплоть до родоразрешения либо непрерывными курсами, либо по типу пульс-терапии с 2–3-недельными перерывами. Канефрон® Н хорошо сочетается с другими лекарственными средствами (антибиотики, спазмолитики, гипотензивные препараты, системная энзимотерапия).

ЛИТЕРАТУРА

1. Калинина С.Н., Александров В.П., Тиктинский О.Л., Кореньков Д.Г. Канефрон в лечении больных мочекаменной болезнью после оперативных вмешательств. Материалы научных трудов VII Международного конгресса урологов, Харьков, 1999, 213–214.
2. Орджоникидзе Н.В., Емельянова А.И., Елохина Т.Б., Пустошина О.А. Применение Канефрона в профилактике обострений пиелонефрита у беременных. Материалы IV Российского форума «Мать и дитя», М, 2002, 449–450.
3. Печерина Л.В., Мозговая Е.В. Оценка эффективности применения препарата Канефрон Н с целью лечения гестозов, сочетанных с почечной патологией. Журнал акушерства и женских болезней, 2000, том XLIX, вып. 1, 42–44.
4. Пытель Ю.А., Амосов А.В. Растительный препарат Канефрон в урологической практике. Лечащий врач, 1999, № 6, 38–39.
5. Репина М.А. Ошибки в акушерской практике, Медицина, М., 1988.
6. Симантовская Т.П., Соболев Н.М., Степанченко И.П. Опыт применения «Канефрона Н» в реабилитации детей с заболеваниями мочевыводящей системы. Материалы II Российского Конгресса «Современные методы диагностики и лечения в детской нефрологии и урологии», М, 2002, с. 129.
7. Шабалин Е.Л. Опыт применения препарата «Канефрон Н» в амбулаторной практике врача-уролога. Сибирский консилиум, 2002, т. 27, № 3, с. 69.
8. Barsom S. The treatment of renal diseases with Canephron in the urological practice. From: Z.Allg. Med., 1979, N 55, 997.
9. Berger M. The importance of Canephron in the Treatment of Chronic Urinary Tract Infections. Therapiewoche, 1977, N 27, 1739–1742.
10. Kopp H. The treatment of renal disorders with Canephron. Physikal. Medizin. Rehabil., 1975, V.16, N 4, 78–80.
11. Pessier G., Wagner W. The treatment of acute and chronic infections of the urinary tract with a phytopharmaceutical agent. Therapiewoche, 1979, N 29, 2406–2410.
12. Schleicher K., Schleicher B. Clinical experiences with Canephron in gynecology, particularly during pregnancy. Therapiewoche, 1977, N 27, 9411–9413.
13. Sterner W., Hellsler E., Popp H.O., Fischer H. Studies on the Effectiveness of Canephron in Renal Diseases – Pharmacological Investigations and Practical Experiences. Physikal. Medizin. Rehabil., 1973, N 14, 239–258.
14. Steiner W., Korn W. Teratogenicity Study on «Canephron Drageekerne» by Oral Application to Wistar Rats and Rabbits (unpublished), 1986.

phytoneering

Розкриваючи силу рослин

Канефрон® Н

Гармонія лікування

При запальних захворюваннях нирок та сечовивідних шляхів



- Необхідний комплекс дій для лікування циститів, пієлонефритів, сечокам'яної хвороби
- Препарат з Німеччини високої якості, що отриманий з екологічно чистої сировини
- Оптимальний за необхідності тривалого лікування та профілактики у пацієнтів будь-якого віку



Краплі для перорального застосування 100 мл UA/4708/01/01 від 03.07.2006; драже № 60 UA/4708/02/01 від 03.07.2006. Перед застосуванням уважно ознайомтесь з інструкцією. Зберігати в місцях, недоступних для дітей. Реклама лікарського засобу. Виробник: Біонорика (Німеччина)



BIONORICA®

The phytoneering company

ТОВ "БІОНОРИКА"

м. Київ, вул. Мініна, 9. Офісний поверх, окремий вхід.

тел.: (044) 521-86-00; факс: (044) 521-86-01

e-mail: office@bionorica.com.ua

Особливості системи гемостазу у вагітних з ревматичними вадами серця

Т.В. Авраменко, С.Є. Савченко, Ю.Й. Геревич

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

У статті проведено аналіз даних досліджень системи гемостазу у вагітних з ревматичними вадами серця. Встановлено, що наявність і прогресування ревматичних вад серця призводять до порушень у системі гемостазу, які, у свою чергу, впливають на збільшення частоти розвитку ускладнень вагітності та пологів.

Ключові слова: вагітність, ревматичні вади серця, система гемостазу.

Доведено, що за наявності захворювань серцево-судинної системи в 2,5–3 рази частіше, ніж у здорових жінок, спостерігаються різні ускладнення вагітності і пологів – пізній гестоз, загроза переривання вагітності, несвоєчасний вилів навколоплодових вод, гіпоксія плода, стрімкі і швидкі пологи, підвищена крововтрата, анемія, післяпологові гнійно-запальні захворювання [1–3]. У 64% жінок під час вагітності погіршується перебіг основного захворювання: спостерігаються активація ревматичного процесу, наростання хронічної серцевої недостатності або розвиток гострої лівошлуночної недостатності (набряк легень), тромбоемболічні ускладнення, порушення серцевого ритму [4, 5]. Частота та тяжкість акушерських і кардіологічних ускладнень залежить від характеру захворювання (нозологічної форми), стадії серцевої недостатності і її функціонального класу [1–5].

Останніми роками простежується чітка тенденція до значного підвищення частоти серцево-судинних захворювань у вагітних [2–5]. Серед них особливе місце посідають ревматичні вади серця, які ще й досі є однією з головних причин материнської та перинатальної смертності, тяжких ускладнень вагітності й пологів, порушення розвитку плода і стану новонародженого [5].

В останні роки встановлено, що у вагітних з вадами серця гемодинамічні розлади сприяють венозному застою, функціональній недостатності ендотелію, порушенню реологічних властивостей крові, розвитку гіпоксії, виникненню хронічного ДВЗ крові [6–9]. З метою уточнення ролі зміни компонентів системи гемостазу в розвитку перинатальних ускладнень у вагітних і породілей з ревматичними вадами серця проводилось вивчення основних ланок системи гемостазу.

Мета роботи – провести дослідження системи гемостазу у вагітних з ревматичними вадами серця, визначити вплив можливих змін на розвиток ускладнень перебігу вагітності та пологів, післяпологового періоду.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 57 вагітних з ревматичними вадами серця, які були розподілені на 4 групи залежно від стадії серцевої недостатності (СН) та активності ревматичного процесу: I група – 11 жінок із СН 0 та неактивною фазою ревматичного процесу; II група – 18 жінок із СН I та неактивною фазою ревматичного процесу; III група – 18 жінок із СН I та I ступенем активності ревматичного процесу; IV група – 10 вагітних із СН ІА та I ступенем активності ревматичного процесу. Контрольна група – 30 здорових вагітних.

Для оцінки стану прокоагулянтної ланки системи гемостазу визначали (з урахуванням вимог уніфікації об-

робки крові, одержання плазми і приготування розчинів [10]) такі показники:

а) концентрацію фібриногену ваговим методом за Р.А. Рутберг [10];

б) тромбіновий час і тромбіновий час з протаміну сульфатом методом Marbet і Winterstein [11];

в) розчинні фібрин-мономерні комплекси (РФМК) – продукти паракоагуляції визначали двома методами:

1) етаноловим тестом за Н. Gopal із співавторами (1971) у модифікації В.Г. Лычева [12];

2) пробою на розчинний фібрин (фібриноген В) за Н. Cummine і R.N. Lyons (1948) [13];

г) протромбіновий індекс (ПТИ) за А. Quick (1935) [14];

г) максимальну активність згортання (МА) та індекс інактивації тромбопластину і тромбіну (ІІТ) автокоагуляційним тестом за методом В. Berkarda в модифікації Л.З. Баркагана [14].

Зміни в тромбоцитарній ланці досліджувалися за допомогою:

а) методу підрахунку кількості тромбоцитів у мазках крові [15];

б) визначення агрегаційної функції тромбоцитів з підрахуванням підсумовуючого індексу агрегації (ПІАТ) [14].

Стан фібринолітичної ланки гемостазу оцінювали за:

а) часом лізису еуглобулінового згустку (еуглобуліновий метод) [10];

б) часом ХІа-залежного лізису, який вивчали за методом А.Г. Архипова і Г.Ф. Еремина [16].

в) концентрацією продуктів деградації фібрину та фібриногену (ПДФ), що визначали за методом L. Nanninga [13].

Ланка інгібіторів згортання крові досліджувалась методом визначення активності антитромбіну ІІІ (АТ ІІІ) у плазмі крові за В.А. Белицер [17].

Статистична обробка результатів проведених досліджень проводилась за допомогою програми «STATISTICA. 5.0. for Windows». Усі цифрові дані оброблені методом варіаційної статистики [18, 19]. Визначалися середня арифметична (М), середнє квадратичне відхилення від середньої арифметичної (m). Для оцінки достовірності (р) різниці між групами показників використовувався t-критерій Стюдента [20]. У роботі прийнятий рівень вірогідності $p=0,05$. Щоб уникнути частого повторення слів «статистично вірогідно» середні результати при $p<0,05$ висловлювали в стверджувальній формі.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження проводились у ІІІ триместрі вагітності та на 5-ту добу після пологів.

Дані основних показників системи гемостазу вагітних залежно від стадії СН і активності ревматичного процесу наведені в табл. 1, 2.

За аналізом даних тромбоцитарної ланки системи гемостазу встановлено, що в обстежених жінок під час вагітності і до 5-ї доби післяпологового періоду в циркулюючій крові спостерігається зменшення кількості тром-

А К У Ш Е Р С Т В О

Таблиця 1

Показники системи гемостазу у вагітних з ревматичними вадами серця в III триместрі

Показник	Контрольна група (n=30)	Значення показників у групах вагітних залежно від стадії серцевої недостатності та активності ревматичного процесу			
		СН 0, неактивна фаза (I група), n=11	СН I, неактивна фаза (II група), n=18	СН I, активність I ст. (III група), n=18	СН IIА, активність I ст. (IV група), n=10
Тромбоцити, ×10/л	260,7±1,9	247±6,3	233,3±2,7	(224±2,2)*	(217±1,5)*
ПІАТ,%	36,05±0,99	33,64±0,71	31,05±0,64	(27,8±0,36)*^	(24,8±0,36)*
Тромбіновий час, с	16,1±0,2	16,7±0,2	17,7±0,3	(18,2±0,2)*	(19,6±0,2)*
ПТІ,%	100,3±1,2	102,9±0,6	(105±1)*	(106,2±0,7)*	(108,5±0,7)*
МАЗ,%	93,2±1,4	97,4±1,5	(104,7±1,4)*	(103,8±1,4)*	(107,7±0,3)*
ІІТ	1,75±0,02	1,7±0,01	1,67±0,01	(1,59±0,01)*	(1,53±0,01)*
Фібриноген, г/л	3,6±0,1	3,95±0,07	4,2±0,05	4,54±0,08	(4,88±0,09)*#
Еуглобуліновий лізис, хв	242±6,4	279,1±3,4	(291,7±1,4)*	(308±3,4)*^	(317±2,5)*
XIIa-залежний лізис, хв	18,2±1,4	21,8±1,1	(31±0,9)*	(36,4±1,7)*	(41,6±0,9)*
ПДФ, ммоль/мл	7,79±0,1	(34,65±0,26)*	(40,34±0,47)*	(45,01±0,29)*^	(50,42±0,21)*#
Етаноловий тест,%	7	18*	33*°	40*^	60*#
Фібриноген В,%	7	14*	33*°	40*^	80*#
АТ III,%	90,7±1,9	85,6±1,6	(78,7±2,2)*°	(77,2±1,5)*	(72,8±1,3)*

Примітки: вірогідність різниці показників (p<0,05); * – відносно показників у жінок контрольної групи; ^ – між показниками у жінок II і III групи; ° – між показниками у жінок I і II групи; # – між показниками у жінок III і IV групи.

боцитів. Ці зміни поглиблюються залежно від стадії СН та активності ревматичного процесу.

За аналізом агрегаційних властивостей тромбоцитів у хворих із СН, порівняно з даними здорових вагітних, виявлено підвищення інтенсивності агрегації. Ступінь і вираженість даних змін залежали від стану СН і активності ревматичного процесу.

Під час дослідження параметрів плазменого компонента системи гемостазу у хворих вагітних виявлено, що рівень фібриногену, протромбіновий індекс (ПТІ), тромбіновий час та максимальна активність згортання (МАЗ) зростають паралельно поглибленню СН і активності ревматичного процесу. Найбільш важливим слід вважати збільшення концентрації фібриногену – основ-

Таблиця 2

Показники системи гемостазу в породілій з ревматичними вадами серця в післяпологовий період (5-та доба)

Показник	Контрольна група (n=30)	Значення показників у групах вагітних залежно від стадії серцевої недостатності та активності ревматичного процесу			
		СН 0, неактивна фаза (I група), n=11	СН I, неактивна фаза (II група), n=18	СН I, активність I ст. (III група), n=18	СН IIА, активність I ст. (IV група), n=10
Тромбоцити, ×10/л	244,3±4,3	235±1,8	(223,0±2,7)*	(217,0±1,8)*	(206,7±3)*#
ПІАТ,%	33,44±0,79	30,56±1,22	(27,75±0,09)*	(25,05±0,95)*	(20,55±0,18)*#
Тромбіновий час, с	16,7±0,2	17,9±0,5	(19,3±0,3)*	(19,6±0,2)*	(21±0,3)*
ПТІ,%	104±0,9	107,5±1,3	(113,3±5,4)*	(114±2,2)*	(118,3±1,5)*
МАЗ,%	97,7±1,3	103,9±2	(110,3±1,9)*	(110,2±1,8)*	(113,8±1,1)*
ІІТ	1,69±0,02	1,64±0,02	(1,58±0,01)*	(1,54±0,01)*	(1,46±0,02)*
Фібриноген, г/л	3,84±0,07	(4,26±0,12)*	(4,57±0,03)*°	(4,82±0,05)*	(5,13±0,09)*#
Еуглобуліновий лізис, хв	196,8±3,7	(251,9±3,5)*	(263,3±2,7)*	(276±4,6)*^	(290±4,1)*#
XIIa залежний лізис, хв	9,3±0,6	(13±0,3)*	(16±0,5)*°	(18,4±0,9)*	(23,2±0,9)*#
ПДФ, ммоль/мл	10,54±0,13	(44,83±0,27)*	(50,37±0,57)*	(54,74±0,27)*	(59,86±0,92)*#
Етаноловий тест,%	10	25*	33*°	60*^	83*#
Фібриноген В,%	10	25*	33*°	60*^	83*#
АТ III,%	87,7±1,1	80±2,2	(68,3±2,7)*°	(61,6±0,9)*^	(55±2)*#

Примітки: вірогідність різниці показників (p<0,05); * – відносно показників у жінок контрольної групи; ^ – між показниками у жінок II і III групи; ° – між показниками у жінок I і II групи; # – між показниками у жінок III і IV групи.

ного субстрату згортання крові. Необхідність підвищеного синтезу фібриногену викликана збільшенням його споживання в організмі під час вагітності. Максимальні значення в динаміці дослідження були виявлені на 5-ту добу після пологів (див. табл. 2).

У всіх хворих, порівняно зі здоровими вагітними, виявлено підвищення рівня ПДФ у сироватці крові, подовження еуглобулінового та ХПа-залежного лізису. У жінок з ревматичними вадами, на відміну від здорових вагітних, у плазмі крові виявлені розчинні фібрин-мономерні комплекси (РФМК) – продукти паракоагуляції. Причому частота позитивної реакції тим вище, чим більше активність ревматичного процесу і стадія СН. Позитивна реакція відмічена у 11% вагітних із СН 0 та неактивним ревматичним процесом, у 18% вагітних із СН I та неактивним ревматичним процесом, у 33% – із СН I та активним ревматичним процесом і в 40% – з активним ревматичним процесом і СН II.

Максимальна частота позитивних реакцій на РФМК визначалась на 5-ту добу післяпологового періоду як у здорових породілей, так і в жінок з ревматичними вадами серця. Вірогідна відмінність ($p < 0,05$) отримана в усіх групах.

Активність інгібітору згортання крові (АТІІІ) та індекс інактивації тромбoplastину і тромбіну (ІТ) зменшуються в усіх групах вагітних і також мають пряму залежність від форми захворювання. Вони були менше, ніж у здорових вагітних: у жінок із СН 0 і неактивною фазою ревматизму на 5,6% та 8,8%, із СН I і неактивною фазою ревматизму на 13,2% і 22,1%, із СН I й активною фазою на 14,9% і 29,8%, із СН II й активною фазою на 19,7% і 36,7% відповідно в III триместрі і на 5-ту добу після пологів.

Як було вказано раніше, усі вищевикладені зміни поглиблюються до 5-ї доби післяпологового періоду, коли відзначається їх максимальне підвищення або зниження. Нормалізація параметрів, які були вивчені, виявлена на 10-ту добу після пологів, але й до цього часу вихідні величини не були досягнуті.

Враховуючи функціональну єдність серцево-судинної системи і системи гемостаза, необхідно мати на увазі їх спільну участь в активації механізмів внутрішньосудинного згортання крові. Тому виникнення і прогресування СН з відповідними порушеннями гемодинаміки і реології крові має велике значення в утворенні тромбонебезпечних ситуацій. Поряд з цим, кесарів розтин, проведений навіть у соматично здорових вагітних, є фактором підвищеного ризику виникнення тромбоемболічних ускладнень. Природно припустити, що оперативне розродження в умовах вади серця ще більше підвищує загрозу тромбозів та емболій, що необхідно враховувати під час вибору методу розродження.

Проведені дослідження показали, що у хворих наприкінці вагітності формується хронічна форма дисемінованого внутрішньосудинного згортання (ДВЗ) крові, інтенсивність якого залежить від стадії СН і ступеня активності ревматичного процесу. Під час аналізу отриманих даних звертає на себе увагу те, що в післяпологовий період зберігаються ознаки хронічної форми ДВЗ крові. Значна інтенсифікація внутрішньосудинного згортання крові у породілей після кесарева розтину підтверджується виявленням дуже високих концентрацій продуктів деградації фібрину та фібриногену (ПДФ), РФМК, різким зниженням активності АТІІІ. Це зумовлене значним надходженням у судинне русло тканинного тромбoplastину, що призводить до утворення тромбіну, який за наявності неадекватної реакції фібринолітичної ланки системи гемостаза і низького антикоагулянтного

потенціалу крові призводить до перетворення фібриногену у фібрин. Останній осаджується в місцях повільного кровотоку й утворює загрозу тромбоемболії.

ВИСНОВКИ

Вивчення системи гемостаза в III триместрі вагітності і в післяпологовий період показало, що відбуваються значні зміни в тромбоцитарній та прокоагулянтній ланках системи гемостаза, в ланці інгібіторів згортання, а також фібринолітичної активності. Можна думати, що найбільш суттєвими є зміни рівнів ПДФ і АТІІІ, а також поява продуктів паракоагуляції. Усе це свідчить про інтенсифікацію внутрішньосудинного згортання крові. Звертає на себе увагу той факт, що патологічні зміни в системі згортання крові тим більші, чим вище активність ревматичного процесу і стадія СН. Враховуючи навантаження, які зазнає організм жінки під час вагітності і пологів, а також напруженість адаптаційних реакцій у системі гемостаза, можна допустити, що наведені порушення значно обтяжують стан вагітних і породілей. Безумовно, що сповільнення нормалізації вивчених показників у післяпологовий період може бути причиною тромбоземорагічних ускладнень.

Вагітність та післяпологовий період у хворих з набутими вадами серця перебігає з підвищеною активацією прокоагулянтної і тромбоцитарної ланок системи гемостаза, з пригніченням фібринолітичної активності і зменшенням інгібіторів згортання і фібринолізу. Це вказує на розвиток хронічної форми синдрому ДВЗ крові. Ступінь порушень зростає зі збільшенням СН й активації ревматичного процесу та найбільш виражений на 5-ту добу після пологів.

Особливо значна інтенсифікація внутрішньосудинного згортання крові спостерігається у породілей після кесарева розтину, що зумовлено значним надходженням у судинне русло тканинного тромбoplastину.

Інтенсифікація процесів внутрішньосудинного згортання крові, що розвивається у вагітних і породілей з набутими вадами серця, є патогенетичною ланкою в розвитку багатьох загрозливих ускладнень вагітності та пологів, що потребує подальшого вивчення даної проблеми з метою обґрунтування комплексу лікувально-профілактичних заходів.

Особенности системы гемостаза у беременных с ревматическими пороками сердца Т.В. Авраменко, С.Е. Савченко, Ю.И. Геревич

В статье проведен анализ данных исследований системы гемостаза у беременных с ревматическими пороками сердца. Установлено, что наличие и прогрессирование ревматических пороков сердца приводят к нарушениям в системе гемостаза, которые, в свою очередь, влияют на увеличение частоты развития осложненной беременности и родов.

Ключевые слова: беременность, ревматические пороки сердца, система гемостаза.

The features of system of hemostasis in pregnant with rheumatic heart diseases T. Avramenko, S. Savchenko, G. Gerevich

The analysis of data of research of system of hemostasis in pregnant with rheumatic heart diseases was realized in article. It was determined that rheumatic heart diseases being and grow progressively worse result in disorders of system of hemostasis, which in one's turn part influence on increase of frequency of complication of pregnancy and delivery.

Key words: pregnancy, rheumatic heart diseases, system of hemostasis.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гутман Л.Б. Сердечно-сосудистая патология у беременных. Неотложное акушерство. – К.: Здоров'я, 1994. – 210 с.
2. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии. – М.: Триада-Х, 2005. – .
3. Сердечно-сосудистая патология и беременность / Гутман Л.Б., Медведь В.І., Дашкевич В.Е., Мелліна І.М. // Акушерство и гинекология. Неотложная помощь / Под ред. Б.М. Венцовского, Г.К. Степанковской. – М.: Эксмо, 2008. – С. 84–137. – (Новейший медицинский справочник).
4. Лук'янова І.С. Серцева недостатність у вагітних: клініко-патологічні особливості, прогнозування ускладнень, профілактика та лікування: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.11 / АМН України. Ін-т кардіології ім. М.Д. Стражеска. – К., 2003. – 45 с.
5. Захворювання серцево-судинної системи – одна з ведучих причин материнської смертності / В.В. Подольський, Л.Б. Гутман, Т.В. Авраменко та ін. // Здоров'я жінки. – 2009. – № 5 (41). – С. 32–34.
6. Савченко С.Є. Особливості системи гемостаза та імунітету у вагітних і роділь з вадами серця, шляхи корекції їх порушень: Автореф. ... канд. мед. наук: Спец.14.00.01 «Акушерство і гінекологія». – К., 1994. – 24 с.
7. Синдром диссемінованого внутрисудинного свертывания в акушерской практике / Макацария А.Д., Мищенко А.Л., Бицадзе В.О., Мааров С.В. – М.: Триада-Х, 2002. – 496 с.
8. O'Riordan M.N. Haemostasis in normal and abnormal pregnancy / O'Riordan M.N., Higgins J.R. // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. – 2003. – № 17 (3). – P. 385–396.
9. Сидельникова В.М. Гемостаз и беременность / Сидельникова В.М., Кирющенко П.А. – М.: Триада-Х, 2004.
10. Предложения по унификации методов исследования гемостаза / Детинкина Г.Н., Дынкина И.М., Торик Ж.Н., Шумбалина Л.Ф. // Лаб. дело. – 1984. – Ч. III, № 5. – С. 225–232.
11. Перлик Э. Антикоагуляты. – Л., 1965. – 304 с.
12. Лычев В.Г. Исследование системы гемостаза в клинике. – Барнаул, 1975. – 48 с.
13. Иванов Е.П. Руководство по гемостазиологии. – Мн.: Беларусь, 1991. – 302 с.
14. Балуда В.П. Лабораторные методы исследования системы гемостаза / Балуда В.П., Баркаган З.С., Гольдберг Е.Д. – Томск, 1980. – 313 с.
15. Метод подсчета количества тромбоцитов в мазке крови. Руководство к практическим занятиям по клинической лабораторной диагностике / Под. ред. Базарановой М.А., Морозовой В.Т. – К., 1988. – С. 24–25.
16. Архипов А.Г. Об обследовании и клиническом значении зависящего от фактора XIIa звена фибринолиза / Архипов А.Г., Еремин Г.Ф. // Лаб. дело. – 1985. – № 11. – С. 648–651.
17. Баркаган З.С. Система гемостаза / Руководство по гематологии. – М., 1985. – Т. 1. – С. 133–156.
18. Каминский Л.С. Статистическая обработка лабораторных и клинических данных. – Л.: Медицина, 1964. – 251 с.
19. Рокицкий П.Ф. Биологическая статистика. – Минск: Высшая школа, 1967. – 327 с.
20. Шенк Х. Теория инженерного эксперимента. – М., 1972. – 257 с.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

УЧЕНЫЕ ОБНАРУЖИЛИ НОВЫЙ ТИП ИММУНОДЕФИЦИТА

Британские исследователи выявили новый тип иммунодефицита у молодой женщины, сообщается на сайте Ньюкаслского университета. Ранее это заболевание известно не было.

23-летней Стейси Шеппард (Stacey Sheppard) из Сандерленда была доставлена в университетскую клинику в конце 2009 года с жалобами на затрудненное дыхание. Обследование выявило у нее редкое обменное нарушение - легочный альвеолярный протеиноз, однако его причину найти не удавалось.

Женщине пришлось провести в клинике несколько месяцев, поскольку на почве ее состояния развился инфекционный процесс в легких, плохо поддающийся лечению. В ре-

зультате этого она стала нуждаться в постоянном источнике кислорода и из-за тяжелой одышки утратила способность совершать даже простые действия.

В процессе диагностического поиска Шеппард выполнили биопсию костного мозга. Исследование полученного образца ткани показало, что у женщины практически отсутствуют предшественники дендритных клеток - неотъемлемой части иммунной системы. Как выяснилось, трое ее ближайших родственников, включая отца, умерли в возрасте от 24 до 35 лет от рака крови, с высокой вероятностью развившегося на почве аналогичной иммунной недостаточности.

Исследователи назвали обнаруженное наследственное

заболевание DCML-дефицитом (от dendritic cell, monocyte, B and NK lymphoid - дендритные клетки, моноциты, B и NK-лимфоциты).

Выяснение причин болезни указало на возможное лечение - пересадку костного мозга. Шеппард согласилась на операцию, и после восстановительного лечения, по ее собственным словам, "вернулась к жизни".

Как отметил исследователь Мэтью Коллин (Matthew Collin), обнаружение нового заболевания имеет крайне важное значение, поскольку позволит выявлять пациентов на ранних стадиях заболевания и даст им шанс на полное излечение.

<http://medportal.ru>

Допологова підготовка вагітних з вродженими вадами серця

В.Є. Дашкевич, **Л.Б. Гутман**, М.Є. Кирильчук, Н.І. Тофан

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

Клінічний санаторій «Жовтень» ЗАТ «Укрпрофоздоровниця»

Розроблена комплексна патогенетично обґрунтована диференційована система лікувально-профілактичних заходів та допологової підготовки вагітних з вродженими вадами серця, яка включає, крім загальноприйнятої медикаментозної терапії, скерованої на ліквідацію серцевої недостатності, заходи, спрямовані на покращання якості життя та психологічного стану, підвищення толерантності до фізичного навантаження, нормалізацію функції фетоплацентарного комплексу, лікування гіпоксії матері і плода. Основними напрямками для реалізації цього є: фізичне тренування, психологічна реабілітація, ароматерапія, музикотерапія, санаторно-курортна реабілітація.

Ключові слова: вроджені вади серця в матері, допологова підготовка.

Вроджені вади серця (ВВС) супроводжуються значною частотою акушерських і кардіологічних ускладнень та перинатальної патології [4, 9]. До даного часу немає єдиної точки зору з основних питань тактики ведення вагітності і пологів, патогенетично не обґрунтована і не розроблена диференційована система лікувально-профілактичних заходів за наявності даної патології.

Як свідчать наші спостереження [5], у виникненні порушень розвитку плода в жінок з вродженими вадами серця значну роль відіграє гіпоксія матері, ускладнення вагітності, а також стан системи адаптації в організмі матері і плода. Результати проведених досліджень указують на те, що у вагітних з ВВС спостерігаються достовірне підвищення рівня особистісної й реактивної тривожності, зниження толерантності до фізичного навантаження (ФН), погіршення якості життя [6]. При цьому визначальними категоріями, що знижують якість життя вагітних з ВВС, є «симптоми серцевої недостатності», «обмеження фізичної активності в щоденному житті» і «негативні психологічні наслідки хвороби». Виявлено зміни гормональної функції фетоплацентарного комплексу (ФПК), матково-плацентарного і плодового кровообігу та біофізичного профілю плода, що свідчить про порушення функції системи мати-плацента-плід у вагітних з ВВС, особливо суттєве за наявності серцевої недостатності (СН). Нами отримано дані про зміни у співвідношенні стрес-асоційованих гормонів, що свідчить про дизкореляцію стрес-реалізуючої і стрес-лімітуючої ланок нейрогуморальної регуляції та про пригнічення нейрогуморальних факторів захисту.

Метою нашої роботи стало патогенетичне обґрунтування та розробка системи допологової підготовки для вагітних з ВВС.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 160 вагітних з ВВС (дефекти міжпередсердної та міжшлуночнової перегородок – у 71, відкрита артеріальна протока – у 13, стеноз легеневої артерії – у 14, хвороба Фалло – у 14, коарктація аорти – у 12, аортальний стеноз – у 15, поєднана аортальна вада – в 11, інші – в 11). У даного контингенту хворих проаналізовано особливості перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду, стану новонародженого, материнської і перинатальної смертності, проведено клініко-лабораторні дослідження з вивчення якості життя, порушень ме-

ханізмів нейрогуморальної регуляції, стану фетоплацентарного комплексу, скоротливої діяльності матки. На підставі проведених досліджень нами розроблена комплексна диференційована система лікувально-профілактичних заходів та допологової підготовки вагітних з ВВС (далі – система), яка включає, крім загальноприйнятої медикаментозної терапії, скерованої на ліквідацію СН, заходи, спрямовані на покращання психологічного стану, підвищення толерантності до ФН, нормалізацію діяльності стрес-асоційованих систем та фетоплацентарного комплексу, лікування гіпоксії матері і плода.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В основу розробленої системи покладено фізичну та психологічну реабілітацію вагітних за допомогою тренувальних навантажень, групових та індивідуальних занять з психологом на основі раціональної та позитивної терапії в поєднанні з аромо- та музикотерапією та психофізичним релаксом.

Для вагітних рекомендуємо такі основні види фізичної реабілітації, як дозована ходьба і лікувальна гімнастика. Основною для побудови реабілітаційної програми були результати тесту толерантності до фізичного навантаження. Спочатку хвору навчали виконанню фізичних вправ, підтверджували їх безпечність та переконувалися в позитивному ефекті тренувань.

Самим важким завданням фізичної реабілітації є визначення рівня допустимого навантаження з точки зору безпеки. Ми враховували ступінь СН хворої, дію медикаментозних препаратів, що впливають на гемодинаміку і переносимість ФН, за результатами тесту шестихвилинної ходьби (ТШХ). На підставі отриманих результатів (після оцінки функціонального стану міокарда) були розроблені оптимальні режими дозованої ходьби для вагітних як етап підготовки до пологів. Зважаючи на поєднання вади серця з вагітністю, обрано два типи рухового режиму: ощадливо-тренувальний та ощадливий, залежно від класу ходьби (КХ) [6]. Хворим за I КХ (подолання відстані в межах 426–550 м) і II (301–425 м) пропонували здійснювати прогулянки протягом 1 год двічі на день у довільному темпі. При цьому пацієнткам у середині прогулянки рекомендували тренувальний режим – конкретну відстань, що становила 75% від пройденої дистанції під час ТШХ, яку доцільно проходити в прискореному темпі. У разі неадекватної реакції на фізичні навантаження тренувальний режим починали з половинного рівня пройденої хворою дистанції з поступовим нарощуванням відстані. У разі задовільних гемодинамічних параметрів і самопочуття пропонували збільшити швидкість ходьби, але менше, ніж під час проведення ТШХ. Хворим за III і IV КХ рекомендували прогулянки протягом 30 хв з одноразовим прискоренням, яке становило 50% від результатів ТШХ, і тільки вранці. Дистанційну ходьбу рекомендовано всім пацієнткам з ВВС протягом вагітності щоденно.

Враховуючи отримані дані опитування для визначення тривожності, у додаток до фізичної розроблено схему психологічної реабілітації та програму психорелаксу.

Психологічний статус жінок справляє великий вплив на перебіг вагітності і пологів, особливо у хворих з патологією

серцево-судинної системи. Напруженість, емоційне пригнічення, зумовлені побоюваннями за наслідки вагітності та здоров'я дитини, призводять до підвищення тривожності у таких хворих, погіршують здоров'я жінок і суттєво впливають на стан мікроциркуляторного русла. Високий рівень нейротизму, надмірна тривожність можуть впливати на характер маткових скорочень, об'єм крововтрати під час пологів, на плід та новонародженого. У результаті правильної та достатньо тривалої підготовки до пологів у вагітних підвищується тонус кори головного мозку, встановлюється фізіологічна рівновага процесів збудження та гальмування, це призводить до активної свідомої участі роділлі у процесі пологів.

Основні принципи та методи проведення психологічної адаптації вагітних з ВВС до пологів включають три компоненти впливу: індивідуальні бесіди; групові бесіди та лекції; групові заняття психорелаксом. Для їх виконання залучались акушери-гінекологи стаціонару та жіночої консультації, психолог та методист-інструктор кабінетів фізичної й психологічної підготовки до пологів. Психотерапевтична програма складена з урахуванням психодіагностичних показників і спрямована на формування реальної самооцінки, зниження тривожності, внутрішньої конфліктності та самозвинувачення і вироблення конструктивного способу вирішення конфліктних ситуацій. Сеанси індивідуальної психотерапії проводили на основі положень позитивної та раціональної психотерапії.

Крім того, у систему підготовки вагітних з вадами серця і їх сімей до народження дитини включено сучасні перинатальні технології. Така система враховує чинники самої серцево-судинної патології та включає як загальні організаційні заходи (лекції та бесіди з вагітними про перебіг вагітності пологів, післяпологового періоду, про лактацію та догляд за новонародженим; систематичне навчання персоналу сучасним методам грудного вигодовування тощо), так і індивідуальний підхід до кожної пари мати – дитина.

Психофізичний релакс передбачає самопрограмування на активізацію внутрішніх ресурсів та гармонізацію всіх процесів в організмі. Сеанси відбуваються у спеціальному кабінеті під керівництвом інструктора-методиста. На початку заняття проводиться легка фізична розминка.

Метод психофізичного релаксу включає 5 основних вправ:

- а) релаксація (розслаблення) попереково-смуғастих м'язів тіла;
- б) навіювання відчуття тепла, важкості в необхідних зонах фізичного тіла та особливої психоемоційної рівноваги;
- в) повне розслаблення всього фізичного тіла та глибокого внутрішнього спокою;
- г) самонавіювання з метою свідомого самопрограмування діяльності у психічній та фізичній сферах, регуляції психосоматичних функцій організму, концентрації свідомості на ураженому хворобою органі чи системі з метою викликати відчуття тепла чи пульсації;
- г) запам'ятовування досягнутого позитивного ефекту, відчуття легкості і радості; вихід із стану концентрації на психосоматичних функціях організму.

Після цього увага вагітних переключалась на спілкування з плодом. Використовувались ключові фрази, наприклад: «Ми тебе любимо та чекаємо», «У тебе гарна сім'я: ...», «Ти здоровий та красивий». Далі пропонувалось жінкам самим довершити думку та проводити такі спілкування протягом дня, що налаштує свідомість на позитивне очікування пологів.

Рекомендовано: у стаціонарі – не більше 3–5 індивідуальних занять з психологом, 5–7 групових занять. У жіночій консультації необхідно не менше 12–16 бесід-лекцій, кожна з яких по 30–40 хв.

Арома- та музикотерапія ефективно доповнюють і позитивно впливають на перебіг психофізичного релаксу. Психофізич-

ний релакс рекомендовано проводити у групах по 5–8 вагітних на тлі ароматерапії та спеціально підібраних програм музикотерапії, у кожній з яких використовуються як рівномірно-темперовані, так і ладо-тональні класичні музичні твори, залежно від частини заняття: вправи, релакс чи спілкування з плодом. Обов'язковим у кожній з програм є присутність хоча б одного твору в тональності фа- або ля-мажор, що справляє максимальний вплив на роботу серцевого м'яза [2].

Підбір ефірних олій (ЕО) проводився індивідуально методом нюхальної та шкірної проби. Групи формувались після призначення ароматерапії. Використовували суміші олій валеріани, лаванди, евкаліпту, лимону, сандалу та троянди у різних поєднаннях, залежно від результатів індивідуальних проб та терміну вагітності. Зазначені ЕО було обрано завдяки властивостям тонізувати ЦНС (сандалу, лаванди, евкаліпту, лимону), знімати емоційне напруження та розвіювати тривогу (троянди, евкаліпту, валеріани), нормалізувати серцевий ритм, стимулювати роботу серця та мікроциркуляцію (валеріани, лаванди, сандалу), впливати як спазмолітик (валеріана, лаванда) та нормалізувати артеріальний тиск (валеріани, лаванди, лимону) [7].

Як найбільш зручний та доступний метод використовували інгаляції ЕО за допомогою ароматниці (аромалампи) у вигляді керамічних чи фарфорових посудин спеціальної форми із заглибленням зверху, в які заливали воду й додавали ЕО. Усередині ароматниці розташовується запалена свічка, яка, підігрівуючи воду, викликає випаровування водно-ефірної суміші, тим самим сприяючи розподіленню ЕО у повітрі приміщення. Кількість ЕО розраховували, виходячи з 4 крапель на 5 м³ приміщення. Час роботи від 30 хв до 1,5 год.

Існує зв'язок між емоційно-естетичним станом, викликаним музикотерапією, і змінами у функціонуванні серцево-судинної системи – так, коливання артеріального тиску та ЕКГ були спровоковані певними емоціями людини під впливом відповідної музики [8]. Заняття з лікування музикою проводились підготованим персоналом у спеціально відведеному приміщенні. Обов'язковою була вступна бесіда про те, що «музикотерапія – не розвага, а лікування», що музичні програми складені для вирішення проблем хворого, продумані та сплановані ретельним чином. Музичний вплив на пацієнток здійснювали творами, які мають седативну, тонізуючу чи нейтральну дію. Характер музики змінювався відповідно до частини заняття. Рекомендовано: 8–10 групових занять з психофізичного релаксу на тлі арома- та музикотерапії по 20–25 хв. Рекомендували також використовувати ароматерапію індивідуально в домашніх умовах короткими курсами (5–7 днів по 15 хв) за допомогою аромалампи або у формі холодних інгаляцій і прослуховувати класичну музику за вибором протягом 30 хв щодня.

Враховуючи залежність між гіпоксичними змінами у матері та частотою ускладнень для матері і плода [4, 9], у комплекс допологової підготовки включено протигіпоксичну терапію. При цьому використання природних засобів більш фізіологічно, оскільки вони мають ряд переваг перед синтетичними: володіють підвищеною біологічною активністю, м'якістю дії, можливістю тривалого застосування, відсутністю звикання та побічних ефектів. Одним з перспективних та достатньо ефективних шляхів вирішення цієї проблеми є вживання біологічно активних речовин на основі бурштинової кислоти – БК (Acidum succinicum) завдяки її антистресорній, нейротропній дії та кардіотропним ефектам [3]. Комбінація основних кардіологічних препаратів з препаратами БК дозволила суттєво зменшити як кількість отриманих ліків, так і тривалість їх прийому. Цей ефект досягається як за рахунок власної дії БК, так і за рахунок потенціювання нею лікувального ефекту основних фармакологічних препаратів.

Використовували препарат Бурштинова кислота ТОВ «Еліт-Фарм» (склад: бурштинова кислота – 0,15 г, ас-

корбінова кислота – 0,01 г; ТУ У 15.8–32547646–001–2003). Призначали тричі за вагітність курсами тривалістю 14 днів по 1 таблетці 3 рази на день за 30 хв до їди в терміні 10–12, 28–30 та 36–38 тиж. Поєднання у препараті бурштинової з аскорбіновою кислотою, відомою антиоксидантними та мембраностабілізуючими властивостями, дозволяє посилити терапевтичний ефект.

До комплексу лікувальних заходів для вагітних з ВВС залучено курс санаторно-курортної реабілітації, основною задачею якого є покращання скоротливої функції міокарда, центральної та периферичної гемодинаміки, мікроциркуляції, підвищення фізичної працездатності, зменшення ступеня гіпоксії вагітної і плода, профілактика серцевої недостатності. Інтенсивність програми залежить від класу ходьби: чим менший КХ, тим більші за об'ємом та інтенсивністю фізичні навантаження та лікування фізичними методами.

Програма санаторно-курортної реабілітації вагітних з ВВС включає: лікувально-охоронний режим, кліматотерапію, психотерапію, аеротерапію, фізичні методи, дієтичне харчування, рухові режими і лікувальну фізкультуру. Особлива увага приділялась фізичній реабілітації. Вона забезпечувалась фізкультурними вправами, теренкурами зі зростаючими відстанями та швидкістю ходьби, полегшеними спортивними іграми (настільний теніс, бадмінтон, волейбол), у зимову пору – лижними прогулянками. Усі заходи з фізичної реабілітації проводились під строгим лікарським спостереженням. У процесі навантажень допускалося зростання частоти серцевих скорочень до 130 за 1 хв за відсутності скарг.

Комплекси лікувальної фізкультури застосовували диференційовано для різних термінів вагітності, адже фізичні вправи не тільки зміцнюють загальне фізичне здоров'я вагітної, але і сприяють попередженню слабкості пологової діяльності.

Аеротерапія – повітряні та дозовані сонячні ванни застосовували у двох режимах: ошадливого та ошадливо-тренувального.

Дієтичне харчування: дієта № 10, адаптована для вагітних і збагачена повноцінним білком, калієм, залізом, вітамінами.

Застосування бальнеотерапії у формі кисневих та вуглекислих ванн (на курс 8–10) благотворно впливає на тканинне дихання, нервову систему, центральну і, особливо, периферійну гемодинаміку. Ванни підвищують компенсаторні та захисні реакції організму, сприяють зменшенню ступеня гіпоксії матері та плода [1].

Електросон знижує надмірно високий серцевий викид, справляє нейротропну дію.

Включення до комплексу лікування вагітних з ВВС дециметрової терапії було зумовлено властивістю знижувати загальний периферійний тиск і ступінь гіпоксії, а також завдяки знеболювальному ефекту та впливу на нормалізацію активності симпатоадреналової системи [1].

Лікування ускладнень вагітності проводилось відповідно до загальноприйнятих методик.

Отже, застосування запропонованої системи допологової підготовки та комплексу лікувальних заходів у вагітних з ВВС призводить до покращання стану вагітної і результату вагітності в таких пацієнток.

Дородовая подготовка беременных с врожденными пороками сердца

В.Е. Дашкевич, Л.Б. Гутман, М.Е. Кирильчук, Н.И. Тофан

Разработана комплексная патогенетически обоснованная дифференцированная система лечебно-профилактических мероприятий и дородовой подготовки беременных с врожденными пороками сердца, которая включает, помимо общепринятой медикаментозной терапии, направленной на ликвидацию сердечной недостаточности, меры, направленные на улучшение качества жизни и психологического состояния, повышение толерантности к физической нагрузке, нормализацию функции фетоплацентарного комплекса, лечение гипоксии матери и плода. Основными направлениями для реализации этого являются: физическая тренировка, психологическая реабилитация, ароматерапия, музыкотерапия, санаторно-курортная реабилитация.

Ключевые слова: врожденные пороки сердца у матери, дородовая подготовка.

Prenatal preparation pregnant women with congenital heart disease

V.E Dashkevich, L.B Gutman, M.E Kyrylchuk, N.I Tofan.

Substantiated pathogenetically and developed a complex system of differentiated treatment and prevention and prenatal preparation of pregnant women with congenital heart disease. System includes conventional medical therapy aimed at the elimination of heart failure as well as measures aimed at improving the quality of life and psychological status, increased exercise tolerance, normalization of function of placenta, treatment of hypoxic changes in the mother and fetus.

The main directions for implementing this are: physical training, psychological rehabilitation, aromatherapy, music therapy and rehabilitation in sanatorium conditions.

Key words: congenital heart disease in the mother, prenatal preparation.

ЛІТЕРАТУРА

1. Владимиров О.А. Санаторно-курортне лікування вагітних / О.А. Владимиров, М.В. Лобода, Н.І. Тофан. – К.: Тамед, Альтерпрес, 2001. – 256 с.
2. Гендель М. Музыкальная гамма и схема эволюции. – М.: Литан, 1999. – 321 с.
3. Деримедведь Л.В. БАДы на основе янтарной кислоты. Фармакологический анализ [Электронный ресурс] / Л.В. Деримедведь, В.А. Тимченко. – Режим доступу до журналу: <http://succinicacid.com.ua/>
4. Захворювання серцево-судинної системи у вагітних / Гутман Л.Б., Медведь В.І., Мелліна І.М. // Перинатология: посібник для акушерів, неонатологів та сімейних лікарів: Під ред. Антипкина Ю.Г. – 2008. – С. 35–82.
5. Кирильчук М.Є. Стан системи адаптації в материнсько-плодовому комплексі у вагітних з вродженими вадами серця зі збільшеним легене-
6. Близинок З.В. // Збірник наук.праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтернет, 2009. – С. 309–314.
7. Селлар В. Энциклопедия эфирных масел: Пер.с англ. – М.: ФАИР-ПРЕСС, 2005. – 400 с.
8. Синкевич В.А., Новые возможности музыкальной терапии / Синкевич В.А., Калашникова Е.О. // Оптимизация функций сердца и мозга: Материалы симпозиума с междун.участием. – Тамбов, 2000. – С. 112–114.
9. Earing M.G. Congenital heart disease and pregnancy: maternal and fetal risks / Earing M.G., Webb G.D.// Clin. Perinatol. – 2005. – V. 32(4). – P. 913–919.

Терапевтические особенности угрозы прерывания беременности, сопровождающейся отслойкой плодного яйца

В.А. Заболотнов, А.Н. Рыбалка, Е.Н. Ляшенко, Т.В. Кузнецова

ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь

Невынашивание беременности занимает одно из ведущих мест среди проблем современного акушерства. Частота этой патологии остается стабильной на протяжении последних лет, составляя 15–20% от всех желанных беременностей [6, 7].

Причины невынашивания многочисленны и разнообразны. Нарушение беременности, как правило, обусловлено сочетанием ряда причин, которые могут действовать либо одновременно, либо присоединяться по мере прогрессирования беременности [3, 4].

Несмотря на внедрение комплексных методов исследования и лечения, частота невынашивания остается чрезвычайно высокой [9].

В последние годы с целью повышения эффективности гемостатической терапии применяется Транексам (транексамовая кислота). Это ингибитор фибринолиза, который специфически ингибирует активацию плазминогена и его превращение в плазмин и относительно равномерно распределяется в тканях. Транексам обладает местным и системным гемостатическим действием при кровотечении, связанных с повышением фибринолиза (патология тромбоцитов, меноррагии) [9–12].

Цель работы – оценить эффективность комплекса лечебных мероприятий с использованием антифибринолитического средства Транексам (Транексамовая кислота) при угрозе прерывания беременности, сопровождающейся отслойкой плодного яйца.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДА

Было изучено течение гестации у 175 беременных. Основную группу составили 125 женщин, беременность у которых протекала с явлениями угрозы прерывания с подтвержденной ультразвуковым исследованием отслойкой хориона. Контрольную группу составили 50 беременных без явлений угрозы прерывания беременности.

В зависимости от проводимого лечения изучаемая группа была разделена на две подгруппы. Первую подгруппу составили 60 женщин получавших традиционное лечение: дицинон по 2 мл в/м 2–3 раза в день или перорально до 6 таблеток в день; утрожестан по 100 мг каждые 4 ч перорально до прекращения кровянистых выделений, затем дозы постепенно уменьшали; воэвизим по 5 таблеток 3 раза в день. Вторую подгруппу составили 65 женщин, получавших разработанное нами лечение: утрожестан по 100 мг каждые 4 ч перорально до прекращения кровянистых выделений, затем дозы постепенно уменьшали; Гелариум® Гиперikum по 1 драже 3 раза в сутки; внутривенное капельное введение транексамовой кислоты в дозе 500 мг (10 мл), разведенных в 500 мл изотонического раствора, со скоростью 18–20 капель в минуту однократно. В последующем назначали поддерживающую терапию транексамовой кислотой в дозе 500 мг (2 таблетки) 3 раза в день.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинические методы обследования включали: изучение анамнеза – наследственность, профессиональные

вредности, наличие тяжелых физических и психологических травм, антропометрические данные, гинекологическая заболеваемость, особенности менструальной и детородной функции; особенности течения данной беременности.

С целью контроля за величиной ретроплацентарной гематомы выполнялся динамический (1 раз в 2–3 дня) ультразвуковой контроль за величиной гематомы; динамическое доплерографическое исследование.

Оценивался в крови коагуляционный потенциал: протромбиновый индекс, активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК), активность антитромбина III, агрегация тромбоцитов с АДФ.

Изучены: фибринолитическая активность цервикальной слизи – α_1 -антитрипсина (АТА) [8]; активность кислотостабильных ингибиторов (КСИ) [1], трипсиноподобная активность (ТПА) [5], эластазоподобная активность [2]; уровень в крови гормонов: прогестерона, свободного эстрола.

Статистическую обработку проводили с помощью программного пакета STATISTICA-5.5A (StatSoft, Inc., США). Достоверность различий ($p < 0,05$) определяли с использованием t -критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В динамике лечения выполнялся ультразвуковой контроль за величиной гематомы. После 3 сут лечения сохранение прежнего объема гематомы наблюдалось у 29 пациенток в I подгруппе (48,3%) и у 21 – во II подгруппе (32,3%; $p_{1,2} < 0,05$); увеличение объема гематомы – соответственно у 7 (11,7%) и у 5 (7,7%; $p_{1,2} < 0,05$). Рецидивирование гематомы выявлено у 4 пациенток I подгруппы (6,7%) и у 2 – II подгруппы (3,1%; $p_{1,2} < 0,05$).

При изучении кровотока в маточной артерии при угрожающем аборте, сопровождающемся отслойкой хориона, получены следующие показатели: СДО – $5,44 \pm 0,17$, ИР – $0,75 \pm 0,06$, ПИ – $1,75 \pm 0,11$ (в контроле СДО – $5,71 \pm 0,11$, ИР – $0,84 \pm 0,08$, ПИ – $2,02 \pm 0,09$). У пациенток с угрожающим абортом выявлены более низкие показатели СДО, ИР и ПИ, в сравнении с контролем. Однако указанные различия были статистически значимыми лишь для ИР ($p < 0,05$). В группе женщин, у которых проведение консервативных мероприятий было неэффективным, в сравнении с контролем выявлено значительное увеличение СДО – $10,08 \pm 0,19$ ($p < 0,01$) и ИР – $0,97 \pm 0,09$ ($p < 0,05$).

Полученные данные свидетельствуют, что исследование фетоматеринского кровообращения в ранние сроки действительно предоставляет информацию о физиологии раннего нормального плацентарного формирования.

Уровень прогестерона в изучаемых подгруппах и контроле, независимо от срока исследования, достоверно не отличался от среднестатистического уровня и составил в I подгруппе $87,4 \pm 30,7$ нмоль/л, во II подгруппе – $90,6 \pm 37,5$ нмоль/л, в контроле – $89,3 \pm 35,9$ нмоль/л. Уро-

Таблица 1

Показатели коагуляционного потенциала в изучаемых группах на вторые сутки лечения

Показатель	I подгруппа, n=60	II подгруппа, n=65	Контрольная группа, n=50
Протромбиновый индекс (%)	71,6±5,4 *	91,7±6,2 **	91,6±6,6*
РФМК мг/100 мл	9,2±0,6	6,3±0,4 **	5,2±0,5 *
Активность антитромбина III (%)	78,1±8,2	96,4±9,3	99,7±11,4
Агрегация тромбоцитов с АДФ (%)	88,2 ±2,16	68,9±5,3**	70,3±4,9 *
АЧТВ, с	27,6±2,3	30,1±2,4	31,2±4,7

Примечания: * – достоверные различия с показателями в контроле (p<0,05); ** – достоверные различия с показателями в подгруппах (p<0,05).

Таблица 2

Показатели протеолиза в цервикальной слизи в изучаемых группах на третьи сутки лечения

Показатель	I подгруппа, n=60	II подгруппа, n=65	Контрольная группа, n=50
a1-антитрипсин (АТА), МИЕ/мг	125,3±14,2	49,3±11,6	38,9±1,8
Активность кислотостабильных ингибиторов (КСИ), МИЕ/мг	502,1±78,9	318,9±69,4	286,8±57,1
Трипсиноподобная активность (ТПА), мкМ/мг×мин	39,9±4,4	43,7±4,3	39,5±4,6
Эластазоподобная активность (ЭПА), мкМ/мг×мин	24,6±3,3	24,1±3,8	22,9±2,7

Примечание: * – достоверные различия с показателями в соответствующей группе до и после проведения лечения (p<0,05).

вень эстрадиола в крови был таким: в I подгруппе – 67,5±15,6 пг/мл; во II – 67,4±16,5 пг/мл; в контроле – 64,6±16,7 пг/мл.

Выявлена взаимосвязь, характерная для I триместра беременности, кровотока в маточных сосудах (ПИ и ИР) с уровнем в крови прогестерона, но не с уровнем эстрадиола.

Ко вторым суткам терапии активность антитромбина III и АЧТВ в I подгруппе была несколько ниже, чем в контроле (p_{1,2,к}>0,5) – табл. 1.

Во второй подгруппе отмечается восстановление протеолитического потенциала крови после применения транексама, проявляющееся в восстановлении протромбинового индекса, РФМК и агрегации тромбоцитов с АДФ (p_{2,к}>0,5), в то время как в первой подгруппе указанные показатели значительно отличались от показателей в контроле (23,1%; p_{1,2,к}<0,05).

Активность АТА и КСИ в цервикальной слизи в I подгруппе, несмотря на полученное лечение, не восстановилась и оставалась патологически высокой как в сравнении с контролем, так и в сравнении со II подгруппой (p_{1,2,к}<0,05) – табл. 2.

В тоже время после лечения беременных I подгруппы зафиксировано восстановление ТПА и ЭПА. Эти показатели были аналогичными в сравнении с контролем и II подгруппой (p_{1,2,к}>0,5).

Проведенное лечение во II подгруппе по разработанной методике способствовало восстановлению протеолиза в цервикальной слизи, а полученные результаты активности АТА, КСИ, ТПА и ЭПА статистически значимо не отличались от показателей в контроле (p_{2,к}>0,5).

С высокой степенью достоверности (p<0,05) можем утверждать, что наиболее чувствительными и статистически значимыми лабораторными показателями угрозы прерывания беременности являются данные АТА и КСИ. Увеличение показателей АТА в цервикальной слизи более 100 ИЕ, КСИ более 400 ИЕ свидетельствует об угрозе прерывания беременности.

У 14 беременных, несмотря на проводимую терапию, произошел самопроизвольный аборт; у 12 (85,7%) из них обнаружены патологически высокие показатели АТА (более 140 МИЕ/мг) и КСИ (более 525 МИЕ/мг).

Показатели АТА более 140 МИЕ/мг, КСИ более 525 МИЕ/мг свидетельствуют о высоком риске невынашивания и требуют проведения сохраняющей беременность терапии в максимальном объеме.

Сроки госпитализации женщин во II подгруппе составили 12,3±1,2 дня, в I подгруппе – более продолжительные и составили 18,1±1,2 дня (p_{1,2}<0,05).

Самопроизвольный аборт произошел у 9 женщин (15,0%) в первой подгруппе и у 5 во II подгруппе (7,7%; p_{1,2}<0,05).

Преждевременные роды произошли в сроках 26–36 нед и составили в I подгруппе 4 случая (6,7%), во II – 2 случая (3,1%; p_{1,2}<0,05), т.е. в 2 раза реже.

ВЫВОДЫ

Исследование динамики протеолиза цервикальной слизи (АТА, КСИ) при угрозе прерывания беременности до и после комплексного лечения позволяет оценить ее эффективность. Кроме того, раннее выявление протеолитического потенциала цервикальной слизи, особенно АТА и КСИ, позволяет диагностировать угрозу прерывания беременности еще на доклиническом этапе.

Использование разработанного нами метода терапии с применением Транексама при угрозе прерывания беременности, сопровождающейся отслойкой плодного яйца, способствуя нормализации коагуляционного потенциала крови и агрегационной способности тромбоцитов, позволило повысить эффективность лечения, значительно снизить частоту акушерских осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

- Активность протеиназ гранулоцитов и уровень кислотостабильных ингибиторов протеиназ в бронхоальвеолярном секрете детей с бронхопатиями различной этиологии / [О.Г. Оглоблина, Л.В. Платонова, Л.В. Мясникова и др.] // Вопросы медицинской химии. – 1980. – № 3. – С. 387–392.
- Дашкевич В.Е., Перехрестенко П.М., Медведь В.И. и др. Опыт родоразрешения больных с гипопроконвертиемией // Здоровье женщины. – 2002. – № 4. – С. 13–15.
- Колесниченко А.П., Грицан Г.В. Особенности этиопатогенеза диагностики и интенсивной терапии ДВС-синдрома при критических состояниях в акушерско-гинекологической практике.

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

Представитель в Украине:
ООО "Мир-Фарм", 01004, г. Киев,
ул. Бассейная, 21-А, офис 4.
Тел.: 287-70-21. www.mirpharm.com.ua

МИРФАРМ
Україна

- ческой клинике: Метод. рекомендации. – Красноярск, 2001. – 23 с.
4. Краснопольский В.И. и соавт. Ведение беременности у женщин с невынашиванием в анамнезе /Пособие для врачей. – Министерство здравоохранения Московской области Московский областной НИИ акушерства и гинекологии, ООО ИТ «АдамантЪ» Москва, 2006. – 26 с.
5. Кринская А.В. Количественное определение калликреина и калликреиногена в сыворотке (плазме) крови человека/ А.В. Кринская, Т.С. Пасхина // Современные методы биохимии. – М.: Медицина, 1977. – 369 с.
6. Лебеденко Е.Ю. и соавт. Самоаборты в структуре репродуктивных потерь в Ростовской области // Вестник Российского университета дружбы народов, 2009. – № 7. – С. 149–153.
7. Манухин И.Б., Геворкян М.А., Минкина Г.Н., Манухина Е.И. Эффективность дюфастона в лечении угрозы прерывания ранних сроков беременности // Проблемы репродукции. – 2004. – № 6. – С. 35–37.
8. Нартикова В.Ф. Унифицированный метод определения активности α_1 -антитрипсина и α_2 -макробулина в сыворотке (плазме) крови человека / В.Ф. Нартикова, Т.С. Пасхина // Вопросы медицинской химии. – 1979. – № 4. – С. 494–499.
9. Рыбалка А.Н., Заболотнов В.А., Ляшенко Е.Н. и др. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода, состояния новорожденных у женщин с преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты //36. научных праць асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: «Інтермед», 2007. – С. 597–602.
10. Frank W. Bouwraeester. Successful Treatment of Life-Threatening Postpartum Hemorrhage With Recombinant Activated Factor VII Departments of Obstetrics and Gynecology and Hematology, Vrije Universiteit Medical Center, Amsterdam, The Netherlands 1174. – Vol. 101, № 6. JUNE 2003 0029–7844/03/.
11. Mueller R.C., Meili E.O., Schiessl B., Huch A. Postpartum factor VIIIc inhibitor: management of life-threatening bleeding // Geburtshilfe und Frauenheilkunde. – 1997. – Vol. 57 (1). – P. 15–17.
12. Muleo G. The use of recombinant activated factor VII in congenital and acquired factor VII deficiencies // Blood Coagul. Fibrinolysis. – 1989. – Vol. 9. – P. 398–399.

Н О В О С Т И М Е Д И Ц И Н Ы

АБОРТ НЕ ПОВЫШАЕТ РИСК ВОЗНИКНОВЕНИЯ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ЖЕНЩИН

Аборты не оказывают негативного эффекта на психику женщин, утверждают британские исследователи.

Ученые провели анализ ряда научно-исследовательских работ, касающихся влияния абортов на женскую психику. Специалисты пришли к единогласному выводу, что психическое здоровье женщины остается на том же уровне, и когда она принимает решение

сделать аборт, и когда сталкивается с незапланированной беременностью, и когда хочет родить малыша.

Исследователи пояснили, что ранее существовала точка зрения о том, что аборт является психологическим стрессом, сопоставимым с воздействием на женскую психику при хирургической операции. Кое-кто уверял, что женщины страдают после аборта почти

так же, как после смерти детей.

Однако эксперты подчеркнули, что многочисленные и самые разные исследования, проведенные по этому поводу, показали, что ничего подобного не происходит, и психика женщины не подвергается риску возникновения психических заболеваний.

www.medicinform.net

Нейроендокринні і психоемоційні стресорні реакції та їх корекція у вагітних із фіброзно-кістозною хворобою молочних залоз

О.І. Буткова, Л.В. Діденко, І.А. Жабченко, З.М. Латишева

ДУ „Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України”, м. Київ

Доведена ефективність лікувальних заходів у вагітних з фіброзно-кістозною хворобою молочних залоз, які мали зміни нейроендокринних та психоемоційних стресорних реакцій.

Ключові слова: фіброзно-кістозна хвороба, молочна залоза, вагітність, психоемоційний стан, гормони, лікування.

Відповідно до сучасних концепцій, молочні залози (МЗ) є частиною репродуктивної системи жінки і являють собою орган-мішень для дії стероїдних гормонів яєчників, гіпофіза та опосередковано – інших ендокринних залоз організму. Зміни в репродуктивній системі безпосередньо відображаються на стані МЗ із виникненням гіперпластичних захворювань, відомих як фіброзно-кістозна хвороба молочних залоз (ФКХМЗ). Частота їх є досить високою і в жінок з гінекологічними захворюваннями становить 58–80% [2, 5]. За літературними даними, ФКХМЗ за останні 6 років зростає у 2,5 рази [5, 6]. Найбільша частота ФКХМЗ виявляється в репродуктивному віці [7]. Основну роль у виникненні патології МЗ відіграють різні фактори (раннє менархе, запальні захворювання, пізні перші пологи, відсутність грудного вигодовування, аборти в анамнезі та ін.) [3]. Велику роль у генезі патології МЗ відіграють порушення гормонального балансу та наявність таких захворювань, як лейоміома матки, ендометріоз, полікістоз яєчників, гіперплазія ендометрія, порушення менструального циклу, безплідність, невиношування, а також наявність екстрагенітальних, ендокринних захворювань (цукровий діабет, ожиріння, патологія щитоподібної залози) [7]. Ці захворювання супроводжуються психоемоційним напруженням, яке може призвести до психічної дезадаптації, та порушенням синтезу стресорних гормонів і їх медіаторів, що сприяє розвитку хронічної стресорної реакції з розвитком нейроімуноендокринних змін [8].

Психоемоційне напруження є сприятливим фоном під час вагітності і супроводжується змінами адаптаційних процесів нервової вегетативної регуляції та розвитком сомато-вегетативних реакцій різного ступеня вираженості (втома, тахікардія, тривожний сон, судинна дистонія). Психоемоційні стресорні реакції можуть провокувати астенодепресивні, тривожно-депресивні, іпохондричні та інші клінічні прояви. Ці зміни є фоном для розвитку патологічного перебігу вагітності (гестоз, загроза переривання, плацентарна дисфункція, дистрес плода тощо) [4].

Тому жінки з ФКХМЗ потребують розробки нових методологічних підходів щодо алгоритму медико-організаційних дій і лікувально-профілактичних заходів та проведення корекції нервово-психологічних розладів.

Мета роботи – розроблення лікувально-профілактичних заходів для вагітних із ФКХМЗ, які мали зміни нейроендокринних та психоемоційних стресорних реакцій.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Оцінка психоемоційного стану проводилась двома методами: 1) анкетним за допомогою тесту індивідуальних

рівнів стресогенних навантажень, основою якої є роботи М.Г. Айрапетянц та співавторів (1982), Н.М. Жонічевої та співавторів (1984) – визначення індексу стресостійкості (Ic); 2) за методом Ч.Д. Спілбергера – Шкала самооцінки (США). За першим методом дослідження проведено у 55 вагітних із ФКХМЗ, які не отримували розроблених лікувальних заходів, та у 50 вагітних, які отримували розроблені нами лікувальні заходи. З них 23 жінки з дифузною-фіброзною формою (I група) та 32 – з кістозно-вузловою формою ФКХМЗ – II група. Дослідження за методом Спілбергера проведено у 46 жінок із дифузною-фіброзною формою ФКХМЗ та у 70 жінок із кістозно-вузловою формою. Контрольна група (III) – 29 здорових вагітних, які не мали патології МЗ.

За одержаними даними кожної особи визначали Ic за формулою:

$$Ic = \frac{A}{E+T}$$

де Ic – індекс стресостійкості,

A – адаптивність:

$$A = a \text{ (сума балів у даної вагітної)} \times \frac{100}{36} = a \times 2,78;$$

E – емоційність:

$$E = e \text{ (сума балів у даної вагітної)} \times \frac{100}{24} = e \times 4,16;$$

T – тривожність:

$$T = t \text{ (сума балів у даної вагітної)} \times \frac{100}{21} = t \times 4,76;$$

$$\text{звідки } Ic = \frac{a \times 2,78}{e \times 4,16 + t \times 4,76}.$$

Жінки з Ic ≥ 1 характеризуються високою стресостійкістю, з Ic від 0,5 до 0,99 – помірною стресостійкістю, а з Ic $< 0,5$ – низькою стресостійкістю.

Дослідження рівня тривожності вагітної на даний момент (реактивна тривога) і рівня тривожності як стійкої характеристики особистості (особистісна тривога) вивчали за методикою Спілбергера. Тест складається з двох шкал по 20 тверджень у кожній, що окремо оцінюють реактивну та особистісну тривожність. Досліджувана, відповідаючи на твердження опитувальника (№№ 1–20), обирає один із запропонованих варіантів: 1) „ні”, 2) „скоріше ні (можливо, так)”, 3) „скоріше так (вірно)”, 4) „так (цілком вірно)”. Навпроти номера твердження записується число (або обводиться на бланку одна з цифр – 1,2,3,4), яке відповідає обраній відповіді. Для другої частини опитувальника (твердження №№ 21–40) варіанти відповідей інші: 1) „майже ніколи”, 2) „іноді”, 3) „часто”, 4) „майже завжди”.

Якщо досліджувана відповіла менш ніж на 18 запитань з кожного з двох варіантів опитувальника, то обробка результатів не має сенсу. Користуватися треба двома шкалами.

Показники реактивної (актуальної) тривоги (АТ) підраховувалися за формулою:

$$PT = \sum \text{№}1 - \sum \text{№}2 + 35,$$

де Σ № 1 – сума всіх чисел, записаних при відповідях по пунктах тексту №1: 3,4,6,7,9,12,13,14,17,18, а Σ № 2 – сума всіх чисел, записаних при відповідях по пунктах тексту № 1: 1,2,5,8,10,11,15,19,20,16.

Показники особистісної тривоги (ОТ) підраховували за формулою:

$$ОТ = \Sigma \text{ № 1} - \Sigma \text{ № 2} + 35,$$

де Σ № 1 – сума всіх чисел, записаних при відповідях на ствердження по пунктах тексту № 2: 22,23,24,25,28,29,31,32,34,35,37,38,40; а Σ №2 – сума всіх чисел, записаних при відповідях по пунктах тексту № 2: 21,26,27,30,33,36,39.

Якщо отримана сума (по кожній шкалі) менша за 30 – це показник низької тривожності; від 31 до 45 – помірна тривожність, 46 і більше – висока тривожність. Реактивна тривога – це тенденція сприймати досить широке коло ситуацій такими, які загрозливі для себе. Особистісна тривога – це тенденція реагувати на ці ситуації появою різного рівня тривоги.

З метою корекції психоемоційного стану вагітних з патологією МЗ з початком вагітності призначали психотропну терапію. Вибір препаратів був індивідуальним залежно від тестування. Застосовували такі препарати: валеріана, настоянка собачої кропиви, седасен, нервохеель. За відсутності протипоказань застосовували бальнеоароматерапію препаратом Перезон валеріана. Також проводили індивідуальні сеанси психотерапії за участю психотерапевта. Деякі пацієнти отримали консультації та лікування у лікаря-невропатолога.

Визначення стресостійкості (СС) було проведено у 55 вагітних з патологією МЗ, які не отримували розробленого лікування, та в 50 жінок, які отримали розроблене лікування. За методом Спілбергера дослідження проведено в 52 жінок, які не отримували розроблене лікування, та в 64 жінок, які отримали лікування. З них 46 вагітних були з дифузно-фіброзною формою ФКХМЗ, 70 – з кістозно-вузловою формою, 20 вагітних без патології МЗ становили групу порівняння. Дослідження проведено в I та II половині вагітності.

Рівні кортизолу (К) і пролактину (П) визначалися в крові радіоімунним методом за допомогою лічильника „Гамма-12” та тест-системи для радіоімуннологічного дослідження ГДП ІБОХ НАНБ (Білорусь) та Immunotech (Чехія).

Усі матеріали оброблені статистично згідно з рекомендаціями О.П. Мінцера з використанням комп’ютера „Pentium-III”. Абсолютні величини оцінювали з використанням критерію t^* Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати досліджень стресостійкості у вагітних з дифузно-фіброзною формою, які не отримали розробленого лікування, представлено в табл. 1.

З табл. 1 видно, що у вагітних з ФКХМЗ переважав низький та помірний рівень СС. Так, у вагітних III групи (порівняння) у 41,4% обстежених виявлено високий

рівень СС, у той час як у вагітних I групи (дифузно-фіброзна форма) високий рівень СС спостерігався у 8,6% вагітних, а в II групі (кістозно-вузлова форма) – у 15,6%. У вагітних з патологією МЗ виявлено також низький Іс відносно групи порівняння, особливо в I групі: 56,5% проти 24,1%, тобто половина жінок із ФКХМЗ мали низьку СС, $p < 0,05$.

Показники індексів СС у вагітних I та II групи були в межах від 0,3 до 0,8, а у вагітних групи порівняння переважав показник ≥ 1 , що свідчить про стійкий рівень адаптаційних резервів організму щодо впливу стресогенних факторів зовнішнього середовища.

Зниження рівня СС у вагітних із ФКХМЗ супроводжувалося підвищеною тривогою, лабільністю, невпевненістю в позитивному результаті закінчення вагітності незалежно від її терміну, але особливо це визначалося на початку вагітності. Встановлено, що 13 жінок I групи (56,5%) та 12 (37,5%) II групи мали різну неврологічну симптоматику. Вони скаржилися на підвищену втому, дратівливість, порушення сну, нестійкість настрою, плаксивість, зниження працездатності.

Підвищений рівень тривоги під час вагітності та пологів відзначали 84,3% вагітних II групи, 91,3% – I групи і лише 58,1% вагітних у групі порівняння (III група) турбувалися за майбутні пологи ($p < 0,05$). Підвищений рівень тривоги стосовно здоров’я та розвитку майбутньої дитини відзначали 34,7% вагітних I групи, 46,8% – II групи та 34,4% – групи порівняння, тобто статистичної різниці між групами не виявлено.

У групі порівняння лише 2 (6,9%) жінки мали скарги невротичного характеру, і в цілому вагітні цієї групи характеризувалися психічною рівновагою, емоційною стійкістю, низьким рівнем неспокою та тривожності. У групі порівняння низький рівень СС визначався у 7 (24,1%) вагітних, помірний – у 10 (34,5%), у той час як за наявності кістозно-вузлової мастопатії 37,5% мали низький показник Іс; 46,8% – помірний і лише в 5 жінок (15,6%) психоемоційний показник був у нормі. За наявності дифузно-фіброзної форми мастопатії виявлявся низький та помірний рівень СС у 91,2% обстежених. Отримані дані свідчать про значні зміни в показниках Іс у вагітних із ФКХМЗ. Дослідження СС у жінок із ФКХМЗ залежно від виду патології і терміну гестації та за триместрами не виявили достовірної різниці в показниках Іс. Але кількість жінок з високим рівнем СС була найменшою в II триместрі вагітності, що підтверджує існуючу думку про найвищу напруженість систем адаптації саме в цей період. Це помітно й на прикладі даних щодо величини окремих складових, за якими власне й визначався рівень СС: адаптивності, емоційності, тривожності. Виявлено, що найнижчий показник адаптивності з одночасним підвищенням рівнів емоційності та тривожності спостерігався у II триместрі вагітності, у той час як на початку вагітності та наприкінці її аналогічні показники майже не відрізнялися між собою, причому тривожність перед пологами в обстежених жінок була найнижчою. Це можна пояснити тим, що, як правило,

Таблиця 1

Рівень стресостійкості у вагітних з дифузно-фіброзною формою ФКХМЗ, які не отримали розробленого лікування

Група вагітних	n	Розподіл жінок за рівнем стресостійкості, абс. число (%)		
		Високий	Помірний	Низький
I	23	2 (8,6)*	8 (34,7)	13 (56,5)*
II	32	5 (15,6)*	15 (46,8)	12 (37,5)*
III	29	12 (41,3)	10 (34,4)	7 (24,1)

Примітка: * – різниця статистично достовірна щодо групи порівняння, $p < 0,05$.

Таблиця 2

Рівень стресостійкості у вагітних з ФКХМЗ, які отримали розроблене лікування

Група вагітних	n	Розподіл жінок за рівнем стресостійкості, абс. число (%)		
		Високий	Помірний	Низький
I	22	6 (27,2)	11 (50)	5 (22,7)
II	28	15 (53,5)	13 (46,4)	12 (32,1)
III	29	12 (41,3)	10 (34,4)	7 (24,1)

жінки з ФКХМЗ протягом вагітності неодноразово перебували в стаціонарі, провели кілька курсів профілактики, а за необхідності – і терапії ускладнень гестаційного процесу, були достатньо інформовані про свій стан та про тактику майбутнього розродження, мали певний ступінь довіри до лікарів, тобто були підготовлені до такого стресорного процесу, як пологи.

Обстеження вагітних з ФКХМЗ після проведеного комплексного лікування представлено в табл. 2.

З табл. 2 видно, що дослідження підтверджують ефективність розробленого комплексного лікування та позитивний вплив на психоемоційний стан вагітних. Достовірної різниці в показниках СС із групою порівняння не виявлено.

Розроблене лікування сприяло підвищенню показника СС як у жінок I групи (дифузно-фіброзна форма) – 27,2% проти 8,6% до лікування, так і II групи (кістозно-вузлова форма) – 53,5% проти 46,8% до лікування. Кількість вагітних з низьким показником СС після лікування зменшилась у 2 рази в I групі (22,7% проти 56,5%, що не ліковані), та відповідно 32,1% проти 46,3% – у II групі. Ці показники наближались до показників рівня СС у групі порівняння.

Оцінка психоемоційного стану за методом Спілбергера показала, що серед жінок з ФКХМЗ, які не отримували лікування, переважали жінки з помірним рівнем актуальної тривоги, як в I, так і в II половині вагітності ($p < 0,05$).

Кількість жінок з високою актуальною тривогою не відрізнялась від показників у групі порівняння.

Дослідження психоемоційного стану в жінок з кістозно-вузловою формою, які не отримали розробленого лікування, показали достовірно вищий рівень реактивної тривоги при низьких показниках функціональних можливостей психічної адаптації – 46,6% проти 20% у жінок групи порівняння та відповідно 53,3% проти 15% у контрольній групі.

Аналіз результатів дослідження психоемоційного стану у вагітних, які отримали комплексне лікування, показав позитивні зміни результатів тестування за методом Ч. Спілбергера порівняно з показниками в жінок, які не отримали розробленого лікування. Але ці результати достовірно не відрізнялися від показника жінок групи порівняння.

Відхилення в психологічному стані у жінок з ФКХМЗ супроводжувались порушеннями гормонального гомеостазу. Це підтверджується результатами вивчення рівня кортизолу та пролактину в крові вагітних з патологією МЗ.

Результати досліджень концентрації стрес-асоційованих гормонів у вагітних з ФКХМЗ в I половині вагітності до та після лікування представлено в табл. 3.

Концентрація пролактину у жінок із кістозно-вузловою формою захворювання достовірно перевищувала, а з дифузно-фіброзною формою – мала тенденцію до підвищення рівня відносно аналогічних показників жінок III групи.

До призначення лікувального комплексу в жінок I групи у II половині вагітності концентрація кортизолу значно підвищувалась, подібна тенденція спостерігалась і у жінок II групи (табл. 4).

З таблиці видно, що підвищення концентрації стрес-асоційованих гормонів у крові вагітних основної групи свідчить про високий рівень психоемоційного стресу та напруження нейроендокринних механізмів адаптації за умов ФКХМЗ. Такі гормональні зміни можуть сприяти прогресуванню основного захворювання, впливаючи як безпосередньо, так і опосередковано на тканину МЗ, а також стати причиною ускладненого перебігу вагітності, зокрема загрози її переривання.

Таблиця 3

Концентрація кортизолу та пролактину в крові вагітних із фіброзно-кістозною хворобою молочних залоз у I половині вагітності до і після лікування

Група	Період обстеження	n	Гормональний показник	
			Кортизол, нмоль/л	Пролактин, нг/мл
I	До лікування	14	421,7±30,7	110,2±20,3
	Після лікування	15	494,0±29,4	78,9±12
II	До лікування	20	387,6±31,2	(148,2±13)*
	Після лікування	25	423,4±43,2	(145,5±17,6)*
III	Порівняння	26	408,7±36,9	72,6±6,4

Примітка: * – різниця достовірна відносно показників жінок III групи ($p < 0,05$).

Таблиця 4

Концентрація кортизолу та пролактину в крові вагітних із фіброзно-кістозною хворобою молочних залоз у II половині вагітності до та після лікування

Група	Період обстеження	n	Гормональний показник	
			Кортизол, нмоль/л	Пролактин, нг/мл
I	До лікування	14	(867,4±58)*	239,1±30,4
	Після лікування	11	(703,6±55) [°]	(190,8±21,7) [°]
II	До лікування	19	711,9±45,5	(262,0±14,5)*
	Після лікування	26	695,2±56,6	(281,0±17,9)*
III	Порівняння	19	669,8±49,9	218,2±14,7

Примітка: * – різниця достовірна відносно показників жінок III групи ($p < 0,05$); [°] – різниця достовірна відносно рівня до лікування ($p < 0,05$).

Відзначено сприятливий вплив лікувального комплексу на показники стрес-реактивності жінок із дифузною фіброною формою захворювання, що проявлялось зниженням та нормалізацією концентрації кортизолу та пролактину в I половині вагітності. У жінок із кістозно-вузловою формою захворювання суттєвих змін концентрації пролактину не визначалось. Цей показник залишався і після лікування стало підвищеним протягом вагітності.

ВИСНОВКИ

1. Установлено, що у вагітних із ФКХМЗ знижені показники Іс порівняно зі здоровими жінками, що проявлялося високим рівнем актуальної тривоги та низьким рівнем функціональних можливостей психічної адаптації: у 91,2% жінок з дифузною-фіброною формою і у 83,8% – з фіброзно-кістозною формою.

2. Тестування за методом Спілбергера свідчить, що за наявності дифузною-фіброною форми ФКХМЗ у групі жінок, які не отримали лікування, переважали пацієнтки з помірним рівнем актуальної тривоги як у I, так і в II половині вагітності. Серед жінок з кістозно-вузловою формою ФКХМЗ, які не отримували лікування, переважали пацієнтки з високим показником актуальної тривоги при зниженому показнику функціональних можливостей психічної адаптації – 46,6% проти 20% у групі порівняння та відповідно 53,3% проти 15%.

3. Секреція стрес-асоційованих гормонів (пролактину та кортизолу) у жінок основної групи підвищена або має тенденцію до підвищення, що свідчить про напруження нейроендокринних процесів адаптації внаслідок психогенного стресу за умов патології МЗ і може виступати в якості одного з патогенетичних чинників розвитку фіброзно-кістозної хвороби та акушерських ускладнень, зокрема загрози переривання вагітності. Особливо суттєві зміни секреції пролактину виявлено за умов кістозно-вузлової форми мастопатії.

4. Розроблене комплексне лікування позитивно впливає на функціональні можливості психічної адаптації в жінок з ФКХМЗ, що характеризується підвищенням рівня стресостійкості, психічною рівновагою та зниженням показника актуальної тривожності. Це сприяло зниженню акушерських ускладнень, зокрема загрози переривання вагітності.

Нейроэндокринные и психоэмоциональные стрессорные реакции и их коррекция у беременных с фиброзно-кистозной болезнью молочных желез

О.И. Буткова, Л.В. Диденко, И.А. Жабченко, З.М. Латышева

Доказана эффективность лечебных мероприятий у беременных с фиброзно-кистозной болезнью молочных желез при наличии нейроэндокринных и психоэмоциональных стрессорных изменений. **Ключевые слова:** фиброзно-кистозная болезнь, молочная железа, беременность, психоэмоциональное состояние, гормоны, лечение.

Neuroendocrinal and psychoemotional stress reactions and their correction for pregnant women with breast fibrosis-cystic disease

O.I. Butkova, L.V. Didenko, I.A. Zhabchenko, Z.M. Latisheva

We have examined the efficiency of medical treatment in the case of pregnant women with FCIM, which had changes in neuroendocrinal and neurosis reaction during their pregnancy.

Key words: breast fibrosis-cystic disease, lactic glands, pregnancy, psychoemotional state, hormones, treatment.

ЛІТЕРАТУРА

1. Волошина Н., Пашенко Н., Кебало Д., Макарова Ж. Негормональная терапия фиброзно-кистозной болезни молочных желез //Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – Т. 2, № 27. – С. 127–130.
2. Жержова Т.А., Курилова А.Ф. Принципы диагностики и лечения дисгормональных заболеваний молочных желез //36.наук.праць Асоц.акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2007. – С. 279–283.
3. Коган И.Ю. Мастопатия: фиброзно-кистозная болезнь: Учебно-метод. пособие. – ООО „Издатель Н-Л”, 2007. – 24 с.
4. Астахов В.М. Вагітність і пологи у жінок з психоемоційним стресом (профілактика, лікування фетоплацентарної недостатності та ускладнень пологів): Автореф. ... д-ра мед. наук: 14.00.05 /ПАГ АМН України – К., 1998. – 38 с.
5. Авраменко В.В. Психосоматическое акушерство. – СПб.: Сотис, 2001. – 320 с.
6. Бобырь Г.М. Психотерапевтическая коррекция сексуальной дисгармонии при хроническом аднексите и бесплодии у женщин //Международный медицинский журнал. – 2001. – № 2. – С. 76–78.
7. Анюта С.М. Роль хронического психоэмоционального стрессу у виникненні затримки розвитку плода //Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1997. – № 5. – С. 65–68.

Лікування неспецифічного вагініту в жінок у II–III триместрі вагітності

В.В. Камінський^{1, 2, 3}, О.М. Борис^{1, 2, 3}, В.В. Суменко^{1, 2}, І.О. Гак^{1, 2, 3}

¹Кафедра акушерства, гінекології та репродуктології НМАПО імені П.Л. Шупика

²Український державний інститут репродуктології НМАПО імені П.Л. Шупика

³Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини

У статті розглянуті питання ефективності та безпеки використання препарату Неотризол (вагінальні таблетки, що містять 100 мг неоміцину сульфату, 500 мг орнідазолу, 100 мг міконазолу та 3 мг преднізолону, виробництва Сінмедик Лабораторіз) у лікуванні неспецифічного вагініту в жінок у II–III триместрі вагітності. Після проведення дослідження отримана позитивна динаміка суб'єктивного та об'єктивного стану обстежуваних, зазначена добра переносимість та безпечність даного препарату. **Ключові слова:** неспецифічний вагініт, вагітність, Неотризол.

Інфекційні захворювання піхви як традиційно запального, так і дисбіотичного характеру становлять чималу клінічну проблему в акушерській і гінекологічній практиці, оскільки вони стрімко поширюються і мають великий вплив на якість життя жінок різного віку. Крім того, наявність цих захворювань призводить до хронізації запальних процесів внутрішніх статевих органів, погіршує їх прогноз, скорочує період стійкої ремісії хронічних захворювань матки та її придатків [2, 9].

Інфекційно-запальні захворювання геніталій у жінок репродуктивного віку викликають серйозні порушення репродуктивного здоров'я. Питання ефективності лікування неспецифічного і специфічного вагініту як однієї з найчастіших причин гінекологічної захворюваності залишається дуже актуальним [3, 17].

Видовий склад і спектр збудників генітальних інфекцій надзвичайно широкий. На даний час це питання має особливу значущість, що пов'язано з відсутністю виражених патогномонічних клінічних проявів, складнощами діагностики і високою частотою виникнення мікст-інфекцій у таких жінок (60–70% випадків) [4, 20].

У теперішній час неухильно збільшується кількість вагітних, що входять до групи ризику за такої патології, як передчасні пологи, невиношування вагітності, плацентарна недостатність та ін. Проблема передчасних пологів протягом багатьох років залишається одним з актуальних питань акушерства. Незважаючи на удосконалення методів діагностики та лікування, частота даної патології залишається на попередньому рівні і становить 7–10% від усіх пологів. Причому, за даними американських авторів, 9–10% дітей народжуються до 37 тиж, 6% – до 36, 2–3% до 33 тиж. Причинами перинатальної смертності в 50–70% випадках є ускладнення, що зумовлені передчасними пологами. В останні роки завдяки розвитку неонатальної медицини відзначається покращання прогнозу для новонароджених. Серед причин передчасного переривання вагітності одне з перших місць посідають інфекційні захворювання. Невиношування вагітності може бути наслідком запальних захворювань органів дихання, травлення, сечовидільної системи, а також безпосередньо інфекцій генітального тракту. Вагітність є періодом фізіологічного імунodefіциту. Якщо ж при цьому пацієнтка має хронічні захворювання (цукровий діабет, пієлонефрит, тонзиліт та ін.), ризик виникнення стану імунodefіциту невиміряно підвищується. Гормональні зсуви під час

вагітності, зміни імунологічної реактивності можуть активувати інфекцію та сприяти негативному впливу на перебіг та завершення вагітності, на сам плід і наступну адаптацію новонародженого. Досить частими ускладненнями при цьому є різні види порушень мікроекології піхви. В порушеннях мікроекології піхви під час вагітності грають роль і причини, і наслідки найбільш частих акушерських ускладнень як самих по собі, так і опосередковано через спробу не завжди ефективного їх лікування протягом усієї вагітності. До них можна віднести і неспецифічний вагініт, і кандидозний вульвовагініт, і бактеріальний вагіноз [5, 7, 29].

В останній час відзначається зростання частоти неспецифічних запальних захворювань жіночих статевих органів, серед яких питома вага належить неспецифічному вагініту. Необхідність проведення лікувальних і профілактичних заходів за наявності даної патології зумовлена не тільки вираженою клінічною симптоматикою, а також встановленою прямою кореляційною залежністю між дисбіотичним станом вагінального мікроценозу і персистенцією мікроорганізмів в ендометрії. Остання сприяє збільшенню частоти передчасних пологів, звичного невиношування вагітності, а також впливає на формування мікробіоценозу новонародженого.

Для найбільш повної та інтенсивної боротьби з неспецифічним вагінітом необхідно знати сучасні мікробіологічні аспекти етіопатогенезу даної патології [6]. Неспецифічний вагініт більшістю акушерів-гінекологів розцінюється як дисбактеріоз піхви, в основі якого лежить порушення мікробіоценозу. У нормі рН вагінального секрету становить 3,8–4,2, що зумовлено продукцією молочної кислоти штамами лактобацил, які визначають колонізаційну резистентність біотопу і перешкоджають надмірному збільшенню кількості інших 20–30 видів бактерій, що в нормі є в піхві в незначній кількості. У разі дестабілізації екосистеми (гормональні порушення, антибіотикотерапія, імунологічні порушення тощо) відбувається різке зниження кількості лактобацил, зростання рН піхвового секрету більше 4,5. При цьому створюються умови для масивного розмноження таких мікроорганізмів, як гарднерели, облігатно-анаеробні бактерії, вегетування яких ще більше пригнічує лактофлору і стимулює зростання кількості різних умовно-патогенних мікроорганізмів. Широке і не завжди виправдане використання для лікування неспецифічного вагініту антибактеріальних засобів призвело до зміни біологічних властивостей мікроорганізмів і клінічної картини захворювання. З'явилися резистентні до лікарських препаратів грампозитивні і грамнегативні бактерії [8, 10, 12, 14].

У 1892 р. А. Додерляйном уперше були описані лактобацили як переважаючий мікроорганізм нормальної піхвової мікрофлори, названий пізніше „паличкою Додерляйна”. Паралельно з вивченням нормальної мікрофлори піхви досліджувалася мікрофлора жінок з патологічними виділеннями зі статевих шляхів. При цьому з'явилось поняття „неспецифічний вагініт”, яке використовувалося з метою відрізнити цей синдром від специфічних захворювань, викликаних гонококами, трихомонадами, дріжджовими грибами.

У 1913 р. Curtis A. описав зігнуті рухомі анаеробні бактерії, виявлені у патологічних виділеннях хворих жінок, які були названі „Mobiluncus”. З цього періоду названий мікроорганізм вважався єдиним збудником „неспецифічного вагініту”, а захворювання називалося мобілунокоз.

Перше класичне клініко-епідеміологічне дослідження було проведено Н. Gardner і С. Duker у 1954 р. і опубліковано в 1955 р., з яким офіційно пов'язаний початок вивчення бактеріального вагінозу. Автори виділили нову бактерію із статевих шляхів жінок з патологічними виділеннями і підтвердили її етіологічне значення у розвитку „неспецифічного вагініту”. Ця бактерія була названа ними „Haemophilus vaginalis”, і відповідно був запропонований новий термін – „гемофільний вагініт” [11, 16, 30].

Подальші дослідження в 1963 р. дозволили вяснити, що ці бактерії не можуть таксономічно розцінюватися як гемофільні і були рекласифіковані в *Corynebacterium vaginalis*, і захворювання почали називати як корінебактеріальний вагініт.

Використання методу ДНК-РНК-гібридизації дозволило встановити їх приналежність до зовсім нового роду *Gardnerella*, названому на честь Н.Л. Gardner. Збудник почав носити назву „гарднерела”, а захворювання – „гарднерельозний вагініт”, або „гарднерельоз”.

У 1982 р. Р. Totten, R. Amsel, J. Hale і співавтори доказали, що гарднерели майже завжди виявляються у хворих, але можуть виявлятися також у 5–40% клінічно здорових жінок. Іншими словами, гарднерела не є єдиним збудником захворювання. У цьому ж році А. Blackwell і D. Barlow виявили провідну роль анаеробних бактерій при цьому захворюванні; внаслідок відсутності класичної запальної реакції воно було перейменовано в анаеробний вагіноз.

На сьогоднішній день найбільш вживаним терміном для визначення даної патології залишається „бактеріальний вагіноз” – БВ. Як нозологічна форма БВ був відокремлений з групи так званих неспецифічних вагінітів на пропозиції наукової групи King Holmes на Міжнародній конференції з проблеми „Vaginella”, яка відбулася у Стокгольмі в 1984 р. На ній було дано визначення БВ: „Це самостійне захворювання, яке характеризується появою виділень з піхви з неприємним запахом при відсутності в них патогенних збудників (*Trichomonas vaginalis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Candida albicans*) і ознак запалення слизової оболонки”.

Вчення про нормальну мікрофлору організму людини в теперішній час перебуває в центрі уваги клінічних мікробіологів. Це пов'язано з тим, що на тлі урбанізації та наростання екологічних проблем, в еру антибіотиків та інших факторів, які впливають на імунний статус макроорганізму, відбуваються значні зміни біоценозів організму, що склалися [15, 27].

Нормальна мікрофлора піхви забезпечує колонізаційну резистентність (КР). Під КР мається на увазі сукупність механізмів, які забезпечують постійність кількісного та видового складу нормальної мікрофлори, що попереджає заселення піхви патогенними мікроорганізмами чи збільшене розмноження умовно-патогенних мікроорганізмів, які входять до складу нормального мікроценозу. Результати сучасних досліджень дозволяють характеризувати вагінальну екосистему як досить динамічну та багатокомпонентну за видовим складом. Строга естрогензалежність є її відмінною особливістю та пояснює мінливість у різні періоди життя жінки, протягом менструального циклу в репродуктивному віці, а також під час вагітності [26, 28, 31].

У хворих на вагініт відзначають полімікробний склад мазка, велику кількість лейкоцитів, макрофагів, епітеліальних клітин, наявність вираженого фагоцитозу, морфологічні ознаки запального процесу. У разі виявлення гоно-

коків, трихомонад, міцелію, псевдогіфів, спор встановлюють відповідний етіологічний діагноз.

Запропонована класифікація проста та інформативна, оскільки поєднує інтерпретацію даних мікробіологічного дослідження мазка піхви, характеристику клінічного перебігу і відповідну конкретну нозологічну форму.

У здорових жінок репродуктивного віку загальна кількість мікроорганізмів у піхвовому секреті становить 6–8,5 lg КОЕ/мл і складається з різних видів, число яких може сягати 40 і більше. Домінуючими бактеріями піхвового середовища є *Lactobacillus spp.* (45–98%), в основному мікроаерофіли. Значно меншою частиною є облигатно-анаеробні види лактобацил.

Під час вагітності під впливом гормонів жовтого тіла епітелій піхви потовщується, еластичність клітин проміжного шару збільшується. Виникають несприятливі умови для життєдіяльності лактобацил. Унаслідок постійно низьких показників рН (3,8–4,2) створюються сприятливі умови для кількісного збільшення таких мікроорганізмів транзитної групи, як мікоплазми та гриби [18, 32].

Неспецифічний вагініт (кольпіт) – інфекційно-запальне захворювання піхви, зумовлене дією умовно-патогенних мікроорганізмів. Умовно-патогенними вважають такі бактерії, які присутні у піхві в нормі і за певних умов можуть спричинити захворювання (стафілокок, стрептокок, *E. coli* та ін.). Найчастіше спостерігається два різновиди: серозно-гнійний та дифузний вагініт. Тяжкість перебігу вагініту залежить від форми: гостра, підгостра, хронічна (рецидивуюча). Основними симптомами є:

1. Виділення з піхви – рідкі, водянисті, гнійні, пінисті, у разі сильного злущування епітелію можуть ставати густими, мають неприємний запах.
2. У гострій стадії хворі часто скаржаться на свербіж у ділянці входу в піхву.
3. Неприємні відчуття (дискомфорт, печіння) у ділянці статевих органів і малого таза.
4. Можливі скарги на порушення сечовипускання.
5. Неможливість статевих контактів унаслідок сильного болювого синдрому.

Причинними факторами розвитку неспецифічного вагініту є:

- різні захворювання загальносоматичного характеру, що пов'язані зі зниженням імунітету;
- порушення правил загальної і особистої гігієни;
- стан, за наявності якого знижена естрогенна насиченість організму. Гормон естроген приймає безпосередню участь в утворенні молочної кислоти, яка забезпечує існування нормальної мікрофлори в піхві і є захисним бар'єром;
- запальні захворювання сечовидільної системи [21, 24, 28].

Дисбіоз піхви виявляється в 70% породіль, діти яких народжуються з ознаками внутрішньоутробної інфекції. Понад 50% порушень складу мікроценозу піхви перебігають без клінічних проявів, хоча безсимптомні форми захворювання впливають на репродуктивне здоров'я жінок чи не більш значимо, ніж симптоматичні, оскільки залишаються невиявленими і, як наслідок, нелікованими. Тому діагностика інфекційної патології піхви, поряд з виявленням абсолютних патогенів (збудників ЗПСШ), повинна включати характеристику складу вагінального мікроценозу. В разі виявлення патології результати комплексного мікробіологічного обстеження повинні бути обґрунтованими для проведення цілеспрямованого етіотропного лікування, кінцевою метою якого є відновлення нормоценозу піхви.

Вагінальна мікрофлора є індикатором стану здоров'я жінки, динамічною системою, що реагує на зміни гормо-

нального та імунологічного статусів в умовах різних патологічних станів. Порушення мікроекології піхви – бактеріальний вагіноз – стан, що найчастіше виявляють у жінок репродуктивного віку. У разі БВ відбувається елімінація лактобацил, що супроводжується колонізацією піхви строгими анаеробами та гарднерелою. Наслідком зменшення чи відсутності фізіологічних лактобацил є недостатня кількість молочної кислоти та підвищення рН середовища піхви. Нейтральне середовище, що утворилось таким чином, сприяє розвитку різних патогенних мікробів, деяких анаеробів, а також трихомонад. Вважається, що грамнегативні коки лактобацил, що з'являються в разі піхвових інфекцій, впливають на розвиток патогенних мікробів, зокрема *Gardnerella vaginalis*. Грамнегативні коки майже завжди виявляються в піхвових виділеннях з 5-м ступенем чистоти (трихомоніаз), а також з 3-м ступенем чистоти (гнійний бактеріальний кольпіт) [1, 23].

В ряді досліджень було доказано, що частота виявлення БВ більшою мірою залежить від контингенту обстежуваних жінок. Вона становить 17–19% у групах планування сім'ї, 24–37% – у жінок із сексуально-трансмісивними захворюваннями, 15–37% – у вагітних і 61–87% – у пацієнток з патологічними білками [13, 19].

БВ спричинює не один який-небудь патогенний збудник, як у разі таких класичних інфекційно-запальних захворювань, як гонорея, трихомоніаз, кандидоз. З етіологічної позиції БВ – це полімікробна хвороба, що зумовлена зміною нормальної вагінальної екології з вираженою проліферацією анаеробів як у видовому, так і в кількісному відношенні. Піхвова мікрофлора в пацієнток з БВ включає комбінацію аеробних, факультативно-анаеробних, оксигентолерантних анаеробних і строгих анаеробних мікроорганізмів, що існують у симбіозі один з одним. В разі БВ зникають одні різновиди мікроорганізмів і з'являються інші. І в цьому випадку етіологічним фактором виступає не який-небудь окремо взятий мікроб, а їх асоціація з притаманними їй специфічними біологічними особливостями, які вона отримує в симбіозі різних мікроорганізмів. Кожний з асоціантів може й не мати ті властивості, якими характеризується асоціація в цілому. Важко в такому випадку віддати перевагу якому-небудь одному чи двом мікроорганізмам. З етіологічної точки зору важливі всі бактерії, що набувають у симбіозі з іншими видами властивості, які самостійно в них відсутні. Зміни мікрофлори в разі БВ можуть бути результатом альтернативного механізму, за якого лактобацили та вагінальний епітелій конкурують з іншими мікроорганізмами [22, 25].

Загальновідомо, що одними з найпоширеніших лікарських засобів у практиці лікарів-гінекологів для лікування запальних процесів є антибактеріальні та антисептичні препарати місцевого призначення, які мають широкий спектр дії. Найбільш сприятливим результатом застосування антибактеріальних та антисептичних препаратів є знищення всіх патологічних збудників, які спричинили запальний процес, зняття симптомів запалення та відновлення функції ураженої тканини. Проте це вдається не завжди, тому що однією із серйозних причин цього є поліетіологічність запалення та недостатньо широкий спектр дії антибактеріальних препаратів. Також загальновідомо токсична дія антибактеріальних препаратів на організм. Тому у відповідних випадках доцільним є використання комбінованих препаратів, які мають найменшу ймовірність побічної дії. Це має дуже важливе значення, коли виникає необхідність лікувати вагітну жінку. Лікування має бути високоефективним та безпечним.

Препарат Неотризол компанії Сінмедік Лабораторіз відповідає всім зазначеним вище вимогам. Неотризол є

раціональною комбінацією 100 мг неоміцину сульфату, який має широкий спектр дії і високу активність щодо грампозитивних, грамнегативних мікроорганізмів; 500 мг орнідазолу, що діє переважно на анаеробну флору та на протозойних збудників; 100 мг міконазолу, що діє на гриби, та 3 мг преднізолону, що усуває симптоми запалення. Також неоміцину сульфат, міконазол, орнідазол та преднізолон у разі місцевого застосування є безпечними, з найменшою кількістю побічних ефектів, бо мають незначну абсорбцію в системне кров'яне русло. Отже, кожна складова Неотризолу потенціє та доповнює одна одну, саме тому цей комбінований препарат діє на широкий спектр збудників запальних процесів жіночої статеві системи і є безпечним.

Відомо, що обмеженнями в застосуванні антибактеріальних препаратів та їх комбінацій є побічні реакції (ПР) з боку травного тракту, печінки тощо. Тому під час вибору лікарських засобів або їх комбінацій доцільно визначити співвідношення користь/ризик, чи потребує пацієнт у разі застосування таких препаратів додаткових методів контролю або одночасного застосування лікарських засобів, які б знижували ПР. Важливим є також: за яким дозовим режимом доцільніше призначати антибактеріальні препарати, щоб максимально уникнути ПР, які ознаки є чіткими критеріями, що вимагатимуть відміни препарату або зниження його дози.

Механізм дії орнідазолу пов'язаний з порушенням структури ДНК у чутливих до нього мікроорганізмів. Препарат легко проникає в мікробну клітину і, зв'язуючись із ДНК, порушує процес реплікації. Орнідазол активний щодо *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia lamblia* (*Giardia intestinalis*), а також до таких анаеробних бактерій, таких як *Bacteroides* та *Clostridium spp.*, *Fusobacterium spp.* та анаеробних коків.

Неоміцин є антибіотиком, який належить до групи аміноглікозидів. Аміноглікозиди мають високу активність щодо грамнегативних, а також є ефективними щодо грампозитивних бактерій. Неоміцин проникає в бактеріальну клітину за рахунок вироблення аномальних білків. Ці білки блокують продукцію білків, необхідних для виживання бактерій.

Міконазол є противірусним препаратом, який призначений для місцевого лікування вульвовагінального кандидозу (moniliasis), він ефективний щодо грибів роду *Candida*.

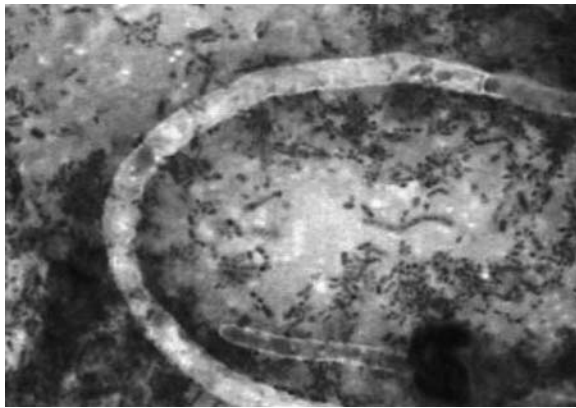
Преднізолон є синтетичним кортикостероїдним препаратом, який застосовується для зменшення проявів симптомів запалення; він гальмує секрецію та вивільнення медіаторів запалення, проліферативні процеси в разі запальних захворювань та знижує ймовірність утворення рубців.

У разі місцевого застосування орнідазолу його концентрація в тканинах піхви значно переважає концентрацію, яка досягається після перорального та внутрішньовенного застосування, системної дії його не спостерігається. Виявляється висока активність препарату після місцевого застосування; міконазол у разі місцевого застосування має вибірково токсичність для дріжджоподібних грибів роду *Candida*; преднізолон у разі місцевого застосування зменшує прояви симптомів запалення, у тому числі й гіперемію, системної дії не спостерігається.

Мета нашого дослідження – вивчити ефективність та безпечність використання препарату Неотризол (вагінальні таблетки, що містять 100 мг неоміцину сульфату, 500 мг орнідазолу, 100 мг міконазолу та 3 мг преднізолону) у лікуванні неспецифічного вагініту в жінок у II–III триместрі вагітності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На базі клініки кафедри акушерства, гінекології та репродуктології УДІР НМАПО ім. П.Л. Шупика у відділеннях



Мал. 1. Цитограма. Виразений кольпіт з дистрофічними змінами епітелію. Візуалізуються значна кокобактеріальна мікрофлора, псевдоміцелій гриба. Фарбування за Папенгеймом. X 1000

Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини було обстежено 100 жінок у II–III триместрі вагітності із неспецифічним вагінітом. Середній вік жінок становив від 18 до 40 років. Критеріями виключення з дослідження були: вагітність у I триместрі, індивідуальна непереносимість досліджуваного препарату, неефективність препарату на підставі оцінки клінічної симптоматики протягом 72 год після початку лікування, виникнення в пацієнтки під час дослідження тяжких і/або неочікуваних ПР, значне погіршення загального стану в період дослідження, недотримання режиму призначення препарату.

Всім досліджуваним було проведено комплексне обстеження, яке передбачало оцінку їх клінічного стану, збір анамнезу, скарг, зовнішнього огляду й огляду в дзеркалах; кольпоскопії, бактеріоскопічного дослідження виділень та бактеріологічного дослідження з визначенням чутливості, визначення рН, аміний тест, біохімічний аналіз крові.

Для цитологічного, бактеріоскопічного та бактеріологічного дослідження за загальноприйнятою методикою проводився забір виділень із поверхні шийки матки, цервікального каналу та піхви.

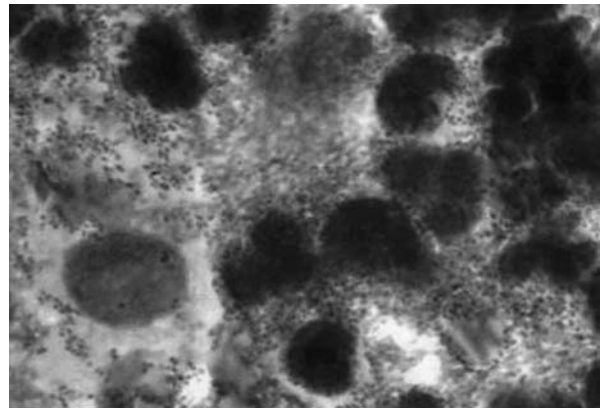
У всіх хворих до початку лікування спостерігалися клінічні симптоми неспецифічного вагініту: виділення з піхви – рідкі, водянисті, гнійні, пінисті, з неприємним запахом, свербіж у ділянці входу в піхву, неприємні відчуття (дискомфорт, печіння) у ділянці статевих органів і малого таза, порушення сечовипускання, неможливість статевих контактів, пов'язана із сильним боєм. Під час кольпоскопії виявлялася картина дифузного кольпіту, показники нормальної мікрофлори були значно порушені, висівалась умовно-патогенна мікрофлора та був значно знижений вміст лактобактерій.

Цитологічна картина в разі вираженого кольпіту характеризувалася запальним процесом, на що вказували велика кількість лейкоцитів у препараті, присутність кокобактеріальної мікрофлори, псевдоміцелію грибів (мал. 1).

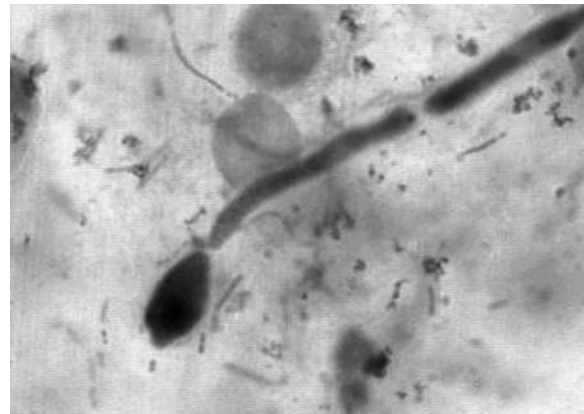
Цитологічна картина в разі кольпіту, зумовленого бактеріальною мікрофлорою і анаеробними мікроорганізмами, характеризувалася великою кількістю лейкоцитів, мікроорганізмів, дистрофією епітелію (мал. 2).

Цитологічна картина в разі кольпіту, спричиненого грибами роду *Candida*, характеризувалася активним процесом проростання хламідоспор («росткові трубки») (мал. 3).

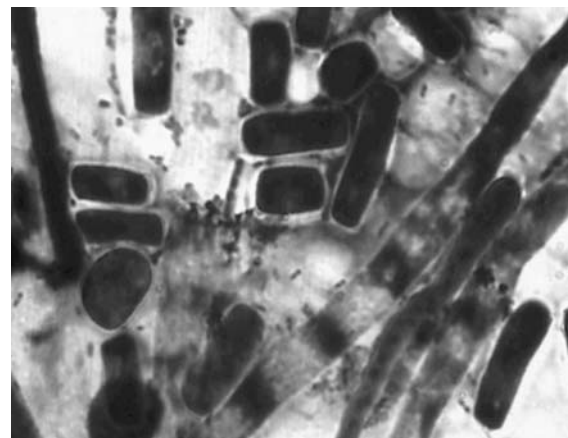
Цитологічна картина в разі кольпіту, спричиненого рідкісними формами грибів, характеризувалася великою кількістю прямокутного псевдоміцелію та хламідоспор (мал. 4).



Мал. 2. Цитограма. Запальний процес, зумовлений бактеріальною мікрофлорою і анаеробними мікроорганізмами. Велика кількість лейкоцитів, мікроорганізмів, дистрофія епітелію. Фарбування за Папенгеймом. X 1000



Мал. 3. Цитограма. Запальний процес, спричинений грибами роду *Candida*. Активний процес проростання хламідоспор («росткові трубки»). Фарбування за Папенгеймом. X 1000



Мал. 4. Цитограма. Кольпіт, спричинений рідкісними формами грибів: велика кількість прямокутного псевдоміцелію та хламідоспор. Фарбування за Папенгеймом. X 1000

Схема лікування. Для місцевого лікування неспецифічного вагініту в жінок у II–III триместрі рекомендується застосовувати препарат Неотрізол 8 днів.

Досліджуваний препарат вводиться глибоко в піхву по 1 таблетці на ніч, після введення слід полежати не менше 15 хв. Необхідно продовжувати застосовувати препарат навіть тоді, коли зникли всі симптоми захворювання.

Ступінь вираженості симптомів неспецифічного вагініту (n = 100)

Симптоми	Вираженість симптомів							
	Відсутня		Слабка		Помірна		Виражена	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Виділення з піхви (рідкі, водянисті, гнійні, пінисті, у разі сильного злущування епітелію можуть ставати густими, мають неприємний запах)	7	7±2,55	12	12±3,2	49	49±4,9	30	30±4,5
Свербіж	14	14±3,46	23	23±4,2	36	36±4,8	27	27±4,4
Печіння статевих органів, дискомфорт	19	19±3,92	27	27±4,4	42	42±4,9	12	12±3,2
Гіперемія, набряк слизової оболонки піхви	4	4±1,96	16	16±3,6	41	41±4,9	39	39±4,8
Дизуричні розлади	8	8±2,7	32	32±4,6	33	33±4,7	27	27±4,4
Диспареунія внаслідок сильного больового синдрому	16	16±3,6	22	22±4,2	34	34±4,8	28	28±4,5

Порядок введення

1. Розташувати вагінальну таблетку в аплікаторі.
2. Занурити аплікатор з таблеткою в теплу (30–40 °С) кип'ячену воду на кілька секунд.
3. Вставити аплікатор з таблеткою обережно якомога глибше в піхву (краще в положенні на спині).
4. Залишити таблетку в піхві, видаливши її з аплікатора, після чого аплікатор помити теплою мильною водою, ополоснути та висушити.

Вторинний огляд пацієнтів проводили після 8-денного курсу лікування, тобто проводилася оцінка ефективності препарату, а оцінка безпечності включала реєстрацію і аналіз побічних ефектів.

Критеріями ефективності були: усунення або зменшення проявів суб'єктивних симптомів захворювання (підвищена кількість виділень та неприємний їх запах, дискомфорт та зуд в області зовнішніх статевих органів); клінічне покращання симптоматики вагініту (зникнення гіперемії, набряку та значне зменшення виділень із піхви); нормалізація показників бактеріоскопічного дослідження (допустима кількість лейкоцитів і бактерій у полі зору – 1-й або 2-й тип мазка); елімінація збудника за даними бак-

теріологічного дослідження до нормальних концентрацій у біотопі (не більше 10³), а також відновлення біоценозу піхви і наявність лактобактерій.

Дані клінічних і лабораторних досліджень статистично оброблені методом варіаційної статистики з урахуванням критерію Ст'юдента. Для оцінки вірогідності отриманих результатів прийнятий рівень значимості p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Характер скарг та клінічні ознаки неспецифічного вагініту представлені в табл. 1.

Згідно з представленими даними, Неотризол виявився нетоксичним препаратом, що не спричиняє сенсibiлізації. Препарат добре переносився всіма пацієнтами, дуже рідко траплялися спазми та головний біль, подразнення, свербіж, печіння, кропив'янка, шкірні висипання тощо.

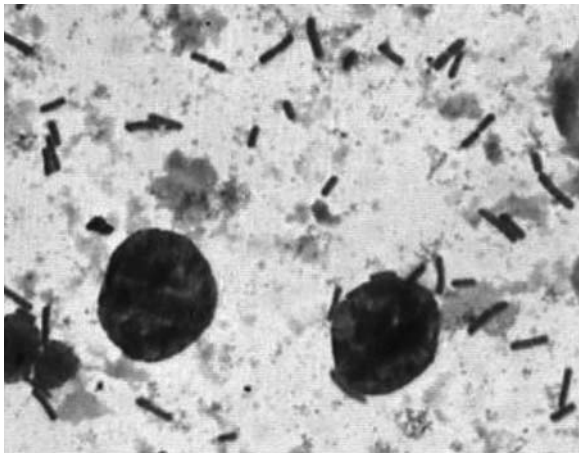
Під час вивчення мікробіоценозу вагітних із неспецифічним вагінітом було виявлено (табл. 2), що нормоценозу (*Lactobacillus* > 10⁶ КУО/мл) не було у жодної жінки. У всіх жінок була присутня різноманітна коко-бактеріальна мікрофлора, серед якої переважали представники умовно-

Таблиця 2

Кількісні показники біоценозу різних біотопів організму жінок основної групи фертильного віку з неспецифічним вагінітом до та після лікування Неотризолом

Види мікроорганізмів	Показники біотопів до лікування, n=100		Показники біотопів після лікування, n=100	
	Піхва		Піхва	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Кишкова паличка	65	65±4,76	5	5±2,18*
<i>Mobiluncus</i> spp.	38	38±4,8	1	1±0,99*
Стафілокок епідермальний	47	47±5	4	4±1,96*
Гриби роду <i>Candida</i>	7	7±2,55	-	-
<i>Corynebacterium minutissium</i>	31	31±4,62	2	2±1,4*
Стафілокок золотистий	25	25±4,33	1	1±0,99*
Стрептокок фекальний	37	37±4,82	2	2±1,4*
<i>Gardnerella vaginalis</i>	14	14±3,46	-	-
<i>Lactobacillus</i> >10 ⁶ КУО/мл	-	-	32	32±4,66*
<i>Lactobacillus</i> 10 ³ -10 ⁶ КУО/мл	2	2±1,4	53	53±4,99*
<i>Lactobacillus</i> <10 ³ КУО/мл	5	5±2,18	2	2±1,4*

Примітка: * – p<0,05.



Мал. 5. Цитограма. Відновлення біоценозу: наявність епітелію з базофільною цитоплазмою, «голих» ядер, великої кількості лактобактерій та відсутність лейкоцитів після лікування Неотризолом. Фарбування за Папаніколу. X 1000

патогенних та патогенних мікроорганізмів. Визначення видів збудників у досліджуваних жінок показало, що до лікування найбільш високими були показники кишкової палички ($65 \pm 4,76$), *Mobiluncus spp.* ($38 \pm 4,8$), стафілокока епідермального (47 ± 5), *Corynebacterium minutissimum* ($31 \pm 4,62$), стафілокока золотистого ($25 \pm 4,33$), стрептокока фекального ($37 \pm 4,82$), *Gardnerella vaginalis* ($14 \pm 3,46$), грибів роду *Candida* ($7 \pm 2,55$).

Отримані нами результати представлені в табл. 2. Як свідчать наведені дані, після призначеної терапії Неотризолом у більшості жінок вдалося досягти позитивного ефекту. Так, у групі дослідження після застосування Неотризолу частота виділення кишкової палички зменшилася в 7,7 рази; *Mobiluncus spp.* – у 2,6 рази; стафілокока епідермального – у 8,5 рази; *Corynebacterium minutissimum* – у 6,45 рази; стафілокока золотистого – у 4 рази; стрептокока фекального – у 5,4 рази. Гриби роду *Candida*, що до лікування виявлялися в 7 жінок, та *Gardnerella vaginalis* – відповідно у 14 пацієнток, після лікування не виявлені в жодній жінки. Отже, це дозволяє сказати про високу ефективність препарату Неотризол у лікуванні вищезазначеної патології. Виявлено тенденцію до відновлення власної лактобацилярної мікрофлори, яка відновилася повністю в 32 жінок, а в більшості пацієнток перейшла зі стану тяжкого до стану помірного дисбіозу. На жаль, після проведеного лікування у $2 \pm 1,4\%$ жінок залишився стан тяжкого дисбіозу, що можна пояснити тяжкими порушеннями не тільки місцевого, але й загального імунітету, що, можливо, потребує системного лікування.

Схема лікування препаратом Неотризол забезпечила високу бактеріологічну ефективність – $97,4\%$, що підтверджено значним поліпшенням клінічної картини захворювання, зниженням обміненія статевих шляхів мікрофлорою, за даними клінічного та бактеріологічного аналізу, а також задовільними віддаленими результатами лікування. Показники клінічного одужання становили 96% .

Після закінчення лікування проводили цитологічний, бактеріоскопічний, бактеріологічний, кольпоскопічний контроль. Слід зазначити, що лікування Неотризолом не тільки пригнічувало патогенні мікроорганізми, але й сприяло відновленню нормального біоценозу в більшості випадків без додаткових лактобактеріопрепаратів. При цьому спостерігали: наявність «чистих» форм у мазках, відсутність лейкоцитів, епітелій без дистрофії, лактобак-

теріоформні палички, відсутність елементів гриба, трихомонад, бактерій (мал. 5). Слід відзначити ефективність даного препарату щодо рідкісних форм грибів *Candida tropicalis, globrata* та ін.

Результати даних досліджень доводять достовірну ефективність застосування препарату Неотризол (вагінальні таблетки, що містять 100 мг неоміцину сульфату, 500 мг орнідазолу, 100 мг міконазолу та 3 мг преднізолону, виробництва Сінмедик Лабораторіз) у лікуванні неспецифічного вагініту в жінок у II–III триместрі вагітності, оскільки $p < 0,05$ при $n = 100$ (див. табл. 2).

ВИСНОВКИ

Отримані результати показали високу ефективність та безпечність застосування комбінованого протимікробного препарату Неотризол.

Зручність використання, практична відсутність побічних ефектів та добра переносимість препарату забезпечують високу комплаєнтність хворими рекомендованим режимом терапії.

Результати даних клінічних досліджень дозволяють рекомендувати Неотризол як препарат вибору в лікуванні неспецифічного вагініту в жінок у II–III триместрі вагітності.

Лечение неспецифического вагинита у женщин во II–III триместре беременности

В.В. Каминский, Е.Н. Борис, В.В. Суменко, И.А. Гак

В статье рассмотрены вопросы эффективности и безопасности использования препарата Неотризол (вагинальные таблетки, содержащие 100 мг неомидина сульфата, 500 мг орнидазола, 100 мг миконазола и 3 мг преднизолон, производства Синмедик Лабораториз) при лечении неспецифического вагинита у женщин во II–III триместре беременности. После проведенного исследования получена положительная динамика субъективного и объективного состояния обследуемых, отмечена хорошая переносимость и безопасность данного препарата.

Ключевые слова: неспецифические вагиниты, беременность, Неотризол.

Nonspecific vaginitis treatment in pregnant women in II–III trimesters

V.V. Kaminsky, O.M. Boris, V.V. Sumenko, I.O. Gak

The usage and efficiency of Neotrizol (vaginal tablets with 100 mg neomycin sulfatis, 500 mg ornidazoli, 100 mg myconazoli and 3 mg prednizoloni) for nonspecific vaginitis treatment in pregnant women in II–III trimesters. A positive dynamics of women, subjective and objective status, good reactions and safety of this preparation was showed.

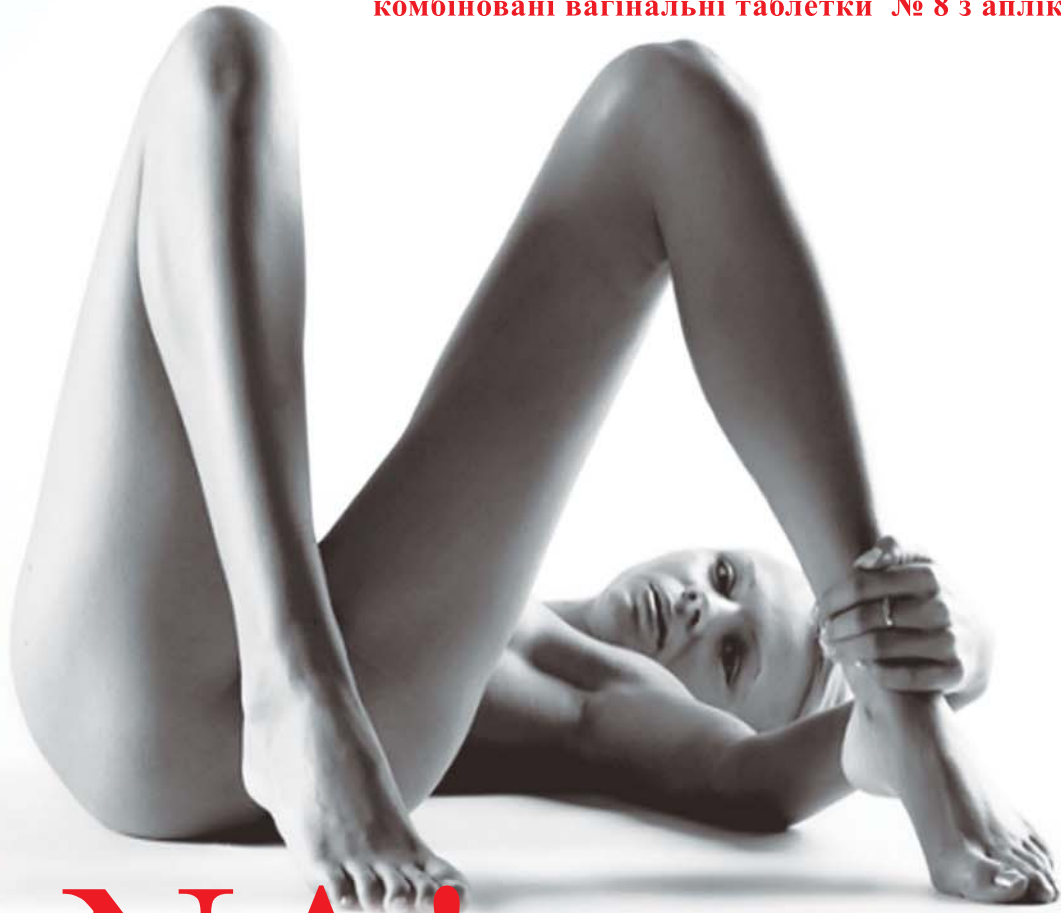
Key words: nonspecific vaginitis, pregnancy, Neotrizol.

ЛІТЕРАТУРА

1. Адаскевич В.П. Инфекции, передаваемые половым путем. – Нижний Новгород: Издательство НГМА, Москва: МЕДИЦИНСКАЯ КНИГА, 2001. – С. 189–201.
2. Айзятюлов Р.Ф. Сексуально-трансмиссивные заболевания (этиология, клиника, диагностика, лечение): Иллюстрированное руководство. – Донецк: Каштан, 2004. – С. 400.
3. Амбулаторно-поликлиническая помощь в гинекологии / Под редакцией В.А. Бенюка. – К.: Издат. дом «Здоровье Украины», 2007. – 512 с.
4. Анкирская А.С. Использование интравагинальных средств менструальной гигиены и микрофлора влагалища // Информационный журнал по акушерству и гинекологии – АГ Инфо. – 2000, № 1. – С. 44–46.
5. Антонова О.Л., Говоруха И.Т., Гриценко Л.З., Чайка К.В. Особенности микробиоценоза генитального тракта при беременности / В кн.: Инфекции в акушерстве и гинекологии / Под ред. проф. В.К. Чайки. – Донецк: ООО «Альматео», 2006. – С. 11–28.
6. Воронова С.И. Бактериальный вагиноз у беременных: Обзор // Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. – 2000. – № 1: 0202–2680. – С. 50–55.
7. Голота В.Я., Никонюк Т.Р., Бенюк В.А. Проблема бактериального вагиноза // Український журнал дер-

НЕОТРИЗОЛ

комбіновані вагінальні таблетки № 8 з аплікатором



SANA!

НЕОТРИЗОЛ

- добре переноситься
- має широкий спектр дії
- можна призначати при вагітності
- швидко усуває свербіж, печію та біль
- не забарвлює виділення та не забруднює білизну



- матології, венерології, косметології. – 2005. – № 4 (19). – С. 77–80.
8. Довгань А.А. Сучасні аспекти профілактики і терапії неспецифічних вагінітів у гестаційному періоді: Дис. ... канд. мед. наук. – К., 2002.
9. Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передаваемых половым путем. – Мед. литература, 2003. – С. 264.
10. Ершов Г.В., Бочкарев Д.Н. и др. Этиологическая структура и резистентность возбудителей воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин // *Клин. микробиол. и антимикроб. химиотер.* – 2004. – № 6 (2). – С. 201–203.
11. Квітка Н.В., Перемот С.Д., Смілянська М.В. Проблема внутрішньоклітинних інфекцій в етіології запальних гінекологічних захворювань // *Annals of Mechnicov Institute.* – 2008. – № 1.
12. Кира Е.Ф. Инфекции и репродуктивное здоровье // *Журнал акушерства и женских болезней.* – 1998. – Вып. 3–4. – С. 71–78.
13. Кудрявцева Л.В., Ильина Е.Н. и соавт. Бактериальный вагиноз: Посobie для врачей. – М., 2001. – С. 56.
14. Наумкина Е.В. и др. Изучение вагинального микробиоценоза в комплексной диагностике инфекций влагалища: методические рекомендации для врачей – Омск, 2006. – С. 23.
15. Никоненко А.Г. Слизистые оболочки – важный участок защитного барьера организма // *Здоров'я України.* – 2005. – № 5 (114). – С. 36–37.
16. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Инфекции в акушерстве и гинекологии: Практическое руководство по диагностике и антимикробной химиотерапии. – М., 2003. – С. 33–39.
17. Основні результати діяльності акушерсько-гінекологічної служби України у 2003 році (ситуаційний аналіз) / Дудіна О.О., Жилка Н.Я., Піотрович Л.М. та ін. // *Здоровье женщины.* – 2004. – № 3. – С. 9–19.
18. Порівняльний кількісний аналіз показників микробиоценозу різних біологічних середовищ у жінок з вірусно-бактеріальною та бактеріальною етіологією запальних процесів геніталій / Вовк І.Б., Ревенько О.О., Борисик О.Ю. та ін. // *Здоровье женщины.* – 2005. – № 3 (23). – С. 79–82.
19. Прилепская В.Н. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы / Под ред. Прилепской В.Н. – М.: МЕДпресс, 2003. – С. 265.
20. Прилепская В.Н. Особенности инфекционных процессов нижнего отдела половых путей. Возможности терапии препаратами для локального применения // *Гинекология.* – 2000. – № 2 (2). – С. 22–27.
21. Рекомендации по лечению заболеваний, передающихся половым путем. – К.: Фармацевт Практик, 2004. – С. 194.
22. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. – 2005. – № 1. – С. 30–35.
23. Ткаченко Л.В., Жукова С.И. // *Гинекология.* – 2005. – № 7. – С. 2.
24. Чайка В.К., Демина Т.Н. Невынашивание беременности: проблемы и тактика лечения. – Севастополь: Вебер, 2001. – С. 268.
25. Amsel R., Totten P.A., Spiegel C.A. et al. Nonspecific vaginitis: diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations // *Am. J. Med.* – 2000. – V. 74. – P. 14–22.
26. Burton J.P., Cadieux P., Reid G. Improved understanding of the bacterial vaginal microbiota of women before and after probiotic instillation // *Appl. Environ. Microbiol.* – 2003. – V. 69. – P. 97–101.
27. Edwards L. The diagnosis and treatment of infectious vaginitis. // *Dermatol Ther.* – 2004. – V. 17. – P. 102–110.
28. Hill L.V.N., Embil J.A. Vaginitis current microbiologic and clinical concepts. *Can Med Assoc* 19. – 2006. – V. 134. – P. 321–331.
29. Leitch H., Bodner-Adler B., Brunbauer M. et al. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2003. – V. 189. – P. 139–147.
30. Monif GRG. Diagnostic clues from vaginal odors // *Contemp Ob Gyn.* – 2001. – V. 22. – P. 199–220.
31. Morelli L., Zonenenschain D., Del Piano M. et al. Utilization of the intestinal tract as a delivery system for urogenital probiotics // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2004. – V. 38 (Suppl. 6). – P. 107–110.
32. Reid G., Devillard E. Probiotics for mother and child // *J. Clin. Gastroenterol.* – 2004. – V. 38 (Suppl.). – P. 94–101.

Опыт лечения кандидозного вульвовагинита у беременных препаратом Залаин

А.Т. Егорова, М.И. Базина, Е.А. Савицкая

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого

Кандидозный вульвовагинит (КВ) – инфекционное поражение нижнего отдела половых органов, вызванное дрожжеподобными грибами рода *Candida*. У 85–90% пациентов этиологическим фактором возникновения КВ является *Candida albicans*. В 10–15% наблюдений инфекцию вызывают другие виды *Candida* – не *albicans*: *Candida glabrata*, *Candida Tropicalis*, *C. Pseudotropicalis*, *C. Krusei*, *C. Parapsilosis*, *C. Guilliermondi* и др. В последние годы частота КВ у женщин репродуктивного возраста возросла в два раза и составляет, по данным разных авторов, от 26 до 40–45% в структуре воспалительных заболеваний влагалища. Хотя бы раз в жизни кандидозный вульвовагинит наблюдается у 75% женщин и у 45% заболевание носит рецидивирующий характер. Многие исследователи связывают это с избыточным применением многочисленных антимикотических средств, селекцией резистентных к этим препаратам видов кандид и самолечением при рецидивах заболевания [3, 4, 6].

Колонизация слизистой влагалища и вульвы грибами усилена во время беременности, что обусловлено изменением гормонального баланса, накоплением гликогена в эпителиальных клетках влагалища, иммуносупрессорным действием высокого уровня прогестерона и присутствием в сыворотке крови фактора иммуносупрессии. КВ встречается у 30–40% беременных и характеризуется разнообразием проявлений. У половины беременных заболевание носит малосимптомный характер, а у половины приобретает рецидивирующее течение с типичными клиническими проявлениями. При беременности возникновению кандидозного вульвовагинита способствуют эндогенные и экзогенные факторы. Среди эндогенных факторов высока роль следующих заболеваний: различные эндокринопатии, хронические заболевания желудочно-кишечного тракта, иммунодефицитные состояния, связанные с длительным приемом антибиотиков и кортикостероидов [8, 9].

Фоновой патологией в развитии КВ у беременных являются гинекологические заболевания в анамнезе: воспалительные заболевания шейки матки и придатков, миома матки, внутренний и наружный эндометриоз, различные формы нарушения менструального цикла.

КВ у беременных ассоциируется с угрозой прерывания беременности, самопроизвольными выкидышами, преждевременными родами, хориоамнионитом, ранним излитием околоплодных вод, рождением детей с малой массой тела, хронической гипоксией и признаками внутриутробной инфекции, возникновением раневой инфекции родовых путей и эндометритом [8, 10].

КВ может быть причиной внутриутробного и постнатального инфицирования новорожденных, которое составляет 1,9 до 15,6%. В связи с этим после подтверждения диагноза рекомендуется лечение антимикотиками независимо от клинической картины [1, 2].

Принципы терапии различных клинических форм КВ имеют существенные различия в способе введения лекарственных веществ, дозировке и продолжительности лечения. В соответствии с классификацией Л.С. Страчунского

и соавторов для лечения вульвовагинального кандидоза в настоящее время используют следующие основные антимикотические препараты:

- полиенового ряда (натамицин, нистатин, леворин, амфотерицин В);
- имидазолового ряда (клотримазол, кетоконазол, омоконазол, миконазол, бифоназол, гинезол и др.);
- триазолового ряда (флуконазол, итраконазол);
- прочие препараты (гризеофульвин, флуцитозин, нитрофунгин, декамин, препараты йода и др.).

Используют следующие пути введения противогрибковых средств:

- системный (пероральный, внутривенный и др.);
- местный (вагинальные суппозитории, таблетки, кремы).

Для лечения острых форм заболевания обычно бывает достаточно применения антимикотических средств местного действия. При выраженных клинических симптомах заболевания и хронических формах вульвовагинального кандидоза наиболее целесообразна комбинированная терапия антимикотиками системного и местного действия [5, 7].

Несмотря на широкий спектр различных антимикотических препаратов, существует потребность в фармакологических средствах, оказывающих не только фунгистатический эффект, как подавляющее большинство противогрибковых средств (зачастую приводящий к развитию устойчивости различного характера), но и фунгицидный.

Сертаконазол (Залаин) – противогрибковый препарат с широким спектром действия, производное бензотиофена и имидазола, оказывает фунгистатическое и фунгицидное воздействие на возбудителя. Залаин выпускается в виде вагинальных суппозиториях (300 мг), применяемых для однократного введения в неделю. Прямое влияние на мембрану грибов способствует выходу внутриклеточного АТФ во внеклеточную жидкость. Этот эффект напрямую связан со снижением показателя выживаемости микроорганизмов и определяется как фунгицидная активность препарата. Угнетение синтеза эргостерола, основного компонента мембран грибов и дрожжей, обуславливает фунгистатическое действие препарата.

Целью исследования явилась клиническая оценка эффективности лечения кандидозного вульвовагинита у беременных интравагинальным препаратом сертаконазола Залаин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Основную группу исследования составили 30 беременных с КВ, получивших терапию препаратом Залаин в режиме 1 свеча во влагалище с интервалом 7 дней, дважды. Из них 15 женщин было с гестационным сроком 14–26 нед и 15 – со сроком беременности 27–40 нед.

Группу сравнения составили 30 беременных с КВ, получивших терапию омоконазолом в режиме 1 свеча во влагалище 6 дней, из них 15 беременных с гестационным сроком 14–26 нед и 15 со сроком беременности 27–40 нед.

При исследовании проводился сбор анамнеза для оценки факторов риска, оценка клинических проявлений

Таблица 1

Репродуктивный анамнез женщин исследуемых групп

Количество беременностей	Основная группа (n=30)		Группа сравнения (n=30)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Первобеременные	11	36,6±9	10	33,3±9
Повторнобеременные	19	63,3±9	20	66,6±9
Роды	19	63,3±9	20	66,6±9
Самопроизвольные выкидыши	4	13,3±6	4	13,3±6
Медицинские аборт	13	43±9	15	50±9

Примечание: достоверность различий в группах сравнения $p > 0,005$.

Таблица 2

Структура соматической патологии у женщин групп сравнения

Заболевания	Основная группа (n=30)		Группа сравнения (n=30)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Желудочно-кишечного тракта	7	23±8	8	26,6±8
Мочевыделительной системы	5	16,6±7	4	13,3±6
Дыхательной системы	3	10±5	3	10±5
Сердечно-сосудистой системы	3	10±5	2	6,6±4

Примечание: достоверность различий в группах сравнения $p > 0,005$.

Таблица 3

Структура гинекологической заболеваемости у женщин групп сравнения

Структура	Основная группа (n=30)		Группа сравнения (n=30)	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Заболевания шейки матки	19	63,3±9	17	56,6±9
Воспалительные заболевания придатков	9	30±8	11	36,6±9
Воспалительные заболевания матки	4	13,3±6	1	3±3
Доброкачественные новообразования матки	0	0	1	3,0±3

Примечание: достоверность различий в группах сравнения $p > 0,005$.

и интерпретация микроскопии влагалищных мазков, окрашенных по Граму, с оценкой до и после лечения.

При исследовании женщины основной группы и группы сравнения были в возрасте от 18 до 38 лет, средний возраст обследуемых составил 26,3±4,9 года и 25,1±4,8 года соответственно.

При оценке менструального цикла возраст наступления менархе в исследуемых группах составил 13,6±1,2 года и 12,9±1,1 года. Нарушений менструального цикла у обследованных не выявлено. Начало половой жизни у женщин основной группы отмечено с 17,8±1,7 года, из них 63% (19) обследуемых находились в официальном браке, имели одного полового партнера, у 23,3% (7) женщин был гражданский брак и 13,4% (4) составили одинокие женщины, у которых было два половых партнера и более. У женщин группы сравнения начало половой жизни зарегистрировано с 17,1±1,7 года. В официальном браке состояло 60% (18) женщин, 36,6% (11) были в гражданском браке, 3,3% (1) одинокие женщины, не имевшие постоянного полового партнера.

При изучении репродуктивного анамнеза (табл. 1) в основной группе 36,6% (11) женщин были первобеременными, у 43,3% (13) в анамнезе отмечены медицинские аборт, а 13% (4) имели в анамнезе выкидыши на разных сроках беременности. В группе сравнения прослежена та же тенденция: первобеременными были 33,3% (10) жен-

щин, медицинские аборт имели 46,6% (14), самопроизвольные выкидыши отмечены у 13% (4). Среднее число беременностей у женщин групп сравнения составило 2,4 и 2,5 соответственно. На каждую исследуемую женщину в группах сравнения приходилось по 1,46 и 1,56 родов.

При оценке соматической заболеваемости наличие хронических заболеваний ЖКТ выявлено в 23% (7) случаев в основной группе и в 26,6% (8 – в группе сравнения. Хронические заболевания мочевыделительных путей встречались у 16,6% (5) и 13,3% (4) исследуемых женщин соответственно (табл. 2).

Анализ гинекологической заболеваемости показал высокую частоту встречаемости воспалительных и фоновых заболеваний шейки матки, что составило 63% (19) в основной группе и в 56% (17) – в группе сравнения. Воспалительные заболевания придатков матки в анамнезе отмечены в 30% (9) и 36,6% (11) случаев. Воспалительные заболевания полости матки встречались у 13,6% (4) и 3% (1) пациенток (табл. 3).

Следует отметить, что у 73,3% (22) больных в основной группе и у 66,6% (20) в группе сравнения ранее отмечались эпизоды острого КВ (рис. 1).

Рецидивирующее течение кандидоза было у 36,6% (11) и 23,3% (7) пациенток исследуемых групп, по поводу чего женщинам проводились курсы лечения различными антимикотическими препаратами.

А К У Ш Е Р С Т В О

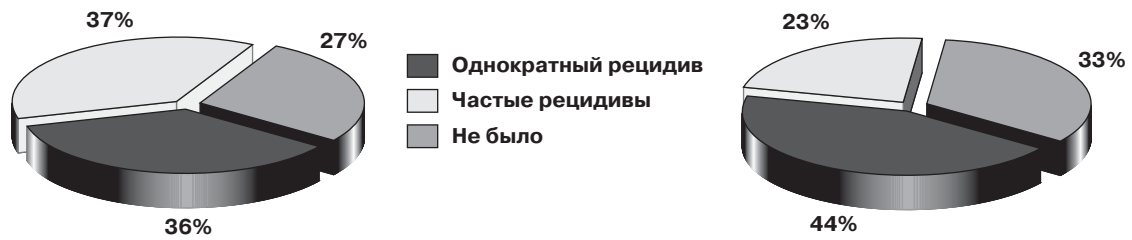


Рис. 1. Частота встречаемости кандидозного вульвовагинита у женщин групп сравнения

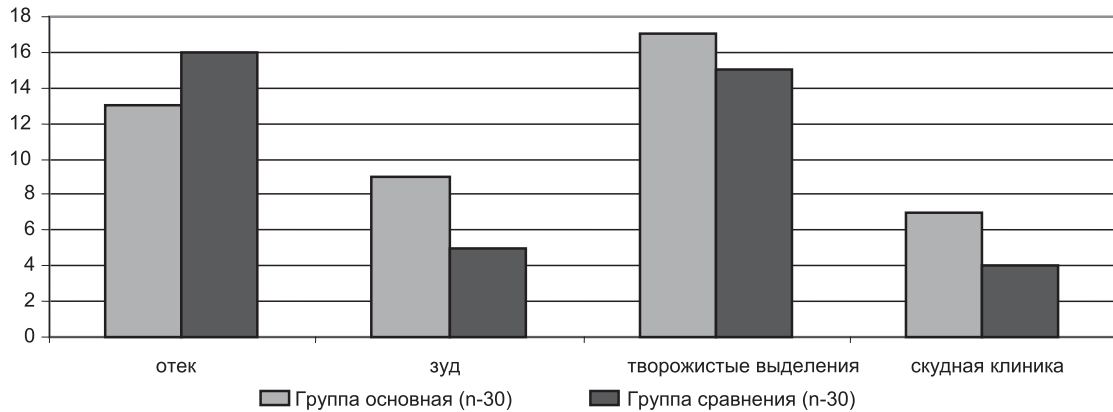


Рис. 2. Клинические проявления кандидозного вульвовагинита у беременных в исследуемых группах

При первичном осмотре все беременные (100%) предъявляли жалобы на дискомфортные ощущения во влагалище. В 56,6% (17) случаев в основной группе и в 50% (15) в группе сравнения выделения были творожистого вида, в 30% – сочетались с зудом и жжением. Каждая 2-я пациентка отмечала умеренную болезненность в области наружных половых органов. При влагалищном осмотре гиперемия слизистых оболочек была выявлена у 70% (20) женщин, отечность – у 43,3% (13) и 53,3% (16) (рис. 2).

До лечения в основной группе при микроскопии влагалищного мазка у 36,6% (11) больных определяли *Candida albicans*, количество лейкоцитов не превышало 20 в поле зрения у 33,3%. Больше 20 лейкоцитов в поле зрения наблюдалось у 43,3% (13) женщин в основной группе. Грампозитивные палочки были обнаружены у 36,6% (11) исследуемых. Большое количество плоского эпителия в поле зрения обнаружено у 10% (3) (табл. 4).

В группе сравнения до лечения при микроскопии влагалищного мазка у 43,3% больных определяли *Candida albicans*, количество лейкоцитов превышало 20 в поле зрения у 36,6%. Менее 20 лейкоцитов в поле зрения наблюдалось у 33,3% женщин. Грампозитивные палочки были обнаружены у 30% исследуемых. Большое количество плоского эпителия в поле зрения обнаружено у 10% (табл. 4).

В микроскопии мазков достоверных различий не выявлено. При повторном обследовании (через 1 нед) все женщины, получавшие Залаин, отмечали положительную динамику клинических проявлений КВ уже на 3-и сутки после приема препарата. Исчезали зуд и жжение, что значительно улучшало качество жизни пациенток. После лечения Залаином у 90% (27) больных пейзаж влагалищного мазка нормализовался: *Candida albicans* не определялась, количество лейкоцитов составляло до 10 в поле зрения. Только у 6,6% (2) женщин при микроскопии мазков были обнаружены еди-

Таблица 4

Лабораторные показатели мазков по Граму беременных группы сравнения

	До лечения, основная группа (n=30)		До лечения, группа сравнения (n=30)		После лечения, основная группа (n=30)		После лечения, группа сравнения (n=30)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
<i>Candida albicans</i>	11	36,6±9	13	43,3±9	2	6,6±4	7	23,3±8
L10-15 в поле зрения	6	20±7	5	16,6±7	0	0	0	0
L16-20 в поле зрения	4	13,3±6	5	16,6±7	0	0	0	0
L>20 в поле зрения	13	43,3±9	11	36,6±9	0	0	0	0
Гр(+) микрофлора	11	36,6±9	9	30±8	0	0	0	0
Плоский эпителий	3	10±5	3	10±5	3	10±5	3	10±5
Нормальные показатели	0	0	0	0	27	90±9	20	66,6±9

Примечание: достоверность различий в группах сравнения $p > 0,005$.

ничные *Candida albicans*, не сопровождающиеся клиническими проявлениями. В 10% (3) случаев сохранялось большое количество плоского эпителия, что не рассматривалось нами как патологическое состояние, требующее дополнительного лечения.

У пациенток группы сравнения через 7 дней после лечения, в 66,6% (20) случаев жалобы отсутствовали, микробный состав влагалищного мазка полностью нормализовался, грибы рода *Candida* не определялись, лейкоцитов было не более 10 в поле зрения. В 10% (3) случаев сохранялись светлые выделения из половых путей, и рецидив заболевания имел место через 7–10 дней после лечения, что потребовало дополнительной терапии. У 23,3% (7) пациенток при микроскопии выявлено наличие единичных элементов мицелия грибов *Candida*. В 10% (3) анализов мазков сохранилось большое количество плоского эпителия.

Следует отметить, что у беременных групп сравнения, получавших антимикотическую терапию в III триместре беременности, рецидивов заболевания до родоразрешения не наблюдалось. После терапии Залаином во II триместре у 2 беременных выявлен рецидив заболевания, что было связано с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом пациенток и рецидивирующим течением КВ до беременности. У беременных группы сравнения, получавших терапию омоконазолом во II триместре, в 5 случаях был рецидив заболевания, потребовавший повторного лечения.

У беременных основной группы в 40% (12) случаев были своевременные роды и в 60% (18) – преждевременные, в сроках гестации 34–37 нед. В группе сравнения в срок родоразрешились 33,3% (10) женщин, у 66,6% (20) были преждевременные роды. Родовой травматизм в основной группе наблюдался в два раза реже, чем в группе сравнения. Разрывы мягкого родового канала наблюдались в 5 случаях (2 разрыва шейки матки, 3 разрыва влагалища первой степени) в ос-

новной группе и в 10 случаях в группе сравнения. Родовой травматизм составил 16,6% (3) случаев в основной и 33,3% (10) – в группе сравнения.

ВЫВОДЫ

Применение современных антимикотических препаратов с фунгицидным и фунгистатическим действием, которым является Залаин, имеет высокую эффективность лечения у беременных женщин на стадии острого КВ. При наличии рецидивирующего характера заболевания возможно назначение повторного курса терапии перед родоразрешением.

Своевременное устранение признаков острого воспаления существенно влияет на показатели родового травматизма матери и уменьшает частоту разрывов шейки матки и влагалища.

ЛИТЕРАТУРА

1. Карапетян Т.Э., Тютюник В.Л. // Рус. мед. журн. – 2004. – Т. 12, № 13. – 752–754.
2. Мирзабалаева А.К. // Гинекология. – 2005. – Т. 7, № 4. – С. 236–240.
3. Михайлов А.В., Решетько О.В., Луцевич К.А. Рациональная фармакотерапия вульвовагинального кандидоза с позиций фармакоэпидемиологии и едичины доказательств //Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2007. – № 1. – С. 34–47.
4. Прилепская В.Н. Генитальный кандидоз. Современные подходы к лечению //Акушерство и гинекология. – 1996. – № 6. – С. 28–29.
5. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. // Гинекология. – 2004. – Т. 6, № 2. – С. 59–60.
6. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлова С.Н. Антибактериальная терапия. Практическое руководство. – М., 2000. – С. 234–240.
7. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. // Эффектив. фармакотер. в акуш. и гин. – 2005. – № 1. – С. 30–35.
8. Ткаченко Л.В., Жукова С.И. // Гинекология. – 2005. – Т. 7, № 2. – С. 121–123.
9. Kent H.L. // Am. J. Obstetr. Gynecol. – 1999. – Vol. 165. – P. 1168–1175.
10. King C.T., Rogers P.D., Cleary J.D., Chapman S.W. Antifungal therapy during pregnancy // Clin Infect Dis. – 1998. – V. 27. – P. 1151–1160.

(Российский вестник акушера-гинеколога. № 4, 2010)

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



Тактики ведения беременности и родов у женщин с ожирением

Э.А. Мамедъярова, И.А. Шамхалова

Республиканский Перинатальный центр, г. Баку, Азербайджан

Целью исследования явилось изучение особенностей течения беременности и родов у женщин, страдающих ожирением, с разработкой мер профилактики осложнений. Проведен анализ данных клинического обследования 142 беременных с ожирением. Возраст беременных с ожирением колебался от 21 года до 33 лет, составив в среднем $26,6 \pm 4,8$ года. Обследование проводилось в сроки 28–41 нед гестации. Все беременные были разделены на 3 группы. В I группу вошли женщины с избыточной массой тела и I степенью ожирения (56%), во II группу – со II степенью ожирения (47%), в III группу – с III степенью ожирения (39%). В качестве сравнения были обследованы 38 беременных с нормальной массой тела (контрольная группа). В большинстве случаев при ожирении наблюдались осложненное течение беременности с наличием нескольких осложнений. Гестоз отмечался в 87,9% случаях. Кроме того, анализ данных карт беременных выявил недостаточность плаценты у 92,7% пациенток.

Полученные данные указывают на высокую частоту осложнений в течении и исходах беременностей у женщин с ожирением. Следовательно, возникает необходимость в скрининговом обследовании таких пациенток с целью выявления возможных причин возникновения осложнений, снижения их частоты и выработки тактики ведения беременностей и родов у данного контингента женщин.

Ключевые слова: ожирение, течение беременности, осложнения беременности

Ожирение широко распространено среди беременных – его частота колеблется в пределах 15,6–20% [1–3]. По данным исследования [4], среди тучных беременных преобладали женщины с I степенью ожирения (51,9–63%), на II, III и IV степени приходилось соответственно 31,4; 5,3; и 0,2–0,3%. Ведение беременности и родов при ожирении является сложной задачей, поскольку некоторые лечебные методы (резко редуцированная диета, дозированное голодание, значительные нагрузки при назначении комплексов физкультуры) и медикаментозные препараты (тиреостатики, аноректики и т.д.), используемые при лечении тучности вне беременности, не могут применяться в акушерской практике [10]. Тактика ведения беременности, осложненной ожирением, определяется наличием и тяжестью сопутствующей патологии [6, 7]. Повсеместно наблюдается возрастание понимания ожирения как важной социально-демографической проблемы, серьезной патологии у женщин, но до сих пор из-за недостаточной изученности перечисленных вопросов отношение к ней неадекватное [5, 8, 9]. Особенно это касается нашей республики, в которой достоверная ситуация по изучению ожирения и его роли в патологии репродуктивной функции женщин остается мало изученной. В связи с этим актуальным представляется изучение течения беременности и родов у женщин с ожирением.

Целью исследования являлось изучение особенностей течения беременности и родов у женщин, страдающих ожирением, с разработкой мер профилактики осложнений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен анализ данных клинического обследования 142 беременных с ожирением. Возраст женщин колебался от 21 года до 33 лет, составив в среднем $26,6 \pm 4,8$ года. Обследование беременных проводилось в сроки 28–41 недель. Все беременные были разделены на 3 группы. В I группу вошли женщины с избыточной массой тела и I степенью ожирения (56%), во II группу – со II степенью ожирения (47%), в III группу – с III степенью ожирения (39%). В качестве сравнения были обследованы 38 беременных с нормальной массой тела (контрольная группа).

Клиническое обследование включало сбор анамнестических данных. Особое внимание уделяли экстрагенитальным и инфекционным заболеваниям, которые могут оказать неблагоприятное влияние на организм в целом и на женские половые органы в частности. Изучали течение и исход предшествующих беременностей, проводили тщательный сбор гинекологического анамнеза. Обращали внимание на социальные и жилищные условия, особенности половой жизни. Проводили анализ течения беременности и ее исхода.

Всем женщинам проводили общепринятые клинические и биохимические исследования крови, мочи, определяли групповую и Rh-принадлежность крови, свертывающую систему крови. По показаниям выполняли анализ мочи по Нечипоренко, исследовали концентрационную способность почек, проводили посевы мочи, посевы из носа, зева, цервикального канала. Определяли общий белок и белковые фракции крови, общий, прямой и непрямой билирубин. При тяжелом течении гестоза определяли уровень креатинина и мочевины в плазме крови. Кроме того, у всех беременных изучали развернутую коагулограмму, включающую 10–12 тестов, а также исследовали сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза путем определения ретракции сгустка, длительности кровотечения, подсчета числа тромбоцитов и их функции с помощью метода агрегации с коллагеном. Для оценки системы окислительного метаболизма был применен комплекс специальных методов, позволяющих определить интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ). В сыворотке крови определяли показатели липидного спектра: холестерин (ХС), триглицериды (ТГ), липопротеины низкой плотности (ЛПНП), липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП); alpha-lipoproteines (ХЛПВП), beta-lipoproteines (ХЛПНП), pre-beta lipoproteins (ХЛПОНП). Содержание общего ХС и ТГ в сыворотке крови определяли с помощью ферментных наборов фирмы «Rauclox» на автоанализаторе «Centrifihem-600».

Определение ХС проводили путем ферментативного гидролиза окисления эфиров холестерина. Уровень ТГ определяли после ферментативного гидролиза линозой. Активность ПОЛ оценивали по содержанию в сыворотке крови и в эритроцитах конечного продукта ПОЛ-малонового диальдегида (ЛГДА) и глутатионредуктозы. Всем женщинам проводили УЗИ, КТГ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали полученные данные, первобеременных было 88 (61,9%), из которых беременность завершилась

Таблица 1

Частота встречаемости ожирения у обследованных беременных

Обследованные беременные	Степени ожирения			Всего
	Беременные с избыточной массой тела и I степенью ожирения, n=56 (%)	II степень, n=47 (%)	III степень, n=39 (%)	
Первородящие (n=88)	51 (35,9)	31 (21,8)	6 (4,2)	88 (61,9)
Повторнобеременные (n=54)	5 (3,5)	16 (11,3)	33 (23,3)	54 (38,1)
в том числе: первородящие (n=31)	-	4 (2,8)	27 (19,1)	31 (21,9)
повторнородящие (n=23)	5 (3,5)	7 (4,9)	11 (7,7)	23 (16,2)
Всего	56 (39,4)	47 (33,1)	39 (27,5)	142 (100)

родами у 52 (36,6%), и 54 (38,1%) – повторнобеременных, из которых первородящих было 31 (21,9%). Всего первородящих в обследованной группе было 83 – 58,5% (табл. 1).

При сборе анамнеза у пациенток выявлено, что они перенесли ряд гинекологических заболеваний: нарушение функции яичников – у 44 (31%), воспалительные заболевания женских половых органов – у 41 (28,9%), бесплодие – у 30 (21,1%). Позднее менархе отмечено у 69 (48,6%). Инфекции, передаваемые половым путем, отмечали редко, лишь 22 (15,5%) женщины в прошлом получали лечение по поводу трихомонадного кольпита. Согласно данным анамнеза, 57 (40,1%) обследованных страдали нарушением жирового обмена с детства, 28 (19,7%) были с наследственной отягощенностью по ожирению, а 19 (13,4%) – по сахарному диабету. У большинства пациенток (81%) ожирение сопровождалось другими заболеваниями (табл. 2).

Как видно из данных табл. 2, такие заболевания, как гипертоническая болезнь (23,9%), варикозное расширение вен (21,7%) и вегетососудистая дистония (15,4%), отмечались значительно чаще. Хронический холецистит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки имели соответственно 4,2% и 2,1% беременных. Ожирение часто сочеталось с варикозным расширением вен и с гипертонией.

Отягощенный гинекологический анамнез и гинекологические заболевания обнаружены у 68% родивших. Так, у 120 (84,5%) женщин беременность сопровождалась гестозом, у 131 (92,6%) анемией. Самопроизвольные аборт и преждевременные роды в анамнезе отмечены соответственно у 32 (22,5%) и 44 (31%) женщин.

В наблюдаемых группах было 142 родов (100%), из них своевременных 119 (83,8%), преждевременных – 10 (7,1%), запоздалых – 13 (9,1) (табл. 3). Из своевременных родов 112 (78,9%) были самопроизвольные и 30 (21,1%) – оперативное родоразрешение (кесарево сечение). Наибольшее число прооперированных было во II и III группе – 48,9% и 57,4% соответственно.

Средняя продолжительность родов по группам существенно не отличалась: в I группе – 8±0,2 ч, во II группе – 8,2±0,2 ч, в III группе – 8,1±0,2 ч. Безводный промежуток

Таблица 2

Сопутствующие экстрагенитальные заболевания у беременных с ожирением (n=142)

Наименование заболевания	Всего обследованных, n=142	
	Абс. число	%
Гипертоническая болезнь	34	23,9
Варикозная болезнь	30	21,7
Вегетососудистая дистония	22	15,4
Хронический тонзиллит	20	14
Хронический холецистит	6	4,2
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	3	2,1
Сочетанные формы	23	16,1
Всего	115	81

в среднем составил 5,5±0,2 ч у рожениц всех групп. Кровопотери более 400 мл после самопроизвольных родов не наблюдалось; в большинстве случаев она составляла до 220 мл.

В большинстве случаев при ожирении наблюдалось осложненное течение беременности, при этом выявлялось несколько осложнений. Гестоз отмечался в 87,9% случаях. Кроме того, при анализе данных карт беременных выявлена недостаточность плаценты у 92,7% пациенток.

Сведения об осложнениях родового акта представлены в табл. 4, причем необходимо отметить, что в ряде случаев у одной и той же пациентки отмечалось несколько осложнений.

В контрольной группе осложнения в родах отмечались в 8 случаях (21%). Так, разрыв шейки матки и преждевременное излитие околоплодных вод отмечалось соответственно в 7,9% и 5,2% случаев. В I группе пациенток осложнения отме-

Таблица 3

Характеристика родов у женщин с ожирением

Показатели	Степени ожирения			Всего (%)
	Беременные с избыточной массой тела и I степенью ожирения, n=56 (%)	II степень, n=47 (%)	III степень, n=39 (%)	
Своевременные роды	49 (34,5)	42 (29,6)	28 (19,7)	119 (83,8)
Запоздалые роды	4 (2,8)	3 (2,1)	6 (4,2)	13 (9,1)
Преждевременные роды	3 (2,1)	2 (1,4)	5 (3,6)	10 (7,1)
Всего	56 (39,4)	47 (33,1)	39 (27,5)	142 (100)

Осложнения родового акта у пациенток

Осложнения	Обследованные группы				Всего, n=180 (%)
	Беременные с избыточной массой тела и I степенью ожирения, n=56 (%)	II степень, n=47 (%)	III степень, n=39 (%)	Контрольная группа, n=38 (%)	
Острая гипоксия плода	10 (17,9)	7 (14,9)	7 (17,9)	-	24 (13,3)
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	14 (25)	11 (23,4)	10 (25,6)	2 (5,2)	37 (20,5)
Разрыв шейки матки	9 (16,1)	8 (17)	9 (23,1)	3 (7,9)	29 (16,2)
Преждевременное излитие околоплодных вод	10 (17,8)	14 (29,8)	12 (30,8)	3 (7,9)	39 (21,7)
Всего	43 (76,8)	40 (85,1)	38 (97,4)	8 (21)	129 (71,7)

чались в 76,8% случаев, во II группе – в 85,1% и в III группе – в 97,4% случаев. Так, в I группе пациенток наиболее часто отмечалась преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (25%), во II группе – преждевременное излитие околоплодных вод (29,8%), в III группе – преждевременное излитие околоплодных вод (30,8%). Как оказалось, из 180 беременных у 129 (71,7%) отмечались осложнения родового акта: у 39 (21,7%) – преждевременное излитие околоплодных вод, у 37 (20,5%) – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, у 29 (16,2%) – разрыв шейки матки и у 24 (13,3%) – острая гипоксия плода.

Выводы

Таким образом, полученные данные указывают на высокую частоту осложнений в течении и исходах беременностей у женщин с ожирением. Следовательно, возникает необходимость в скрининговом обследовании таких пациенток с целью выявления возможных причин возникновения осложнений, снижения их частоты и выработки тактики ведения беременностей и родов у данного контингента женщин.

Tactics of conducting pregnancy and sorts at women with adiposity

E.A. Mamedjarova, I.A. Shamhalova.

Research objective was studying of features of a current of pregnancy and sorts at the women, suffering adiposity with working out of measures of preventive maintenance of complications. The analysis of data of clinical inspection of 142 pregnant women with adiposity is carried out. The age of pregnant women with adiposity fluctuated from 21 till 33 th years, having averaged 26,6±4,8 years. Inspection of pregnant women was spent to terms of 28–41 weeks. All pregnant women have been divided into 3 groups. I group included pregnant women with excess weight and I degrees of adiposity – (56%), II group - pregnant women with II degree of adiposity – (47%), III group - pregnant women with III degree of adiposity – (39%) As comparison it has been surveyed 38 (control group) pregnant women with normal weight of a body. In most

cases at adiposity were observed complication of a current of pregnancy, with presence of several complications. Hestoz it was marked in 87,9 % cases. Besides, the analysis of the given cards of pregnant women has revealed insufficiency of a placenta at 92,7% of patients.

The obtained data specify in high frequency of complications in a current and outcomes pregnancy women with adiposity. Hence, there is a necessity in scrinig inspection of patients for the purpose of revealing of the possible reasons of occurrence of complications, decrease in their frequency and development of tactics of conducting pregnancy and sorts at the given contingent of the woman's.

Key words: *adiposity, current of pregnancy, complication of pregnancy.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Бессесен Д.Г., Кушнер Р. Избыточный вес и ожирение. Профилактика, диагностика и лечение / Пер. с англ. И.М. Балкарова. Под общей ред. И.А. Мухина. – М.: ЗАО «Издательство БИНОМ», 2004. – 240 с.
2. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г. Ожирение // Междунар.мед. журнал. – 2000. – № 1. – С. 90–93.
3. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Патогенетические аспекты ожирения // Ожирение и метаболизм. – 2004. – № 1. – С. 3–9.
4. Шехтман Н.М., Варламова Т.М., Бурдулев Т.М. Заболевания эндокринной системы и обмен веществ у беременных. – М.: Триада-Х, 2001. – С. 106–113.
5. Alvarez G.E., Ballard T.P., Beske S.D., Davy K.P. Subcutaneous obesity is not associated with sympathetic neural activation // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. – 2004. – V. 287. – P. H414–H418.
6. Another Problem Associated with Obesity: Longer Labor // Journal Watch (General). – 2004. – V. 1116. – P. 2–6.
7. Schneider H.J., Glaesmer H., Klotsche J. et al. for the DETECT Study Group, Accuracy of Anthropometric Indicators of Obesity to Predict Cardiovascular Risk // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – V. 92. – P. 589–594.
8. Serdula M.K., Khan L.K., Dietz W.H. Weight loss counseling revisited // JAMA. – 2003. – V. 289. – P. 1747–1750.
9. Singh M.A.F. Exercise Comes of Age: Rationale and Recommendations for a Geriatric Exercise Prescription // J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci. – 2002. – V. 57. – P. 262–282.
10. Slentz C.A., Duscha B.D., Johnson J.L. et al. Effects of the Amount of Exercise on Body Weight, Body Composition, and Measures of Central Obesity: STRRIDE–A Randomized Controlled Study // Arch Intern Med. – 2004. – V. 164. – P. 31–39.

Эффективность коррекции дисбиоза влагалища в I триместре беременности*

В.Е. Радзинский, И.М. Ордяш, С.В. Апресян

Российский университет Дружбы народов, Москва

Обследованы 30 женщин в I триместре беременности (9 – с бактериальным вагинозом, 9 – с кандидозным вульвовагинитом и 12 – с неспецифическим вульвовагинитом), получавших с целью восстановления нормальной микрофлоры влагалища пробиотик Вагисан**. Установлено, что Вагисан оказывает выраженное положительное влияние на микробиоценоз влагалищного содержимого, препятствует повышению pH, вследствие чего улучшает общее состояние беременных. Включение Вагисана в комплекс мероприятий после антибактериальной терапии неспецифических вагинитов, кандидозных вульвовагинитов и бактериального вагиноза у беременных в I триместре приводит к увеличению популяции бифидо-, а особенно лактофлоры, уменьшению степени колонизации, вплоть до полной элиминации условно-патогенных бактерий, а также способствует снижению частоты дисбактериозов кишечника у женщин из группы риска развития инфекционно-воспалительных заболеваний.

Ключевые слова: дисбиоз влагалища, ранние сроки беременности, Вагисан.

В настоящее время частота развития гнойно-воспалительных заболеваний в акушерстве не имеет явной тенденции к снижению. Повышенный научный и практический интерес к данной проблеме обусловлен не только широким распространением бактериального вагиноза и кольпита во многих странах мира. В условиях дисмикробиоценоза (дисбиоза) создаются благоприятные условия для инфицирования плодного яйца в разные сроки беременности [8].

Инфекционно-воспалительные заболевания половых органов беременных являются наиболее частой причиной невынашивания беременности и мертворождения и занимают ведущее место в структуре перинатальной заболеваемости и смертности [5]. Ранняя неонатальная заболеваемость и смертность при внутриутробном инфицировании встречаются в 5,3–27,4%, а мертворождаемость – в 16,8% случаев [3].

К осложнениям гестационного периода и родов, связанным с различными нарушениями микробиоценоза влагалища, многие авторы относят угрозу прерывания беременности, самопроизвольные выкидыши, преждевременные роды, хориоамнионит, несвоевременное излитие околоплодных вод, рождение детей с малой массой тела, хронической гипоксией и/или признаками внутриутробной инфекции; в послеродовом периоде – возникновение раневой инфекции родовых путей, эндометрита [1].

Заслуживает внимания и ранняя неонатальная заболеваемость, которая у детей, рожденных матерями с кольпитом и бактериальным вагинозом, составляет 13–46% и полностью отсутствует у детей, матери которых имеют нормальную микрофлору влагалища. Клинические проявления гнойно-септических заболеваний у детей, рожден-

ных матерями с кольпитом и бактериальным вагинозом, различны: при кольпите в основном выявляется пневмония, при бактериальном вагинозе – омфалит и конъюнктивит [2].

Внутриутробное инфицирование (ВУИ) плода может быть вызвано многими видами условно-патогенных микроорганизмов (*Escherichia coli*, *Enterobacteriaceae*, *Proteus*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus*), которые встречаются как в монокультуре, так и в ассоциации с другой микрофлорой [4]. В последние годы в генезе ВУИ возрастает роль грамотрицательных микроорганизмов. Одним из главных условий профилактики и лечения осложнений беременности, развившихся на фоне нарушения микробиоценоза гениталий, является его своевременная адекватная и комплексная терапия. Обилие предлагаемых в последнее время препаратов и методов коррекции дисбиоза свидетельствует о том, что проблема по-прежнему остается нерешенной. Особую остроту она принимает у беременных, так как в течение периода гестации возникает множество факторов, способствующих развитию дисбиоза, а также из-за возможного неблагоприятного влияния лекарственных препаратов на плод.

Оптимальным вариантом микробиологической коррекции можно считать восстановление нормальной микрофлоры влагалища, т.е. достижение выраженной ацидофильной направленности вагинальных микроорганизмов. Однако, как показали исследования последнего десятилетия [6, 7], естественный путь заселения влагалища лактобактериями – поступление их из толстой кишки. В силу низких адгезивных свойств лактобактерий это поступление должно быть постоянным, для чего необходимы два фактора: достаточное количество бифидо- и лактобактерий в кишечнике и отсутствие запоров.

Для оказания профилактического и лечебного действия пробиотические препараты должны соответствовать следующим требованиям:

- содержать достаточное количество живых и активных пробиотических бактерий, безопасных и полезных для здоровья ребенка, устойчивых к действию желудочного, кишечного соков и желчи;
- обладать антагонистическими свойствами по отношению к условно-патогенным и патогенным бактериям;
- стимулировать рост полезных микроорганизмов в кишечнике;
- проявлять иммуномодулирующую способность.

Результаты многочисленных исследований свидетельствуют о высокой эффективности продуктов, содержащих пробиотики, при различных желудочно-кишечных заболеваниях, пищевой аллергии, непереносимости лактозы, которые, как правило, сопровождаются дисбактериозами кишечника, а исследования, посвященные восстановлению генитального эубиоза, в том числе при осложненном течении беременности в ранние сроки, все еще единичны.

Целью исследования послужило определение влияния пробиотика Вагисан на восстановление нарушенного микробиоценоза влагалища в I триместре беременности.

* Опубликовано: Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – №3. E-mail: radzinsky@mail.ru

** В Российской Федерации торговое наименование препарата Вагилак.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 30 женщин в ранние сроки беременности (до 12 нед), из них 9 – с бактериальным вагинозом, 9 – с кандидозным вульвовагинитом и 12 – с неспецифическим вульвовагинитом, получавших с целью восстановления нормальной микрофлоры влагалища Вагисан.

Результаты восстановления микроэкологии влагалища оценивались по основным показателям бактериологического и бактериоскопического исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведено обследование 30 женщин в I триместре беременности. После исключения из исследования пациенток, у которых были обнаружены трихомонады, хламидии, антиген вируса простого герпеса и цитомегаловируса, были выделены беременные, страдающие воспалительными заболеваниями гениталий неспецифической этиологии.

Средний возраст обследованных составил $27,0 \pm 2,3$ года, что обусловлено преобладанием пациенток в возрасте от 20 до 24 лет – 14 (46,7%) пациенток. При анализе социального статуса обследованных беременных было установлено, что среди них служащими являлись 18 (60%) женщин, домохозяйками – 9 (30%) и 3 (10%) – учащимися. Возраст наступления менархе колебался от 11 лет до 21 года и в среднем составил $12,8 \pm 0,6$ года.

При изучении анамнеза особое внимание уделяли количеству перенесенных инфекционно-воспалительных заболеваний. Обследование показало, что на одну беременную с дисбиозом гениталий в среднем приходилось 2,97 заболевания, перенесенного до беременности. Большинство обследованных женщин (19 из 30) перенесли такие инфекционные заболевания, как ветряная оспа, краснуха, корь, скарлатина, эпидемический паротит и др. У большинства в анамнезе имелись ОРЗ и ОРВИ, 4 (13,3%) пациентки перенесли вирусный гепатит. Среди экстрагенитальных заболеваний достаточно часто встречались заболевания органов зрения, такие как миопия (9 пациенток – 30%), реже встречались заболевания сердечно-сосудистой, эндокринной систем и варикозное расширение вен нижних конечностей. Заболевания ЛОР-органов перенесли 6 (20%) пациенток из 30. Острые и хронические заболевания органов дыхания встречались всего у 2 (6,7%) пациенток.

Среди экстрагенитальных превалировали заболевания желудочно-кишечного тракта. Дисбактериоз кишечника был выявлен у 13 (43,3%) женщин, страдающих дисбиозом гениталий, что предполагает наличие в организме единого дисбиотического процесса с доминирующим проявлением либо в репродуктивной, либо в пищеварительной системе. Среди беременных с дисбиозом у каждой пятой была инфекция мочевыделительной системы.

При сборе анамнестических данных обращала внимание высокая частота перенесенных гинекологических заболеваний. Среди них отмечались такие, как бесплодие, кистозные изменения и дисфункция яичников, миома матки, эндометриоз, операции на матке и придатках. Выявлена высокая частота хронических воспалительных заболеваний придатков матки, хронических эндометритов и эктопии цилиндрического эпителия шейки матки. У 20 (66,7%) женщин в анамнезе отсутствовали указания на инфекции, передаваемые половым путем. Такие заболевания, как сифилис, трихомоноз и хламидиоз, встречались в единичных случаях.

При изучении генеративной функции установлено, что среди обследованных пациенток 15 (50%) составили первобеременные. Всего повторнобеременных повторородящих

было 11 (36,7%), повторнобеременных первородящих – 4 (13,3%). Выявлено, что большинство предшествующих беременностей у женщин с дисбиозом гениталий закончились искусственными и самопроизвольными абортми. Преждевременные роды, неразвивающиеся беременности в анамнезе выявлены у 3 (10%) и 4 (13,3%) соответственно. У 20 (66,7%) обследованных женщин с дисбиозом гениталий настоящая беременность в ранние сроки протекала с осложнениями. Без осложнений в I триместре беременность протекала у 10 (33,3%) женщин. Такое осложнение, как ранний токсикоз, выявлен у 3 (10%) беременных. У каждой третьей женщины отмечалась угроза прерывания беременности.

Всем пациенткам из группы риска обострения инфекционно-воспалительных заболеваний во время беременности проводилась патогенетически обоснованная противовоспалительная терапия согласно диагнозу. С целью восстановления нормальной микрофлоры влагалища после лечения назначался Вагисан по 1 капсуле 2 раза в день во время еды, в течение 14 дней.

Употребление Вагисана оказало положительное влияние на общее состояние беременных. При опросе пациенток с дисбиозом влагалища на 21-й день обследования все женщины отмечали исчезновение жалоб и указывали на значительное улучшение самочувствия. Ни у одной пациентки не отмечалось непереносимости препарата либо побочных явлений в виде беспокойства, метеоризма, рвоты, жалоб на кишечные колики, ухудшение стула, появления аллергических высыпаний на коже.

При гинекологическом осмотре отсутствовали гиперемия и отечность вульвы и влагалища, выделения становились светлыми, слизистыми. При определении pH вагинального содержимого он был у всех пациенток в пределах нормы (4,0–4,5), аминный тест – отрицательный.

Результаты восстановления микроэкологии гениталий оценивались по основным показателям бактериологического и бактериоскопического исследований. При микроскопическом исследовании содержимого урогенитального тракта у пролеченных женщин наблюдалась нормализация флоры: в умеренном количестве определялись лактобациллы, исчезала грамотрицательная микрофлора, отсутствовали споры и мицелий дрожжевых грибов рода *Candida*. Слизь в отделяемом из половых путей у обследованных женщин после проведенной терапии не определялась или присутствовала в небольшом количестве без патологических включений. Существенным показателем нормализации микробиотического гениталий и излеченности являлось снижение количества лейкоцитов в содержимом влагалища у обследованных женщин. По данным контрольного исследования мазков из цервикального канала и влагалища, у 18 (60%) пролеченных пациенток количество лейкоцитов не превышало 5 в поле зрения, более 20 лейкоцитов в поле зрения обнаружено лишь у 12 (40%). При микроскопическом исследовании после проведенного лечения «ключевые клетки» обнаружены у одной пациентки.

После проведенного лечения отмечались качественное и количественное улучшение микрофлоры влагалища, снижение общей обсемененности половых путей обследованных, что отражало нормализацию микробиотического. Это же обстоятельство подтверждалось при детализации данных по изучению микрофлоры гениталий у обследованных пациенток (рис. 1).

Высокая исходная частота посева *E. coli* после проведенной терапии значительно уменьшалась (с 50 до 3,3%). После лечения наблюдалось снижение обсемененности урогенитального тракта. Частота посева *Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *E. coli* до лечения превышала аналогичные показатели на 21-й день наблюдения. Только у

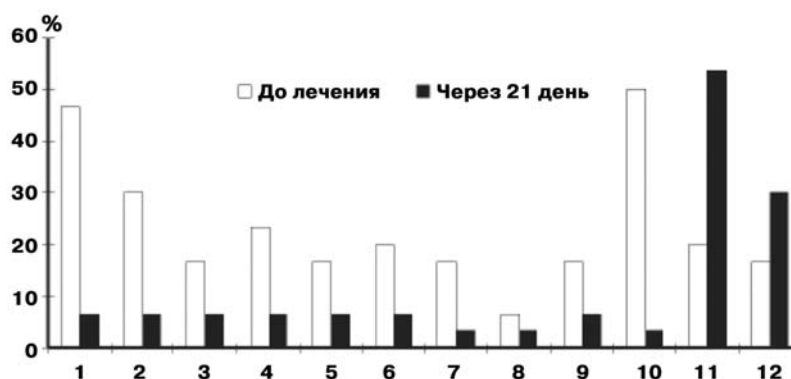


Рис. 1. Результаты бактериологического исследования содержимого влагалища у обследованных женщин до лечения и после него

1. *Staphylococcus aureus*. 2. *Staphylococcus* spp. 3. *Staphylococcus epidermidis*. 4. *Streptococcus* spp. 5. *Streptococcus epidermidis*. 6. *Streptococcus pyogenes*. 7. *Enterococcus*. 8. *Corynebacterium* spp. 9. *Peptostreptococcus* spp. 10. *E. coli*. 11. *Lactobacillus* spp. 12. *Bifidobacterium* spp.

6 (20%) женщин до начала терапии в содержимом влагалища определялись лактобациллы.

Лактобактерии являются основной составной частью нормальной влагалищной флоры. Благодаря этим микробам поддерживается pH влагалища. С помощью лактобактерий происходит расщепление гликогена влагалища до молочной кислоты, воды и перекиси водорода, контролируется равновесие между различными формами условно-патогенных бактерий. Можно считать, что повышение pH влагалищной среды обусловлено уменьшением количества лактобактерий, после которого снижается продукция молочной кислоты и соответственно нарушается первичное равновесие между условно-патогенными микробами и развивается воспалительный процесс влагалища.

Лактобактерии стимулируют фагоцитарную активность нейтрофилов и макрофагов, образование интерферонов и секреторных иммуноглобулинов, обладающих антиадгезивными свойствами, что и предопределяет взаимосвязь местного иммунитета и вагинального микробиоценоза. Существенным признаком восстановления микробиоценоза у женщин с дисбиозом гениталий в ранние сроки гестации являлось увеличение частоты высева лактобацилл через 21 день после начала комплексной терапии. Отмечено выявление лактобацилл только у 20% беременных из группы риска развития инфекционно-воспалительных заболеваний до лечения и их значительное увеличение (до 53,3%) к 21-му дню наблюдения, что также отражало положительную динамику нормализации микробиоценоза (рис. 2). Тем не менее титр лактобацилл $>10^9$ КОЕ/мл после лечения выявлен только у каждой третьей, что, очевидно, объяснялось конкурентными взаимоотношениями в экологической нише с условно-патогенной микрофлорой.

Употребление Вагисана оказывало положительное влияние на общее состояние беременных. Результаты опроса пациенток с дисбиозом гениталий на 42-й день наблюдения были такими же, как и на 21-й день.

При гинекологическом осмотре отсутствовали гиперемия и отечность вульвы и слизистой оболочки влагалища, выделения были светлыми, слизистыми. У 29 пациенток pH вагинального содержимого был в пределах нормы (4,0–4,5), у одной повышался до 5,0. Аминный тест у всех пациенток был отрицательный.

Результаты восстановления микробиоценоза влагалища оценивались по основным показателям бактериологического и бактериоскопического исследования. При микроскопическом исследовании содержимого урогенитального тракта у пролеченных женщин наблюдалась нормали-

зация микрофлоры. Отмечалось значительное уменьшение количества слизи в отделяемом из половых путей обследованных женщин, а также лейкоцитов в содержимом влагалища обследованных женщин. По данным контрольного исследования мазков из цервикального канала и влагалища, у 25 (83,3%) пролеченных пациенток количество лейкоцитов не превышало 5 в поле зрения и более 20 лейкоцитов в поле зрения обнаружено лишь у 5 (16,7%) пациенток. Ни в одном случае не выявлены споры и мицелии грибов, а также «ключевые клетки».

Результаты микробиологического исследования цервикального секрета показали, что содержание бифидофлоры у 14 (46,7%) и лактофлоры у 26 (86,7%) женщин было в пределах нормы, при этом интенсивность колонизации лакто- и бифидофлорой влагалища у обследованных женщин, получавших Вагисан, составила 96,7%. По частоте высеваемости среди условно-патогенной флоры были стрептококки, которые регистрировались у 6 (20%) женщин, энтеробактерии – у 5 (16,7%). Интенсивность колонизации условно-патогенной микрофлорой влагалища обследованных женщин не превышала нормы (до 10^3 КОЕ/мл).

Сравнительный анализ показателей pH-метрии у обследованных женщин: до скрининга pH $>4,5$ определялся у 24 пациенток; на 21-й день наблюдения он нормализовался у всех пациенток, а на 42-й день нормальный pH определялся у 29 пациенток. Микробиологический анализ секрета цервикального канала женщин до скрининга, на

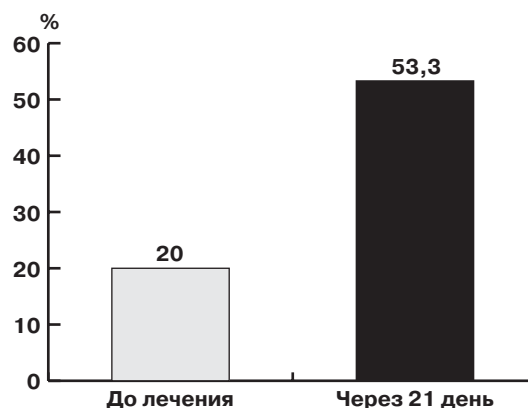


Рис. 2. Выявление *Lactobacillus* spp. ($>10^9$ КОЕ/мл) через 21 день лечения

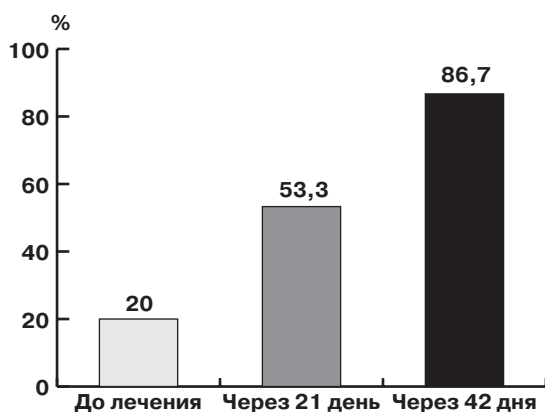


Рис. 3. Выявление *Lactobacillus spp.* ($> 10^9$ КОЕ/мл) на 21-й и 42-й дни лечения

21-й и 42-й дни лечения выявил, что при исходной высеваемости бифидофлоры влагалища в нормальной концентрации у 16,7% пациенток, после 1-го контрольного обследования нормальное содержание бифидобактерий было выявлено у 30% беременных, а после 2-го контрольного обследования – у 46,7% пациенток. Сравнительные данные обнаружения лактофлоры в цервикальном секрете в динамике микробиологических исследований показали, что при исходном выявлении лактофлоры в нормальной концентрации у 20% пациенток после 1-го контрольного обследования лактобактерии были выделены у 53,3%, а после 2-го – у 86,7% (рис. 3).

Интенсивность колонизации представителями облигатной микрофлоры не изменилась (10^2 КОЕ/мл). Представители факультативной микрофлоры половых путей пациенток не различались по распространенности и интенсивности колонизации. На 42-й день наблюдения условно-патогенные микроорганизмы стали высеваться в меньшей концентрации (с 10^2 – 10^5 до 10^2 КОЕ/мл) и значительно реже (16,7%).

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют, что пробиотик Вагисан характеризуется хорошей переносимостью и низкой частотой побочных эффектов. Вагисан является достаточно эффективным для восстановления нормальной флоры у женщин с дисбиозом гениталий в ранние сроки гестации. Он оказывает выраженное положительное влияние на микробиоценоз влагалища, препятствует повышению pH, вследствие чего улучшает общее состояние беременных.

Выводы

1. Включение пробиотика Вагисан в комплекс реабилитационных мероприятий после проведения антибактериальной терапии неспецифических вагинитов, кандидозных вульвовагинитов и бактериального вагиноза у беременных в

I триместре приводит к увеличению популяции бифидо-, а особенно лактофлоры, уменьшению степени колонизации, вплоть до полной элиминации условно-патогенных бактерий, таких как стафилококки, грибы рода *Candida*, стрептококки, представители рода энтеробактерии, клебсиелл, кишечной палочки, а также способствует снижению частоты развития дисбактериоза кишечника у женщин группы риска инфекционно-воспалительных заболеваний.

2. Применение пробиотика Вагисан после антибактериальной терапии позволяет восстановить нарушенный болезнью и лечением нормобиоценоз влагалища. Отчетливо выраженная клиническая эффективность, удобное дозирование, отсутствие побочных эффектов свидетельствуют о том, что Вагисан может стать эффективным способом профилактики и устранения нарушений микроэкологии родовых путей в ранние сроки гестации.

Efficiency of vaginal dysbiosis correction in the first trimester of pregnancy

V.E. Radzinsky, I.M. Ordians, S.V. Apresyan

Thirty women (9 patients – with bacterial vaginosis; 9 with *Candida* vulvovaginitis, and 12 with nonspecific vulvovaginitis) receiving the probiotic Vagisan the first trimester of pregnancy to recover the normal vaginal microflora were examined. Vagisan was found to have a significant positive effect on vaginal microbiocenosis to prevent an increase in pH values, thereby improving the pregnant women's general condition. Inclusion of vagisan into a package of measures after antibacterial therapy for nonspecific vaginitis, *Candida* vulvovaginitis, and bacterial vaginosis in pregnant women in the first trimester caused an increase in the population of bifido-, and lactoflora in particular, a reduction in the degree of colonization until opportunistic bacteria were completely eliminated, and aided in decreasing the incidence of enteric disbacteriosis in women at risk for infectious and inflammatory diseases.

Key words: vaginal dysbiosis, early pregnancy, vagisan.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ленцнер А.А., Ленцнер Х.Л., Карки Т.В. Журн акуш и жен бол Спец выпуск «Актуальные вопросы инфекций в акушерстве и гинекологии». СПб-Петербург 1998; 85–88.
2. Лубяная С.С., Удовика Н.А., Лыткин Р.А. Терапия бактериального вагиноза у беременных во II триместре: проблемы и пути решения. Здоровье Украины 2008; 6: 67–68.
3. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Инфекции в акушерстве и гинекологии. Практическое руководство по диагностике и антимикробной химиотерапии. Гинекология 2006; 2: 4–7.
4. Подзолкова Н.М., Халиф И.Л., Назарова С.В., Гвасалия А.Г. Проблемы беременности 2004; 8: 51–57.
5. Радзинский В.Е., Ордяц ИМ. Профилактика послеродовых инфекций у женщин с бактериальным вагинозом. Гинекология 2006; 8: 1: 14–16.
6. Серов В.Н. Особенности инфекции в акушерстве, гинекологии и перинатологии. Рус. мед. журн. 2006; 14: 1: 2–5.
7. Стецюк О.У., Андреева И.В. Проблема внутриутробных инфекций в акушерско-гинекологической практике. Фармате-ка2006; 14: 129: 12–20.
8. Тихомиров А.Л., Олейник Ч.Г. Инфекции влагалища: взгляд гинеколога. Рациональная терапия кандидозного и смешанного вульвовагинитов. Венеролог 2006; 2: 18–21.

Вагісан

Перший в світі оральний пробіотик для нормалізації вагінальної мікрофлори

- виготовлений на основі унікальних штамів лактобактерій, виділених з уrogenітального тракту здорових жінок
- доведена клінічна ефективність у лікуванні вагінальних дисбіозів
- унікальна доза – кожна капсула містить не менше 10^9 КУО
- мінімум побічних ефектів
- низька частота рецидивів уrogenітальних інфекцій
- зручність використання – per os (1 капсула в день)



«Ядран» Хорватія. Представництво в Україні:

Київ, вул. Чигоріна, 18, оф. 314. Тел. (044) 494-02-23; www.jadran.ru. Реєстраційне свідоцтво МОЗ України: № UA/8231/01/02 від 04.09.08.

Зберігати в місцях, недоступних для дітей. Перед застосуванням ознайомтесь з інструкцією та проконсультуйтеся з лікарем.

Практические аспекты лечения неспецифических и кандидозных вульвовагинитов у женщин во время беременности

В. Н. Кузьмин

Московский государственный медико-стоматологический университет

Гинекология №2 / том 11 / 2009 Инфекционно-воспалительные заболевания в гинекологии

Инфекция в акушерстве занимает особое место. Увеличение числа больных инфекциями, передающимися половым путем, влияние инфекции на репродуктивную функцию определяют не только медицинское, но и социальное значение заболеваний. В настоящее время все больший удельный вес приобретают генитальные инфекции, оказывающие влияние на течение беременности, состояние плода и новорожденного. Дискутируется роль влагалищной инфекции в возникновении внутриутробного инфицирования плода. Остаются неясными последствия носительства генитальной инфекции, нарушения влагалищного биотопа и колонизационной защиты влагалищной микрофлоры.

Все чаще врачи сталкиваются с рецидивированием и плохой курабельностью влагалищной инфекции, особенно кандидоза.

Наиболее частым инфекционным поражением слизистой оболочки вульвы и влагалища является кандидозный вульвовагинит (КВ), как правило, поражая женщин репродуктивного возраста. В последние годы распространенность КВ неуклонно растет: удельный вес этого заболевания в структуре инфекционных поражений вульвы и влагалища составляет 30–45%. В настоящее время КВ занимает 2-е место среди всех инфекций влагалища и является одной из наиболее распространенных причин обращения женщин за медицинской помощью. В США ежегодно регистрируется 13 млн случаев этого заболевания. Во время беременности распространенность этой инфекции достигает 40–46%, являясь одной из причин развития осложнений беременности.

Первый эпизод КВ отмечается у многих женщин именно во время беременности. Частота КВ у беременных достигает 40–46%. Такие высокие показатели обусловлены изменениями гормонального баланса во время беременности. Наибольшая степень колонизации отмечается в последнем триместре и у первородящих.

Грибы рода *Candida* могут быть выделены из влагалища практически здоровых женщин при отсутствии клинических признаков КВ (носительство). При определенных условиях под действием экзогенных или эндогенных факторов эти грибы становятся патогенными, вызывая заболевание.

После завершения курса лечения, несмотря на отрицательные результаты культурального исследования, эрадикация микроорганизма может быть неполной, что может привести к возникновению рецидивов, причем этиологическую роль в их развитии обычно играет тот же штамм.

Несмотря на бурное развитие фармакологической индустрии и огромный выбор антимикотических препаратов, проблема лечения КВ не теряет своей актуальности. Учитывая высокую частоту заболевания, длительное течение, а также частое рецидивирование процесса, можно предположить, что, вероятнее всего, речь идет о необоснованном подходе к диагностике и лечению данного заболевания. Таким образом, необходимость разработки новых схем терапии КВ с привлечением уже известных антимикотических препаратов, обладающих адекватным спектром действия, с одновременным воз-

действием непосредственно на возбудитель и все возможные системные резервуары дрожжеподобных грибов является важной задачей для исключения возможных рецидивов.

Терапия КВ зависит от клинической формы заболевания; основной целью лечения является прежде всего эрадикация возбудителя.

Обычно диагноз КВ устанавливается достаточно легко, и по большей части пациентки излечиваются благодаря местному применению противогрибковых препаратов. Но традиционное интравагинальное лечение нередко оказывается нерегулярным и сопряжено с такими побочными действиями, как раздражение и чувство жжения во влагалище, учащенное мочеиспускание. Этими факторами обусловлена плохая приверженность лечению.

Учитывая, что беременность является основным предрасполагающим фактором развития КВ, особую проблему представляет его лечение при этом состоянии. Лечение генитальных инфекций является сложной задачей вследствие разнообразия микрофлоры влагалища, частоты инфицирования одновременно несколькими патогенами, недостаточной местной и общей иммунной защиты женского организма, особенно во время беременности. Главное требование в этой ситуации – безопасность лечения. Предпочтение следует отдавать местному лечению. Решить эти проблемы помогают антибактериальные препараты, особенно местного применения.

Целью нашего исследования явилась оценка клинической эффективности и безопасности применения препарата Полижинакс у беременных, страдающих генитальными инфекциями.

Задачи исследования предусматривали оценку структуры генитальных инфекций у беременных, клиническую и микробиологическую эффективность использования Полижинакса в качестве местного лечения неспецифических бактериальных, грибковых и смешанных вагинитов, вульвовагинитов, цервицитов у беременных. Кроме того, изучали безопасность применения препарата Полижинакс у беременных и новорожденных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленных задач на кафедре репродуктивной медицины и хирургии Московского государственного медико-стоматологического университета проведено исследование и лечение 30 беременных со смешанными формами генитальных инфекций, доказанных бактериоскопическим и бактериологическим методами диагностики, которым применялся препарат Полижинакс. В качестве сравнения в группе контроля из 15 беременных со смешанными формами генитальных инфекций проводилась стандартная санация влагалища. Исследование проводилось в соответствии с международными правилами GCP.

Женщины были распределены и рандомизированы по группам. Критериями включения в исследование явились возраст женщин от 18 до 45 лет, беременность от 12 до 39 нед, клинические или микробиологические признаки вагинита,

вульвовагинита, цервикалогинита или цервицита, выявление при микробиологическом исследовании неспецифической бактериальной или грибковой флоры. Все пациентки дали и подписали информированное согласие на участие в исследовании после полного разъяснения протокола.

Критериями исключения были наличие противопоказаний к применению препарата, аллергическая реакция на любой компонент препарата, I триместр беременности, больные с сопутствующими инфекциями, передающимися половым путем, – сифилисом, гонореей, хламидиозом, микоплазмозом, трихомонозом, остроконечными кондиломами, генитальным герпесом (с манифестными проявлениями), наличие у пациентки психического заболевания, не позволяющего проводить оценку эффективности терапии, алкоголизм и наркомания в настоящее время или в анамнезе, активный туберкулез, муковисцидоз, системные заболевания соединительной ткани.

Препарат Полижинакс («Лаборатория Иннотек Интернациональ», Франция) применялся у женщин во время беременности по 1 вагинальной капсуле ежедневно на ночь в течение 12 дней.

В группе контроля проводилась стандартная санация влагалища у женщин со смешанными формами генитальных инфекций. В стандартную терапию включались растворы для санации – 50 мл 0,01% раствора Мирамистина и 100 мл 0,05% раствора хлоргексидина в течение 7 дней.

Для оценки эффективности препарата проводилось бактериологическое исследование материала из уретры, цервикального канала и заднего свода влагалища, а также бактериологическое исследование на микробный пейзаж (микробиоценоз) влагалища до начала терапии и через 14 дней после начала приема препарата Полижинакс.

Для оценки безопасности препарата исследовали в динамике клеточный состав периферической крови, уровень мочевины, билирубина, аминотрансфераз, глюкозы крови, проводили микроскопию отделяемого уретры, влагалища, цервикального канала, бактериологические посевы мочи, отделяемого влагалища. Оценивали клиническую картину воспаления вульвы и влагалища до и после лечения, анализировали жалобы и общее состояние больных.

Препарат Полижинакс разработан фирмой «Лаборатория Иннотек Интернациональ» (Франция) в виде вагинальных капсул, содержащих сульфат неомицина 35 000 МЕ, сульфат полимиксина В 35 000 МЕ, нистатин 100 000 МЕ. Неомицина сульфат – комплекс антибиотиков неомицина А, неомицина В и неомицина С, образующихся в результате жизнедеятельности лучистого гриба актиномицета *Streptomyces fradiae* или родственных ему микроорганизмов. Достоинством антибиотика является широкий спектр бактерицидного действия на грамположительную и грамотрицательную флору (стафилококки, стрептококки, кишечная палочка, протей). Антибиотик легко растворим в воде, эффективен при местном применении, хорошо зарекомендовал себя при лечении гнойных заболеваний кожи, устойчивость к нему развивается медленно. Однако препарат не действует на грибы, вирусы, анаэробную флору.

Сульфат полимиксина В – полипептидный антибиотик из группы полимиксинов, высокоэффективен в отношении грамотрицательных микроорганизмов, включая синегнойную палочку. Препарат легко растворим в воде, при местном применении практически не всасывается. Устойчивость и повышенная чувствительность (сыпь, зуд) к полимиксину встречаются редко. Препарат не действует на аэробную кокковую флору, анаэробы, большинство штаммов протей.

Нистатин – антибиотик полиеновой группы, продуцируемый актиномицетом *Streptomyces noersei*, активен в отношении дрожжеподобных грибов рода *Candida* и аспергилл.

Входящий в состав вспомогательных веществ гель диметилполисилоксана обладает обволакивающим, успокаивающим и противоотечным действием, способствует проникновению действующих веществ в вагинальные складки, дает местный противовоспалительный и гипосенсибилизирующий эффект.

Полижинакс практически не всасывается с поверхности слизистой оболочки, поэтому системная токсичность данного лекарственного средства не выражена, что позволяет применять его и во время беременности. Показанием для применения Полижинакса является неспецифический воспалительный процесс вульвы и влагалища с присоединением кандидоза или без него у женщин во время беременности, в послеродовом периоде, у гинекологических больных (по 1 капсуле в течение 6–12 дней).

Учитывая спектр действия препарата Полижинакс, нами выполнено клиническое исследование его эффективности при лечении цервикологинитов, вульвовагинитов грибковой и смешанной этиологии у беременных во II и III триместрах с последующей целью профилактики послеродовых инфекционно-воспалительных осложнений у родильниц.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящей статье мы представляем лишь часть результатов исследования применения препарата Полижинакс у беременных со смешанными формами генитальных инфекций.

К моменту завершения курса лечения при проведении контрольных исследований отмечено улучшение данных микроскопии отделяемого влагалища и цервикального канала (снижение лейкоцитоза, уменьшение количества кокковой и бактериальной флоры, исчезновение грибов) у 28 из 30 пациенток, что составило 93,3% (рис. 1).



Рис. 1. Клинико-бактериологическая эффективность в процессе лечения

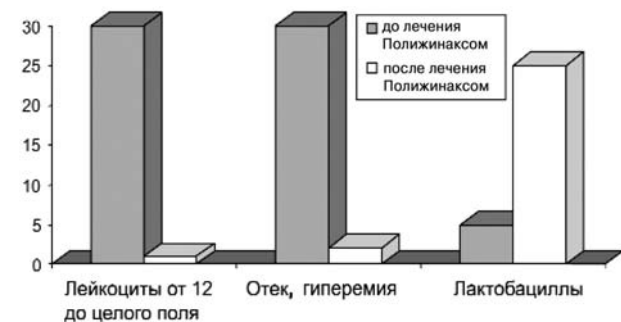


Рис. 2. Динамика физикального и бактериоскопического обследования

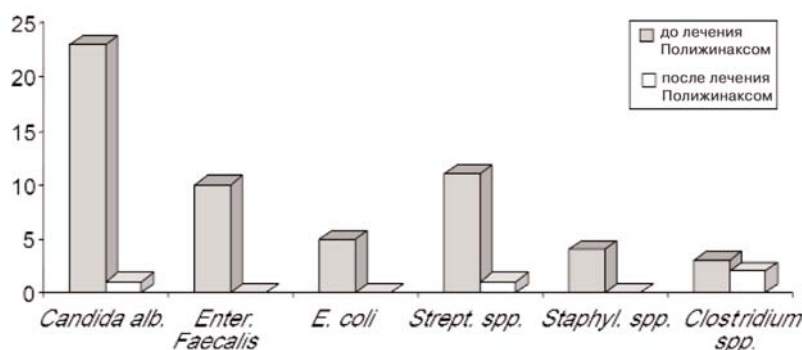


Рис. 3. Сравнительный анализ микрофлоры: данные бактериологического исследования

В группе контроля эффект от проводимой терапии (снижение лейкоцитоза, уменьшение количества кокковой и бактериальной флоры, исчезновение грибов) составил 40% (6 из 15 пациенток). При этом не отмечено ни одного случая стерильных посевов отделяемого цервикального канала и влагалища (см. рис. 1).

При применении Полижинакса больными с бактериальным или бактериально-кандидозным вульвовагинитом отмечалось исчезновение зуда, жжения, уменьшение объема влагалищного отделяемого. Улучшение клинической картины наблюдалось во всех случаях, но у 2 беременных через 14 дней полное излечение не было лабораторно подтверждено, что потребовало повторного назначения препарата (рис. 2).

Улучшение самочувствия больных (уменьшение или исчезновение болевого синдрома, зуда, жжения в области наружных половых органов, регресс воспалительного процесса на слизистой оболочке вульвы и влагалища) отмечено у всех беременных на 2 и 3-й день применения препарата. У 14 (46,7%) пациенток отмечены стерильные бактериологические посевы отделяемого цервикального канала и влагалища. До терапии Полижинаксом наиболее часто в посевах присутствовали *Candida alb.*, *Enter. Faecalis*, *Strept. spp.*, *E. coli*, *Staphyl. spp.*, *Clostridium spp.* (рис. 3).

Следует отметить, что Полижинакс обеспечивал защитный эффект у женщин, родоразрешенных операцией кесарева сечения, которым назначался препарат. У 6 из 30 беременных с генитальными инфекциями был назначен Полижинакс. И у этих женщин в послеродовом периоде послеродовые гнойно-септические заболевания (эндометрит и т.д.) не развивались. Полижинакс положительно влияет на влагалищный биоценоз, сдерживая проникновение условно-патогенных и патогенных микроорганизмов в матку, обеспечивая тем самым профилактику эндометрита и других осложнений.

Целесообразным является применение Полижинакса у беременных с клинической картиной вульвовагинита непосредственно перед родоразрешением (в течение 6 дней с целью профилактики гнойно-септических осложнений). Это

обеспечивает хорошую санацию родовых путей и защищает плод от интранатального инфицирования.

Следует отметить абсолютную безопасность интравагинального введения препарата Полижинакс для плода. При обследовании новорожденных от 30 матерей, страдающих генитальными инфекциями и применявших препарат до родоразрешения, заболеваний не выявлено: новорожденные и дети были в удовлетворительном состоянии. Это лишний раз доказывает местное действие препарата вне зависимости от длительности применения и сроков родоразрешения.

Изменений показателей состава периферической крови, функции печени и почек при применении препарата Полижинакс не отмечено.

Отдельно хочется отметить, что во время клинического исследования применения препарата Полижинакс ни у одной пациентки (т.е. в 100% случаев) не наблюдалось побочных действий и нежелательных эффектов от терапии.

ВЫВОДЫ

Таким образом, вагинальные капсулы Полижинакс могут активно применяться во время беременности в качестве средства для лечения вульвовагинитов грибковой и смешанной этиологии у женщин во II и III триместрах беременности, а также для санации при подготовке к естественному родоразрешению или перед операцией кесарева сечения для предупреждения интранатального инфицирования и профилактики послеродовых гнойно-септических осложнений.

ЛИТЕРАТУРА

1. Прилепская В.Н. Клиника, диагностика и лечение вульвовагинального кандидоза (клиническая лекция). Гинекология. – 2001; 6 (3): 201–5.
2. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Современные представления о вагинальном кандидозе. Рус. мед. журн. 1998; 5 (6): 301–8.
3. Серов В.Н. Изучение эффективности Полижинакса в лечении неспецифических бактериальных и грибковых кольпитов. Рос. журн. кожн. и венерич. бол. 2004; 2: 59–61.
4. Granger SE. The etiology and pathogenesis of vaginal candidosis: an update. Br J Clin Bact 1992; 46 (4): 258–9.
5. Horowitz B. Mycotic vulvovaginitis: a broad overview. Am J Obstet Gynecol 1991; 165 (4): 1188–92.

Сучасні аспекти діагностики плацентарної дисфункції в разі багатоплідної вагітності

О.О. Корчинська, Р.М. Міцода, Л.В. Теличко

Ужгородський національний університет

У статті розглянуті сучасні методи діагностики плацентарної дисфункції (ПД) у разі багатоплідної вагітності. Показано важливу роль ранньої діагностики ПД для сприятливого перебігу багатоплідної вагітності.

Ключові слова: вагітність, плацента, дисфункція, багатопліддя.

Плацентарна дисфункція (ПД) – клінічний синдром, зумовлений її морфофункціональними змінами в плаценті і розладами її компенсаторно-приспосовувальних можливостей. Причинами ПД можуть бути розлади дозрівання і формування плаценти в жінок з патологією ендометрія, оваріально-гіпофізарними і наднирниковими порушеннями, перенесеними абортми в анамнезі і звичним невиношуванням [1]. У виникненні ПД велике значення мають пізній токсикоз, загроза переривання вагітності, переносування, ізосерологічна несумісність крові матері та плода, генітальний інфантилізм, а також екстрагенітальна патологія (дисфункція кори наднирників, цукровий діабет, тиреотоксикоз). При цьому відбувається комплекс порушень транспортної, трофічної, ендокринної і метаболічної функцій плаценти, які лежать в основі патології плода і новонародженого. Ступінь і характер впливу патологічних станів вагітності на плід визначають багато факторів: термін вагітності, тривалість впливу, стан компенсаторно-приспосовувальних механізмів у системі мати – плацента – плід.

Для встановлення діагнозу ПД і виявлення причин цього ускладнення велику увагу слід приділяти збору анамнезу. Під час розпитування оцінюють вік пацієнтки (пізній чи юний), особливості її здоров'я, перенесені екстрагенітальні, нейроендокринні і гінекологічні захворювання, хірургічні втручання, наявність шкідливих звичок, з'ясовують професію, умови та спосіб життя. Велике значення має інформація про особливості менструальної функції, період її становлення, кількість і перебіг попередніх вагітностей. Розлади менструальної функції є відображенням патології нейроендокринної регуляції репродуктивної системи. Важливо оцінити перебіг теперішньої вагітності, характер акушерських ускладнень і, головне, наявність захворювань, на фоні яких розвивається дана вагітність (артеріальна гіпертензія чи гіпотензія, патологія нирок, цукровий діабет, анемія) [10]. Варто звернути увагу на скарги вагітної: підвищення чи пригнічення рухової активності плода, біль унизу живота, підвищення тону матки, появу нетипових виділень із статевих шляхів, які можуть супроводжуватись неприємним запахом і свербіжем.

Під час об'єктивного обстеження пальпаторно оцінюють стан тону матки. Вимірюють висоту стояння дна матки (ВСДМ) і окружність живота (ОЖ), співставляючи їх з масою тіла і зростом вагітної, а також уточненим терміном вагітності. Такі вимірювання є важливими і в той же час найпростішими показниками для діагностики затримки внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) плода, мало- та багатоводдя. Вимірювання ВСДМ і ОЖ можна застосовувати в якості скринінгового методу діагностики. Найточніше діагноз ЗВУР плода за допомогою вимірювань установлюють після 32 тиж вагітності. Можливе виявлення відставання у розвитку плода і в II триместрі за наявності ПД. Відставання ВСДМ на 2 см і більше порівняно зі стандартними показниками чи відсутність її збільшення протягом 2–3 тиж дає можливість запідозрити ЗВУР [15].

У разі зовнішнього огляду статевих органів і дослідження за допомогою дзеркал необхідно звернути увагу на наявність ознак

запалення, характер виділень із статевих шляхів, взяти матеріал зі стінки піхви, цервікального і сечовидільного каналу для мікробіологічного і цитологічного дослідження.

Гормональні методи діагностики ПД полягають у визначенні рівня гормонів у навколоплодових водах, крові і сечі вагітних. При цьому не можна обмежуватись однократним дослідженням одного гормону. Доцільніше призначити динамічний нагляд за комплексом гормонів фетоплацентарного комплексу (ФПК): плацентарний лактоген (ПЛ) і хоріонічний гонадотропін (ХГ) – для діагностики стану синцитіотрофобласта плаценти; естрогени (естрадіол – Е2 і естріол – Е3) – для комплексної оцінки функціонування ФПК; прогестерон (Пг) – для діагностики стану мати – плацента [20].

У ранні терміни вагітності найбільш інформативним показником є концентрація ХГ у крові матері. Зниження рівня ХГ супроводжується затримкою чи припиненням розвитку плода. Визначення ХГ призначають у разі підозри на вагітність, яка не розвивається, та загрози її переривання. При цьому виявляється значне зниження рівня ХГ, яке, як правило, поєднується з паралельним зниженням рівня в крові матері Пг, що зумовлено порушенням гормональної активності жовтого тіла вагітності [25].

Оскільки синтез естрогенів відбувається і в плаценті, і в організмі плода, визначення їх рівня достовірно свідчить про стан ФПК. Значною мірою функцію ФПК характеризує концентрація Е3, оскільки при стражданні плода, зумовленому ПД, знижується продукція цього гормону печінкою плода [29]. У крові більшості вагітних у разі ПД концентрація Е3 знижується до нижньої границі тижневої норми чи нижче неї. Оскільки зниження рівня Е3 в крові випереджає появу клінічних симптомів, доцільно проводити щотижневий контроль рівня гормону в крові чи його екскрецію, що дозволяє виявити ранні порушення стану плаценти і плода. Ознакою ПД є також зниження рівня Е3 у навколоплодових водах.

Для діагностики прихованої ПД рекомендується застосовувати пробу з дигідроепіандростероном сульфатом (ДЕАС), яка дозволяє оцінити ефективність перетворення ДЕАС в Е3 [16]. Препарат вводять по 30 чи 50 мг на ізотонічному розчині, потім визначають концентрацію Е3 у сироватці крові через кожні 2 год 4-разово. Максимум приросту концентрації Е3 у нормі визначається в перших двох пробах. За наявності патології плаценти пік приросту концентрації гормону відстрочений або його приріст рівномірно розтягується на 6–8 год. Для діагностики ПД визначають також естріоловий індекс (співвідношення кількості гормону в плазмі крові та сечі). Зі збільшенням недостатності індекс знижується.

Стан плаценти в другій половині вагітності показово характеризує рівень Пг у крові. У разі ПД, яка виникає на фоні порушення дозрівання плаценти, рівень Пг суттєво знижується. Однак у вагітних із сповільненим дозріванням плаценти, за якого відбувається збільшення її маси (визначають за даними УЗД), продукція Пг може підвищуватись, що також свідчить про несприятливий перебіг вагітності [3].

У I триместрі вагітності в разі розвитку ПД значно знижується рівень ПЛ. Украй низьке його значення виявляється напередодні смерті ембріона і за 1–3 дні до самовільного викидня [2]. У більш пізні терміни вагітності зниження концентрації ПЛ виявляється в разі ПД і дистресу плода. При цьому вміст ПЛ у

крові коливається в широких межах, однак у більшості вагітних – значно нижче норми. У разі ПД рівень ПЛ у сироватці крові знижується на 50%, а за наявності дистресу плода – майже в 3 рази. Діагностичне значення має співставлення концентрації ПЛ до величини рівня ПЛ у навколоплодових водах (у нормі від 9:1 до 14:1) [7]. У разі помірної ПД воно знижується до 6:1, при тяжкій – стає нижче цього рівня.

З врахуванням закономірностей розвитку адаптаційного процесу від початкового підвищення функціональної активності до виснаження у вагітних виділяють 4 типи гормональної регуляції ФПК:

- 1) нормальний тип;
- 2) стан напруження;
- 3) стан нестійкості;
- 4) стан виснаження.

Для визначення типу гормональної регуляції плаценти рекомендується використовувати 3 найбільш інформативних показники: концентрацію в крові вагітної ПЛ, ЕЗ і кортизолу (Кр) [5]. У разі нормального типу функціонування ФПК відхилення рівня ПЛ від середнього значення, характерного для норми при даному терміні вагітності, не перевищують 20%, ЕЗ і Кр – 50%. За наявності стану напруження рівень ПЛ порівняно з нормою знижується на 20% і більше, ЕЗ і Кр – на 50% і більше. Напруження, нестійкість та виснаження гормональної функції ФПК є ранніми доклінічними ознаками ПД.

Отже, в I триместрі раціонально призначати аналіз крові матері на вміст ХГ і Пг, у II і III – ПЛ, ЕЗ, Пг, Кр, АФП [11]. Зниження на 50% від норми навіть одного із гормонів потребує проведення відповідної терапії. Низький рівень гормону при повторному дослідженні чи одночасне зниження на 50%–2–3 показників потребує дострокового розродження. Зниження концентрації гормонів ФПК на 70–80% при одночасному підвищенні вмісту в крові матері АФП свідчить про відмирання плода чи антенатальну його загибель.

Показано визначення в крові активності ферментів окситоцинази і термостабільної лужної фосфатази, які продукуються плацентою: у разі порушення метаболічної функції плаценти знижується їх активність.

Вивчення матково-плацентарного кровообігу (доплерографія). Для оцінки стану кровообігу використовують такі показники:

1. S/D (систоло-діастолічне співвідношення) – відношення максимальної систолічної швидкості кровообігу до кінцевої діастолічної швидкості.

2. PI (пульсаційний індекс) $(S-D)/M$, де M – середня швидкість кровообігу за серцевий цикл.

3. IR (індекс резистентності) $(S-D)/S$.

Класифікація порушень матково-плацентарного кровообігу:

I ступінь:

- а) порушення матково-плацентарного кровообігу при збереженому плодово-плацентарному кровообігу;
- б) порушення плодово-плацентарного кровообігу при збереженому матково-плацентарному кровообігу.

II ступінь: одночасне порушення матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровообігу, яке не досягає критичних значень (збережений кінцевий діастолічний кровотік).

III ступінь: критичне порушення плодово-плацентарного кровообігу (нульовий чи від'ємний діастолічний кровотік) при збереженому чи порушеному матково-плацентарному кровообігу [13].

Доплерометрія швидкості кровообігу в артерії пуповини відображає стан мікроциркуляції у плодовій частині плаценти, судинний опір якої відіграє основну роль у фетоплацентарній гемодинаміці [17].

Діагностичні критерії:

- нормальний кровотік – високий діастолічний компонент на доплерограмі щодо ізолінії, співвідношення амплітуди систоли до діастолі становить не більше 3.

- Патологічний кровотік:

- сповільнений кровотік – зниження діастолічного компонента, співвідношення амплітуди систоли до діастолі становить більше 3;

- термінальний кровотік (свідчить про високу імовірність антенатальної загибелі плода).

- Нульовий – кровотік у фазі діастолі припиняється (на доплерограмі відсутній діастолічний компонент).

- Від'ємний (реверсний, зворотний) – кровотік у фазі діастолі набуває зворотного напрямку (на доплерограмі діастолічний компонент нижче ізолінії) [26].

Для термінальних змін характерний реверсний діастолічний кровотік. При цьому спочатку він виявляється в окремих серцевих циклах і має невелику тривалість. Потім його виявляють у всіх циклах і він займає велику частину діастолічної фази. Зазвичай проходить 48–72 год з моменту реєстрації постійного реверсного кровообігу в артерії пуповини до моменту внутрішньо-утробної смерті плода. За відсутності ЗВУР плода збереження нульового чи від'ємного кровообігу протягом 4 тиж і більше найчастіше вказує на наявність хромосомної патології (частіше за все трисомії 19 чи 21) [28].

Додаткову інформацію може дати дослідження мозкового кровообігу. Патологічні криві швидкостей кровообігу в мозкових судинах плода (у середній мозковій артерії), на відміну від аорти чи артерії пуповини, характеризуються не зниженням, а підвищенням діастолічної швидкості кровообігу. Тому в разі страждання плода виявляється зниження індексу судинного опору. Збільшення мозкового кровообігу свідчить про компенсаторну централізацію плодового кровообігу при дистресі плода і полягає в перерозподілі крові з переважним кровопостачанням таких життєво важливих органів, як мозок, міокард, наднирники. У подальшому, при динамічному нагляді може відзначитися нормалізація кровообігу (зниження діастолічного кровообігу при доплерометрії). Проте подібна нормалізація в дійсності представляє собою псевдонормалізацію і є наслідком декомпенсації мозкового кровообігу.

Кольорове доплерівське сканування (КДС) – метод, заснований на ефекті Допплера, включає поєднання двохвимірної ехоімпульсної та кольорової інформації про швидкість току крові у досліджуваних органах [4]. Завдяки високій здатності приладів можливо візуалізувати та ідентифікувати найменші судини мікроциркуляторного русла. Це робить метод незамінним у діагностиці судинної патології, частково – для виявлення ретроплацентарного кровообігу; судинних змін у плаценті (ангіома) і їх анастомозів, які призводять до зворотної артеріальної перфузії в близнюків; обвиття пуповини. Крім того, за допомогою КДС можливо виявити вади розвитку серця і внутрішньосерцеві шунти, ідентифікувати анатомічні особливості судин малого калібру (ниркові артерії, великі круги у головному мозку плода), досліджувати кровотік у гілках маткової артерії (аж до спіральних артерій), термінальних гілках артерії пуповини, міжворсинчастому просторі.

Плацентографічне дослідження виділяє 4 ступеня зрілості плаценти (ехографічне визначення залежно від щільності ехогенних структур):

I. Плацента однорідної структури з рівною хоріонічною пластиною.

II. На фоні однорідної структури плаценти з'являються невеликі ехогенні ділянки, хоріальна пластина стає звивистою.

III. Ехогенні ділянки в плаценті стають більш інтенсивними, звивини хоріальної пластини проникають у товщу плаценти, але не доходять до базального шару.

IV. Звивини хоріальної пластини сягають базального шару, утворюючи круги, плацента має виражену дольчасту структуру [24].

Поява IV ступеня зрілості плаценти до 38–39 тиж вагітності свідчить про передчасне її старіння і є ознакою ПД.

Крім того, під час ультразвукового сканування плаценти виявляються кістозні зміни плаценти у вигляді ехонегативних утворів різної форми та величини. Виникають вони частіше на плодовій стороні плаценти і утворюються за рахунок крововиливів, розм'якшень, інфарктів та інших дегенеративних змін. Маленькі, навіть численні кісти можуть не впливати на розвиток плода, у той час як великі кісти нерідко призводять до атрофії тканини плаценти і порушення розвитку плода.

Інформативною є ультразвукова плацентометрія: після встановлення місця прикріплення плаценти виявляють ділянку, де вона має найбільший розмір, який і визначається. Найточніше товщина плаценти вимірюється при отриманні чіткого зображення хоріальної пластини. Плацента характеризується типовою кривою росту: товщина її неперервно збільшується до 36–37 тиж вагітності, в подальшому за фізіологічного перебігу вагітності її товщина зменшується або залишається на тому ж рівні – близько 35–36 мм. Залежно від патології вагітності недостатність функції плаценти проявляється зменшенням чи збільшенням її товщини: «тонка» плацента (до 20 мм) у III триместрі характерна для пізнього гестозу, загрози переривання вагітності, гіпотрофії плода, проте за наявності гемолітичної хвороби і цукрового діабету про ПД свідчить «товста» плацента (50 мм і більше). Витончення або потовщення плаценти на 5 мм і більше вказує на необхідність проведення лікувальних заходів та потребує повторного УЗД [8].

УЗ-фетометрії належить ключове значення у визначенні ЗВУР плода. Стандартна фетометрія включає в себе вимірювання окружності живота (ОЖ), середнього діаметра живота (СДЖ), окружності голови (ОГ), лобно-потиличного розміру (ЛПР), біпаріетального розміру голови (БПР), довжини стегнової кістки (ДСК) [9]. У деяких випадках вимірюється окружність стегна (ОС), середній поперечний діаметр серця (СПДС). Діагностика ЗВУР плода ґрунтується на співставленні фетометричних показників, які отримані в результаті дослідження, з нормативними показниками для даного терміну вагітності. У заключенні лікаря УЗД указується ступінь тяжкості та форма ЗВУР плода. У разі I ступеня відзначають відмінності показників фетометрії від нормативних та їх відповідність показникам, характерним для вагітності на 2 тиж меншого терміну, при II ступені – на 3–4 тиж, при III ступені – на 4 тиж та більше [23]. Ступінь тяжкості ЗВУР плода корелює зі ступенем тяжкості ПД і несприятливими перинатальними наслідками. Ехографія відіграє важливу роль у визначенні об'єму навколоплодових вод. Кількість навколоплодових вод вважають нормальною при діаметрі найглибшого карману 3–8 см. Зменшення кількості навколоплодових вод часто виявляється в разі гіпотрофії плода, аномалій розвитку нирок та сечовидільної системи, повна відсутність вод – при агенезії нирок [21]. Багатоводдя зазвичай буває за наявності деяких аномалій травного тракту плода чи внутрішньоматкової інфекції [22]. У II і III триместрах вагітності вдається визначити більшість анатомічних вад розвитку плода. Точність їх діагностики сягає 90%.

У наш час ехографічні дослідження також застосовують для оцінки стану пуповини як критерія внутрішньоутробного страждання плода [12]. У разі діаметра пуповини 15 мм (28 тиж вагітності і більше), а діаметрів вени та артерій відповідно 8 та 4 мм у 66% спостережень діагностують дистрес плода, а в 48% – ЗВУР. Додатковим критерієм внутрішньоутробного страждання плода та прогнозованою ознакою дистресу новонародженого деякі автори вважають гіперрозвиток пуповини.

Метод кардіотокографії застосовують з терміну вагітності 32 тиж. Це пов'язано з тим, що в цьому терміні досягає зрілості міокардіальний рефлекс плода та інші рефлексії, які здійснюють вплив на зміну частоти серцевої діяльності та формування добових ритмів активності – сон [14]. Середня тривалість активного стану плода становить 50–60 хв, спокійного – 15–40 хв.

Провідним в оцінці стану плода є активний період, оскільки зміни серцевої діяльності в період спокою практично ідентичні тим, які виявляють при порушеннях стану плода. Запис необхідно проводити в положенні жінки на лівому боці протягом 40–60 хв.

За сучасними уявленнями, кардіотокограма складається з трьох елементів:

- 1) кардіограма (кардіотохограма) плода – реєстрація серцевої діяльності плода за допомогою кардіодатчика (cardio transducer);
- 2) токограма – реєстрація скоротливої активності матки за допомогою токодатчика (toco transducer);
- 3) актограма – реєстрація ворухінь плода за допомогою токодатчика.

Під час аналізу кардіотокограм оцінюють такі параметри: базальна частота ЧСС (БЧСС), варіабельність ЧСС (амплітуда і частота осциляцій), наявність і тип тимчасових змін БЧСС у формі прискорення (акселерація) чи уповільнення (децелерація) серцевого ритму [30].

Класифікація типів варіабельності базального ритму:

- німий (монотонний) ритм, який характеризується низькою амплітудою – 0,5 за 1 хв;
- злегка ундулюючий – 5–10 за 1 хв;
- ундулюючий – 10–15 за 1 хв;
- сальтаторний – 25–30 за 1 хв.

До патологічних станів належать монотонність ритму (німий ритм) і низько ундулюючий ритм, а також аритмія (сальтаторний ритм). При цьому монотонність ритму може охоплювати весь період реєстрації серцевої діяльності плода чи бути перемінним і виявлятися на окремих ділянках запису. На страждання плода вказує поява спонтанних децелерацій, не пов'язаних із скороченням матки та ворухінням плода.

У практичній діяльності використовують 2 системи візуальної оцінки кардіотокограми: Перинатального комітету FIGO (1985 р.) та Фішера в модифікації Кребса (1981, 1989 рр.) [27].

За критеріями FIGO антенатальні кардіотокограми оцінюють як нормальні, підозрілі, патологічні.

Критерії нормальної кардіотокограми:

- базальний ритм > 115 за 1 хв;
- амплітуда варіабельності базального ритму – 5–25 за 1 хв;
- децелерації відсутні чи відзначаються спорадичні, неглибокі і дуже короткі децелерації;
- реєструється > 2 акселерацій протягом 10 хв запису.

Якщо такий тип кардіотокограми виявлений навіть за короткий період запису, то дослідження можна не продовжувати.

Для підозрілої кардіотокограми характерні:

- базальний ритм у межах 100–115 і 150–170 за 1 хв;
- амплітуда варіабельності базального ритму між 5–25 за 1 хв і більше 25 за 1 хв за 40 хв запису;
- відсутність акселерацій за 40 хв запису;
- спорадичні децелерації різного виду, крім важких.

У разі виявлення такого типу кардіотокограм необхідно використовувати інші методи дослідження для отримання відомостей про стан плода.

Для патологічної кардіотокограми характерні:

- базальний ритм < 100 і > 170 за 1 хв;
- варіабельність базального ритму < 5 за 1 хв протягом 40 хв запису;
- виражені варіабельні децелерації чи ранні децелерації, які повторюються;
- пізні децелерації різного типу;
- синусоїдальний тип тривалістю 20 хв і більше.

Точність встановлення стану плода при такій оцінці становить 68%.

За Фішером оцінку серцевої діяльності плода проводять за такими параметрами:

- базальна ЧСС;
- амплітуда осциляцій;
- частота осциляцій;
- акселерації;
- децелерації.

Оцінка кожного параметра 2 бали відображає нормальні параметри ЧСС, 1 бал – початкові ознаки і 0 балів – виражені ознаки страждання плода. Сума 8–10 балів вказує на відсутність ознак розладів серцевої діяльності плода; 5–7 балів – на порушений стан, який потребує подальшого ретельного нагляду за плодом, 4 бали і менше – на патологічні зміни його серцевої діяльності [6]. Точність правильної оцінки стану плода в разі використання цієї системи становить 74%.

Крім аналізу серцевої діяльності плода у спокої, за допомогою КТГ можна оцінювати реактивність плода на підставі змін серцевої діяльності у відповідь на спонтанні ворухіння – нестресовий тест (НСТ) або стресовий тест (СТ) на функціональні проби: введення матері окситоцину чи атропіну, нетривала затримка дихання на вдосі чи видосі, термічне подразнення шкіри живота, фізичне навантаження матері, стимуляція сосків, акустична стимуляція [18]. Реєстрацію серцевої діяльності варто проводити протягом 20–30 хв з урахуванням реакції ЧСС на ворухіння плода (НСТ). У відповідь на ворухіння плода ЧСС збільшується на 10 і більше за 1 хв. У випадку відсутності змін ЧСС у відповідь на ворухіння плода НСТ вважається ареактивним, що характерно для внутрішньоутробного страждання плода.

До початкових ознак внутрішньоутробного страждання плода належать:

- 1) тахікардія (> 170 за 1 хв);
- 2) підвищення чи зниження варіабельності ритму (аритмія), низько ундулюючий тип кривої, короткочасна (до 50% запису) монотонність ритму;
- 3) ослаблення реакції на функціональні проби;
- 4) поява ранніх децелерацій у відповідь на скорочення матки [19].

До ознак важкого порушення стану плода належать:

- 1) значна брадикардія (< 100 за 1 хв);
- 2) монотонність ритму (> 50% запису);
- 3) відсутня чи парадоксальна реакція на функціональні проби;
- 4) пізні децелерації у відповідь на скорочення матки.

ВИСНОВКИ

Багатоплідна вагітність є моделлю ПД, яка підвищує ризик материнської та перинатальної захворюваності та смертності. У наш час використовуються різноманітні методи дослідження для ранньої діагностики ПД, необхідні для сприятливого перебігу багатоплідної вагітності.

Современные аспекты диагностики плацентарной дисфункции при многоплодной беременности О.А. Корчинская, Р.М. Мицода, Л.В. Теличко

В статье рассмотрены современные методы диагностики плацентарной дисфункции при многоплодной беременности. Показана важная роль ранней диагностики плацентарной дисфункции для благоприятного течения беременности при многоплодии.

Ключевые слова: беременность, плацента, дисфункция, многоплодие.

Modern methods of diagnostics of placenta dysfunction in case of polyfoetus pregnancy O.O. Korchynska, R.M. Micoda, L.V. Telychko

The article deals with the modern methods of diagnostics of placenta dysfunction in case of polyfoetus pregnancy. The important role of early diagnostics of placenta dysfunction for the favourable course of polyfoetus pregnancy has been proved.

Key words: pregnancy, placenta, dysfunction, a few-child.

ЛІТЕРАТУРА

1. Кулаков В.И., Сидорова В.С. Руководство по акушерству. – М.: Медицина, 2006. – С. 434–458.
2. Соколов В.Н. Плацентарная недостаточность // Акушерство и женские болезни. – 2006. – № 6. – С. 35–41.
3. Сидорова И.С., Макаров И.О. Фетоплацентарная недостаточность. Клинико-диагностические аспекты. – М.: Знание – М, 2000. – 127 с.
4. Агеев М.И. Доплерометрические исследования а акушерской практике. – М., 2000. – 112 с.
5. Колгушкина Т.Н., Шилова С.Д. Диагностика состояния фето-плацентарной системы: Метод, рекомендации. – Минск, 2000. – С. 25–48.
6. Симрок В.В., Гордиенко Е.В., Симрок-Старчева Д.В. Плацентарная недостаточность: новый взгляд на старую проблему // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 25. – С. 21–34.
7. Риков А.А., Рикова О.В. Биохимичний скринінг в перинатальній діагностиці // Жіночий лікар. – 2007. – № 1. – С. 5–8.
8. Ультразвуковое исследование в 11–13 недель беременности / Кипрос Николаидес. Перевод с англ. А. Михайлова, Е. Некрасовой. – СПб.: Петрополис, 2007. – С. 144.
9. Перинатальная эхография / Под ред. М.В. Медведева. – М.: Реальное время, 2005. – С. 128–156.
10. Акушерство / Под ред. Г.М. Савельевой. – М.: Медицина, 2000. – С. 481–490.
11. Основы перинатологии / Под ред. Н.П. Шабалова, Ю.В. Цвелева. – М.: Медпресс-информ, 2002. – С. 146–154
12. Юзько А.М., Юзько Т.А. Репродуктивные технологии сегодня и завтра // Жіночий лікар. – 2007. – № 6 (14). – С. 11–15.
13. Дашкевич В.Є., Янюта С.М., Коломійченко Т.В., Дзуліт М.П. Плацентарна недостатність: сучасні аспекти патогенезу, діагностики, профілактики та лікування // Містечко лікування. – 2004. – № 4. – С. 22–25.
14. Чуб В.В., Чибисова И.В., Климов В.А. Фетоплацентарная дисфункция: основы патогенеза, проблемы диагностики, тактика лечения: Метод, рекомендации. – Луганск, 2003. – С. 44–47.
15. Запорожан В.М., Цегельський М.Р., Рожковська Н.М. Акушерство і гінекологія. Підручник: у 2-х томах. Т. 1. – Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2005. – 472 с.
16. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. Акушерство: национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – С. 132–145.
17. Сичинава Л.Г., Панина О.Б. Ультразвуковое исследование в первом триместре беременности: современное состояние вопроса // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – № 3 (5). – С. 89–93.
18. Афанасьева Н.В., Стрижаков А.М. Исходы беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности различной степени тяжести // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 7–13.
19. Ведение беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности / Под ред. Ю.С. Парашука, О.В. Грищенко. – Харьков: Торнадо, 2001. – 116 с.
20. Плацентарная недостаточность: Диагностика и лечение: Учеб. пособие / О.Н. Аржанова, Н.Г. Кошелева, Г.Л. Громыко. – СПб., 2001. – 32 с.
21. Побединский Н.М., Ботвин М.А., Корющенко А.Г., Тетерюков К.Е., Долещая Д.В. Многоводие: диагностика и лечение // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 1. – С. 7–10.
22. Ушницкая Е.К., Орджаникдзе Н.В. Современные представления о многоводии // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 2. – С. 6–9.
23. Польша С.П. Функциональная диагностика внутрішньоутробного стану плода. – Чернівці, 2006. – 118 с.
24. Песков Г.Г., Дорошенко-Кравчик Н.В. Ультрамикроструктура плаценти у вагітних при синдромі затримки внутрішньоутробного розвитку плода // 36. наукових праць КНАПО ім. П.Л. Шупика. – К., 2001. – С. 832–833.
25. Шаповаленко С.А. Комплексная диагностика и лечение плацентарной недостаточности у беременных на разных стадиях гестации // Весник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 2001. – № 2. – С. 43–47.
26. Демидович Е.О., Игнатко И.В. Особенности плодового почечного кровотока при фетоплацентарной недостаточности // Материалы V Российского форума «Мать и дитя». – М., 2003. – С. 56–57.
27. Зукин В. Организационные аспекты системы пренатального скрининга // 3 турбото про жіноку. – 2010. – № 5 (17). – С. 6–10.
28. Романенко Т., Ткаченко А. Многоплодная беременность и роды: так ли это хорошо? // 3 турбото про жіноку. – 2010. – № 4 (16). – С. 4–7.
29. Соловйов О. Багатоплідові вагітності з точки зору медицини плода як складової перинатології. – 2010. – № 4 (16). – С. 20–23.
30. Рыбалка А.Н., Новицкая А.Ф., Демидова Н.С. Течение беременности, родов и послеродового периода у женщин с многоплодной беременностью // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2010. – № 3. – С. 22–25.

Фето-фетальний трансфузійний синдром: етіопатогенез, діагностика, лікування та розродження

С.І. Жук, В.І. Ошовський, І.О. Ошовська, О.В. Мельник

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

У статті висвітлено основні сучасні погляди на причини виникнення, патогенез, перебіг та лікування фето-фетального трансфузійного синдрому. У матеріалі здійснено спробу уніфікації діагностичних, прогностичних та лікувальних підходів за даною проблематикою.

Ключові слова: монохоріальна вагітність, фето-фетальний трансфузійний синдром, лазерна коагуляція судинних анастомозів плаценти.

Багатоплідність у жінок європейської популяції спостерігається з частотою 1% від загальної кількості вагітностей. Така вагітність може розвинути в результаті овуляції і запліднення кількох яйцеклітин (полізиготна багатоплідна). У даному випадку плоди не є генетично ідентичними. Окрім того, багатопліддя може виникати і в результаті ділення однієї заплідненої яйцеклітини. У цьому випадку плоди є однаковими за генотипом (монозиготна багатоплідна вагітність).

У разі розділення заплідненої яйцеклітини протягом перших трьох діб кожен ембріон матиме свій амніотичний мішок та власну плаценту (дихоріальна діамніотична двійня). У разі відокремлення на стадії бластоцисти (4–8-й день) кожен плід матиме власний амніотичний мішок, але єдину на двох плаценту, в якій існують анастомози між судинами систем плацентарної гемоциркуляції обох плодів (монохоріальна двійня) [1].

У 30% випадків при монохоріальній двійні внаслідок нерівномірного розподілу крові між плодами через артеріо-венозні анастомози виникає фето-фетальний трансфузійний синдром (ФФТС). У результаті один плід стає донором крові, інший – реципієнтом. Дане ускладнення характеризується високою перинатальною смертністю і захворюваністю. За відсутності адекватного лікування у 80% випадків ФФТС зумовлює загибель плодів.

Патогенез та стадії ФФТС

Судинні анастомози плаценти в разі монохоріальної двійні бувають двох типів:

а) поверхневі (на хоріальній пластинці): артеріо-артеріальні, вено-венозні, артеріо-венозні. Вони з'єднують дві системи гемоциркуляції і функціонують у двох напрямках.

б) глибокі: в котиледон поступає артеріальна кров від одного плода, а венозний дренаж здійснюється через систему гемоциркуляції другого.

Виділяють 5 стадій ФФТС [2]:

- I стадія: багатоводдя реципієнта в поєднанні з оліго/ангідрамією донора.
- II стадія: подальше прогресування захворювання, що проявляється відсутністю ехотіні сечового міхура донора при УЗД.
- III стадія: серцево-судинні порушення обох плодів, що проявляються патологічними показниками доплерографії артерій пуповини та венозного протоку.

- IV стадія: водянка плода-реципієнта.
- V стадія: внутрішньоутробна загибель одного або обох плодів.

Отже, за наявності ФФТС між плодами існує загальне коло кровообігу. Унаслідок градієнту тиску один із плодів стає донором, а інший – реципієнтом. Численні поверхневі анастомози компенсують перерозподіл крові і відіграють у разі ФФТС захисну роль.

У реципієнта внаслідок переважання кола кровообігу розвиваються багатоводдя, гіперволемія, кардіомегалія, трикуспідальна регургітація, а в деяких випадках – обструкція легеневого стовбура. Плід-реципієнт страждає від гіперволемії, близнюк-донор – від гіповолемії. Дана ситуація поступово призводить до погіршення стану обох плодів.

У плазмі крові та амніотичній рідині реципієнта відбувається багаторазове збільшення концентрації передсердного натрійуретичного пептиду (ПНУП), мозкового натрійуретичного пептиду (МНУП) та концентрації ендотеліну-1 [3]. Гіповолемія донора внаслідок перерозподілу крові по анастомозах до реципієнта призводить до надмірної експресії реніну. D. Mahieu-Caputo та співавтори [17] відзначають збільшення секреції реніну в донора та відповідне зменшення його синтезу в реципієнта. Стимуляція ренін-ангіотензинової системи призводить до перетворення ангіотензину I в ангіотензин II. Триразове підвищення концентрації вазопресину в крові донора знижує утворення сечі майже в 4 рази порівняно з нормою і викликає поглиблення гіпоосмолярності, що призводить до втрати рідини через плаценту [5].

Отже, експресія реніну в нирках реципієнта є мінімальною або навіть нульовою, що призводить до масивних геморагічних інфарктів та блокування виділення вазопресину з подальшими поліурією, гемоконцентрацією, утриманням електролітів та білків плазми. Від донора реципієнт отримує надлишковий ренін, ангіотензин II та вазопресин через плацентарні анастомози, що пояснює наростання в нього гіперволемії та гіпертензії [6]. Поглибленню гіперволемії в реципієнта сприяє й підвищення осмолярності з подальшою масивною втратою рідини через плаценту.

Плацентарні фактори, такі як плацентарний фактор росту, судинний ендотеліальний фактор росту-1, розчинний ендоглін, також мають особливості синтезу в разі ФФТС. Kusanovic та співавтори у 2008 р. виявили підвищення концентрації розчинного ендогліну та судинного ендотеліального фактора росту-1 у поєднанні зі зниженням вмісту плацентарного фактора росту в материнській плазмі за даної патології [14].

Діагностика

Діагноз ФФТС у більшості випадків можливо встановити в II триместрі, хоча навіть під час першого скринінгового УЗД у ранніх термінах можна виділити вагітних групи ризику щодо ФФТС у випадку виявлення таких ознак:

- 1) монохоріальна вагітність;
- 2) збільшення комірцевого простору понад 3 мм у 10–14 тиж;

- 3) відмінність значень КТР плодів;
- 4) утворення характерних складок амніотичної мембрани, як правило, починаючи з 11–14 тиж, що пов'язано з різним об'ємом навколоплодових вод в амніотичних мішках (найбільш рання ехографічна ознака ФФТС);
- 5) щільне прилягання одного з плодів до стінок матки (ознака «stuck twin»).

Визначення хоріальності відіграє велике значення у своєчасній діагностиці можливих ускладнень багатоплідної вагітності [8].

Порада фахівцям:

Монохоріальний тип гестації підтверджують: наявність однієї плаценти, однакова стать плодів, тонка амніотична перетинка та відсутність лямбдоподібної форми цієї перетинки в місці прикріплення до плаценти.

Після 14–17 тиж вагітності ознаки ФФТС стають виразнішими. Такі ознаки дозволяють відкинути сумнівні щодо діагнозу:

1) монохоріальність, ідентична стать плодів, тонка амніотична перетинка, відсутність лямбдоподібної форми перетинки в місці її прикріплення до плаценти. Утворення складок амніотичної перетинки (дана ознака найкраще визначається з 14–17 тиж, але в разі ретельного огляду можлива візуалізація з 11 тиж).

2) різниця між кількістю навколоплодових вод: багатоводдя в одного плода (глибина найбільшої кишені вод до 20 тиж – понад 60 мм, від 20 до 22 тиж – понад 80 мм, від 23 до 25 тиж – понад 120 мм); маловоддя в другого плода – глибина найбільшої кишені вод менше 20 мм;

3) відмінність розмірів сечових міхурів плодів: малі розміри або відсутність ехотіні сечового міхура в плода з маловоддям (донор) і великі розміри міхура в плода з багатоводдям (реципієнт);

4) різниця маси плодів понад 20% (ознака спостерігається в 72% випадків);

5) тісне прилягання плода-донора до стінки матки – ознака «stuck twin» (спостерігається в 92%). У випадку тісного прилягання одного з плодів до стінки матки необхідно провести диференціальну діагностику між ФФТС і моноамніотичною вагітністю, оскільки в плода-донора внаслідок маловоддя амніотична перетинка чітко не візуалізується. Для цього оцінюють рухову активність плода. У разі ФФТС рухи різко обмежені;

6) водянка плода-реципієнта внаслідок перевантаження об'ємом крові (підшкірний набряк понад 5 мм, плевральний випіт, перикардальний випіт, кардіомегалія, трикуспідальна регургітація, гіпертрофія шлуночків, обструкція вихідного тракту правого шлуночка, асцит);

7) затримка розвитку плода-донора (слід зазначити, що різниця в концентрації гемоглобіну понад 24 г/л у плодів крові при кордоцентезі має чутливість 50% і специфічність 100% для встановлення діагнозу ФФТС).

Ці критерії можна застосовувати для диференціальної діагностики між істинним ФФТС та звичайною затримкою внутрішньоутробного розвитку одного з близнюків [9].

Лікування ФФТС

За відсутності лікування смертність плодів у разі ФФТС становить 80–100%. У випадку виникнення ознак ФФТС до 25 тиж прогноз для виживання близнюків є найменш сприятливим. Після встановлення остаточного діагнозу проводиться ретельний фетальний моніторинг з доплерометричним та ехокардіографічним контролем. Відмінність систолодіастолічного співвідношення в артеріях пуповин плодів у разі ФФТС перевищує 0,4. Несприятливою прогностичною

ознакою є поява нульового чи реверсного кровотоку в артеріях пуповини донора та аномальний венозний кровотік у плода-реципієнта.

Серед методів лікування ФФТС виділяють: фетоскопічну лазерну коагуляцію судинних анастомозів (ФЛКСА), серійний амніодренаж, септостомію, селективну евтаназію плода.

Ідеальним з точки зору патогенезу більшістю спеціалістів визнано ФЛКСА. Виживаність хоча б одного з плодів після даної операції в провідних центрах становить 73–90,5% і дуже відрізняється між закладами залежно від діаметра інструментів та досвіду оператора [10]. Після публікації у New England Journal of Medicine (2004) результатів рандомізованого проспективного дослідження Національного інституту здоров'я (НИН), в якому продемонстровано переваги ФЛКСА над амніодренажем, фетоскопічна коагуляція стала стандартом лікування ФФТС.

Yamamoto та співавтори [11] описують понад 1300 випадків внутрішньоутробної лазерної хірургії у різних центрах. Середня виживаність при народженні після лазерної коагуляції анастомозів становить 66% (1894 на 2869). Ураження ЦНС між першим та шостим місяцями життя близько 2–7%. Частота переривання вагітності коливається від 6,8 до 23%, а передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО) реєструється в 5–30% випадків. Дослідниками підкреслюється, що успіх лікування напряму залежить від досвіду хірурга, оскільки недостатня майстерність оператора призводить до пропуску анастомозів і, отже, до виникнення рецидивів ФФТС [12]. Lorigio та співавтори [16] реєстрували пропущені після лазерної коагуляції анастомози в 32% випадків, що спричинило розвиток анемічно-поліцитемічних ускладнень у 44% спостережень.

Найкращі результати від лікування очікуються в разі своєчасного оперативного втручання. Більшість фетальних хірургів віддають перевагу термінам 17–25 тиж. Особливої підготовки вагітна не потребує. Увечері перед операцією пацієнтка отримує індометацин у ректальній формі. ФЛКСА виконується у стерильних умовах операційної з використанням місцевої анестезії під УЗ-контролем з послідовною інфільтрацією тканин, у тому числі очеревини.

Використання місцевої анестезії показало переваги над іншими методиками [14].

Після невеликого розтину шкіри (2–3 мм) під УЗ-контролем в амніотичну порожнину реципієнта вводиться фетоскопічний клинок з подальшим введенням оптичної системи. Після ретельного огляду анастомозів виконується їх коагуляція за допомогою лазера (вихідна потужність 50–60 Вт). Після завершення операції перевіряється якість коагуляції всіх анастомозів та виконується амніоредукція через троакар фетоскопа. Під час операції здійснюється інфузійне введення препаратів магнію та цефазоліну [15].

Неонатальні наслідки залежать від стадії ФФТС, на якій виконане втручання. Чим раніше проведена операція, тим кращі очікуються результати.

Після лазерної коагуляції плацентарних анастомозів знижується середній артеріальний тиск, збільшується серцевий викид та ударний об'єм крові в матері [16]. У 13% після лазерної терапії виникає близнюкова анемія-поліцитемія. При цьому в колишнього реципієнта зберігається анемія, а в донора – поліцитемія [14]. У деяких дослідженнях вказується на те, що рецидиви ФФТС виникають у 14% випадків [17]. За даної ситуації неонатальна виживаність становить 43%.

Результатом операції повинна бути абсолютна впевненість хірурга в повноцінній коагуляції всіх плацентарних

анастомозів. Пропущені анастомози можуть суттєво погіршити стан плодів [18].

Після ретельної селективної лазерної коагуляції плацентарних анастомозів перераховані ускладнення не виникають.

Виконання **септостомії** в разі ФФТС і досі практикується в деяких центрах. Суть методу полягає в пункції амніотичної перетинки, що дозволяє навколоплодовим водам вільно циркулювати між двома амніотичними порожнинами. Септостомія виконується під контролем УЗ з використанням голки 20G або 22G. Механізм впливу септостомії до кінця не вивчений. Можливо, плід-донор корегує свою гіповолемію шляхом заковтування навколоплодових вод після нормалізації їх об'єму. Небезпечність процедури та обмеження її застосування пояснюються підвищенням ризиком виникнення синдрому амніотичних перетинки, проявом якого є ампутації кінцівок та пуповини [19].

Оскільки одним з провідних симптомів ФФТС є прогресивне багатоводдя в плода-реципієнта, протягом тривалого часу основним методом лікування був **серійний амніодренаж**. Вибір відповідної тактики обґрунтовувався зменшенням ризику передчасного розриву плодових оболонок унаслідок багатоводдя, зменшенням тиску навколоплодових вод на плаценту і відповідно полегшенням кровотоку матковими артеріями. Вживаність плодів після серійного амніодренажу, за даними різних авторів, становить у середньому 60%. Позитивним прогностичним фактором зі специфічністю 100% стосовно виживаності обох плодів є накопичення достатньої кількості сечі в сечовому міхурі плода-донора. Для амніоцентезу використовуються голки 18G або 20G. Об'єм рідини, що видаляється, становить від 1 до 7 літрів. Кількість амніоцентезів – від 1 до 12 [20].

Селективна евтаназія плода – сумнівний метод лікування ФФТС, оскільки вихідна перинатальна смертність при цьому методі становить 50%. Проте селективна евтаназія має право на існування за наявності ознак неминучої загибелі одного з плодів. Оскільки шунтування крові судинними анастомозами відбувається в напрямку від плода-донора до плода-реципієнта, здійснюється, як правило, евтаназія плода-донора. Облітерацію судин пуповини виконують шляхом емболізації, коагуляції або перев'язки. Внутрішньосерцеве введення розчину хлориду калію протипоказане, оскільки через судинні анастомози він швидко проникає в кровотік іншого плода і викликає його загибель. Оптимальною технікою є одночасна лазерна оклюзія вени і артерій пуповини, термін виконання – до 21 тиж. Селективний фетотомію може покращити неонатальні наслідки для здорових близнюків.

Критеріями ефективності лікування за різними методами є поява достатньо наповнених сечових міхурів в обох плодів, нормалізація кількості навколоплодових вод, відсутність ознак серцевої недостатності у близнюків.

Прогноз та розродження

Особливо небезпечною ситуацією в прогностичному плані в разі ФФТС є внутрішньоутробна загибель одного з плодів, що спостерігається при монохоріальній вагітності у 25% випадків. За даними літератури, основними факторами, що впливають на прогноз, є термін вагітності, в якому констатовано загибель плода. Якщо смерть близнюка діагностована в I триместрі, то понад 90% плодів матимуть сприятливий прогноз. Якщо загибель плода відбулась у II чи III три-

местрі, то сприятливий прогноз для живого плода становитиме 50–60%. У випадку смерті одного з плодів наявність загального кола кровообігу значно ускладнює життєдіяльність іншого близнюка. Живий плід починає скидати кров загибелю через судинні анастомози, що призводить до розвитку гіповолемії, тяжкого ураження паренхіматозних органів унаслідок гіперперфузії та смерті від гіповолемічного шоку. Дослідження показують, що ризик загибелі другого близнюка в антенатальний чи ранній неонатальний період сягає 38%. Крім того, в плода, що народився після внутрішньоутробної загибелі свого близнюка, виявляють вищу частоту патології ЦНС, сечовидільної системи, печінки, травного тракту. У 20% таких новонароджених спостерігається мультикістозна енцефаломаліяція [6, 10].

У випадку смерті одного з плодів після 24 тиж вагітності необхідним є регулярне доплерографічне дослідження стану живого плода. Факт загибелі близнюка породжує дилему стосовно переваг раннього розродження над вичікувальною тактикою, яка у свою чергу загрожує смертю другого плода у 25% випадків та підвищенням ризику його інвалідності [6].

Порада фахівцям

У випадку загибелі одного з плодів пацієнтка госпіталізується для спостереження за станом другого близнюка протягом кількох днів. Паралельно з КТГ-контролем оцінюється максимальна швидкість кровотоку в середній мозковій артерії (СМА) з метою виключення анемії плода та фето-фетальної кровотечі. У разі підозри на анемію виконується кордоцентез з подальшою внутрішньоутробною гемотрансфузією при підтвердженні діагнозу [18, 21]. Переливання крові та інших розчинів необхідні для підтримання нормального об'єму рідини у випадку критичного стану живого плода при загибелі близнюка.

Якщо смерть плода констатовано в III триместрі, більшість акушерів схилиються до термінового розродження. Вибір зазначеної тактики зумовлений підвищенням ризику дистрес-синдрому та неврологічних порушень у живого плода у випадку пролонгування вагітності. Ризик ураження нервової системи диктує необхідність ретельного ехографічного дослідження головного мозку новонародженого в перші 2 тиж життя та диспансерного спостереження в майбутньому.

ВИСНОВКИ

ФФТС є грізним ускладненням монохоріальної вагітності з високим ризиком перинатальної інвалідності та смертності. За умов своєчасної діагностики цілком можливо суттєво зменшити перинатальні втрати. Лазерна коагуляція анастомозів повинна бути якнайшвидше впроваджена у вітчизняну практику. Кафедра акушерства, гінекології та медицини плода є базою реалізації даної програми. Розроблено ряд заходів для досягнення цієї мети. Зокрема, стажування спеціалістів кафедри в провідних фетальних центрах Німеччини для набуття практичного досвіду, оскільки саме їх рівень зумовлює неонатальні результати після проведення подібних операцій.

Фето-фетальний трансфузійний синдром: етіопатогенез, діагностика, лікування і родорозрешення
С.І. Жук, В.І. Ошовський, І.А. Ошовская, О.В. Мельник

В статті представлені основні сучасні погляди на причини виникнення, патогенез, течення і терапію фето-фетального трансфузійного синдрому. В матеріалі предпринята попытка

унификации диагностических, прогностических и лечебных подходов по данной проблеме.

Ключевые слова: монохориальная беременность, фето-фетальный трансфузионный синдром, лазерная коагуляция сосудистых анастомозов плаценты.

Twin-to-twin transfusion syndrome: etiopathogenesis, diagnostic, management and delivery
S.I. Zhuk, V.I. Oshovskyy, I.O. Oshovska, O.V. Melnik

Basic modern views towards the reasons, pathogenesis, course and management of twin-to-twin transfusion syndrome were covered in the article. Current data is a trial of unification of diagnostic, prognostic and prophylactic approaches regarding the raised problem.

Key words: monochorionic pregnancy, twin-to-twin transfusion syndrome, laser coagulation of anastomoses.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cavicchioni O, Yamamoto M, Robyr R, Takahashi Y, Ville Y. Intrauterine fetal demise following laser treatment in twin-to-twin transfusion syndrome. *BJOG* 2006;113:590-4.
2. Quintero RA, Morales WJ, Allen MH, Bornick PW, Johnson PK, Kruger M. Staging of twin-twin transfusion syndrome. *J Perinatol.* 1999;19:550-5.
3. Bracer LA, Byrne DW. Ultrasound determination of chorionicity and perinatal outcome in twin pregnancies using dividing membrane thickness. *Gynecol Obstet Invest.* 2003;55:50-7.
4. Cavicchioni O, Yamamoto M, Robyr R, Takahashi Y, Ville Y. Intrauterine fetal demise following laser treatment in twin-to-twin transfusion syndrome. *BJOG* 2006;113:590-4.
5. Crombleholme TM, Shera D, Lee H, Johnson M, D'Alton M, Porter F, et al. A prospective, randomized, multicenter trial of amnioreduction vs selective fetoscopic laser photocoagulation for the treatment of severe twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2007;197:396.e1-9.
6. Tchirikov M. Management monochorionaler Zwillingsschwangerschaften in der A&E ra der intrauterinen mikroinvasiven fetalen Chirurgie. *Frauenarzt.* 2009;50:121-8.
7. El Kateb A, Nasr B, Nassar M, Bernard JP, Ville Y. Firsttrimester ultrasound examination and the outcome of the monochorionic twin pregnancies. *Prenat Diagn.* 2007;27:
8. Ruano R, de Lourdes Brizot M, Liao AW, Zugaib M. Selective fetoscopic laser photocoagulation of superficial placental anastomoses for the treatment of severe twin-twin transfusion

9. Quintero RA, Martinez JM, Lopez J, Bermudez C, Becerra C, Morales W, et al. Individual placental territories after selective laser photocoagulation of communication vessels in twin-twin transfusion syndrome. *Am J Obstet Gynecol.* 2005;192:1112-8.
10. Morris R, Selman T, Harbidge A, Martin W, Kilby M. Fetoscopic laser coagulation for severe twin-to-twin transfusion syndrome: factors influencing perinatal outcome, learning curve of the procedure and lessons for new centres. *BJOG* 2010;117:1350-1357.
11. Yamamoto M, Ville Y. Laser treatment in twin-to-twin transfusion syndrome. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2007;12:450-7.
12. Huber A, Diehl W, Bregenzer T, HackeloEer BJ, Hecher K. Stage-related outcome in twin-twin transfusion syndrome treated by fetoscopic laser coagulation. *Obstet Gynecol.* 2006;108:333-7.
13. Kagan KO, Gazzoni A, Sepulveda-Gonzalez G, Sotiriadis A, Nicolaides KH. Discordance in nuchal translucency thickness in the prediction of severe twin-to-twin [1]transfusion syndrome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;5:527-32.
14. Kusanovic JP, Romeo R, Espinoza J, Nien JK, Kim CJ, Mittal P, et al. Twin-to-twin transfusion syndrome: an antiangiogenic state? *Am J Obstet Gynecol.* 2008;198:382.e1-382.e8.
15. Lees C, Baumgartner H. The TRUFFLE study - a collaborative publicly funded project from concept to reality: how to negotiate an ethical, administrative and funding obstacle course in the European Union. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2005;25:105-7.
16. Lopriore E, Slaghekke F, Middeldorp JM, Klumper FJ, Oepkes D, Vandenbussche FP. Residual anastomoses in twin-to-twin transfusion syndrome treated with selective fetoscopic
17. Mahieu-Caputo D, Salomon LJ, Bidois JL, Fermont L, Brunhes A, Jouve P, et al. Fetal hypertension: an insight into the pathogenesis of the twin-twin transfusion syndrome. *Prenat*
18. Maiz N, Staboulidou I, Leal AM, Minekawa R, Nicolaides KH. Ductus venosus Doppler at 11 to 13 weeks of gestation in the prediction of outcome in twin pregnancies. *Obstet Gynecol.* 2009;113:860-5.
19. Fieni S, Gramellini D, Piantelli G, Verrotti C, Cavallotti D. Twin-twin transfusion syndrome: a review of treatment option. *Acta Biomed.* 2004;75(Suppl 1):34-9.
20. Rujijwetpongstorn J, Tongsong T. Amniotic band syndrome following septostomy in management of twin-twin transfusion syndrome: a case report. *J Perinat.* 2008;28:377-9.
21. Bajoria R, Wee LY, Anwar S, Ward S. Outcome of twin pregnancies complicated by single intrauterine death in relation to vascular anatomy of the monochorionic placenta. *Hum* 922-5. 2004;351:136-44.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

КОГДА ДЕЛАТЬ ПЕРВУЮ МАММОГРАММУ?

Почти половина женщин, перенесших рак до 40 лет или женщин, у которых лучевая терапия на грудную клетку была частью программы лечения, не следуют рекомендациям врачей начинать делать скрининговую маммографию раньше по сравнению со здоровыми женщинами.

огласно данным рекомендациям, этой категории женщин следует делать первую маммографию в 25 лет или

через 8 лет после последнего облучения. Это связано с тем, что у женщин, получавших лучевую терапию на грудную клетку в детстве, подростковом или молодом возрасте значительно повышен риск развития рака молочной железы. Во время анализа частоты возникновения рака молочной железы у этой категории пациентов, ученые обнаружили, что только 37% женщин в воз-

расте 25-39 лет проходили маммографию за последние 2 года.

Очень важно, чтобы врач, у которого наблюдается такой пациент, знал обо всех заболеваниях, перенесенных в детстве. Более ранняя маммограммах также показана в случае заболеваний раком молочной железы у ближайших родственников.

medvisnik.com.ua

О влиянии перинатального инфицирования на процессы ремоделирования костной ткани в динамике беременности и в послеродовой период

Г.С. Манасова

Одесский национальный медицинский университет

В работе освещены данные сравнительного динамического исследования уровня некоторых кальцийрегулирующих гормонов (КРГ), маркеров ремоделирования (МР) и структурного состояния костной ткани у здоровых беременных и у беременных с перинатальным инфицированием. Обследование проводили во II и III триместре беременности, а также на 4-е сутки после родов.

Исследование общего, ионизированного кальция, фосфора, уровня экскреции кальция с мочой проводили комплексометрическим методом. Содержание витамина D, паратиреоидного гормона (ПТГ), остеокальцина (ОК) и β -CrossLaps определяли в крови иммунохемилюминесцентным методом.

Постепенное снижение содержания кальция, фосфора и витамина D наблюдалось в обеих группах, при инфицировании эти изменения были более выраженными. Активность ПТГ достоверно усиливалась в III триместре беременности и снижалась после родов у здоровых беременных. При инфицировании уровень ПТГ лишь незначительно увеличивался в течение всего периода наблюдения. У здоровых женщин концентрация ОК по мере увеличения срока беременности достоверно снижалась, тогда как β -CrossLaps – увеличивалась. При инфицировании с увеличением срока гестации возрастала концентрация обоих показателей МР костной ткани.

Динамика уровня КРГ и МР костной ткани при беременности, осложненной инфицированием, вероятно, свидетельствует об ускорении и костеобразования, и резорбции костной ткани, что можно расценить как механизм, способствующий защите скелетной массы материнского организма.

Ключевые слова: беременность, инфицирование, костная ткань, ремоделирование.

Внутриутробное инфицирование (ВУИ) остается одной из актуальных проблем акушерства и перинатологии. Инфекционное воздействие может проявляться нарушениями органогенеза и функционального становления систем, воспалительным процессом с последующей его генерализацией и персистенцией инфекционного агента с отсроченными клиническими проявлениями [2, 3].

Для ВУИ характерно латентное или стертое течение, что значительно затрудняет их диагностику и возможность своевременного начала этиотропной терапии. Современные условия жизни, обилие негативных эмоций, несбалансированное питание, напряженный труд, хронические заболевания и очаги инфекций сопровождаются вторичным иммунодефицитным состоянием [1, 2]. Длительный воспалительный процесс, вторичный иммунодефицит увеличивают риск развития различных сопутствующих заболеваний, среди которых остеопороз (ОП) рассматривается как одно из наиболее тяжелых осложнений [6, 7].

ОП относят сегодня к ведущим заболеваниям человека, таким как инфаркт миокарда, инсульт, сахарный диабет. ОП

является мультифакториальным заболеванием, в основе развития которого лежат многочисленные эндо- и экзогенные причины. Огромное значение в развитии ОП играет состояние иммунной системы [4, 7]. Беременность является одним из факторов, способствующих развитию остеопенического синдрома [8, 10, 11].

Течение перинатальных инфекций сопровождается изменениями основных показателей клеточного и гуморального иммунитета. На всех стадиях иммунного ответа важную роль играют цитокины (ЦК), выступающие в качестве медиатора межклеточного взаимодействия. ЦК участвуют в распознавании инфекционного агента, формировании специфических эффекторных функций и в других реакциях [3, 5]. По современным данным, выявлены ЦК с про- и противовоспалительными свойствами, которые могут оказывать специфическое костеобразующее или резорбирующее воздействие на костную систему [6].

В настоящее время существует понятие «цитокиновая регуляция гестации». Сфера действия этих молекул выходит далеко за рамки чисто иммунных взаимодействий. ЦК принимают участие в процессах плацентации, опосредуют взаимодействие маточно-плацентарной системы в течение всего периода развития беременности и последующей лактации. При различных осложнениях беременности в патофизиологические процессы включаются цитокиновые механизмы воздействия [5].

Учитывая высокую частоту, с одной стороны, ВУИ, а с другой – распространенность ОП среди женщин, нами было постулировано развитие остеопатий у беременных с перинатальным инфицированием.

Целью исследования явилось изучение структурного состояния костной ткани, определение уровня кальцийрегулирующих гормонов и МР кости у беременных с ВУИ в динамике гестационного процесса и в послеродовой период.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено динамическое обследование 48 беременных с различными вариантами TORCH-инфицирования. Средний возраст составлял $27,16 \pm 0,9$ года, 28 из них (58, 33%) были первородящими, 20 (41,66%) – повторнородящими (всем предстояли вторые роды). Контрольную группу составили 32 соматически здоровые беременные в возрасте $27,25 \pm 0,8$ года; 12 (37,5%) из них – первородящие, 20 (62,5%) – повторнородящие (также ожидалась вторые роды). Тип телосложения у всех женщин нормостенический: в основной группе средний рост составил $161 \pm 1,3$ см, средняя масса тела – $61,3 \pm 1,1$ кг, в контрольной – средний рост – $160 \pm 1,4$ см, средняя масса тела – $71,2 \pm 1,3$ кг.

Все беременные прошли общепринятое клинико-лабораторное обследование согласно приказу МЗ Украины № 503 от 28.12.2002 г.

С целью верификации TORCH-инфицирования использовали методы ИФА, определение Ig M, G и A, определение авид-

ности и аффинности антител в динамике, ПЦР-диагностику, бактериологическое и бактериоскопическое исследование.

Комплексометрическим методом при помощи биологического анализатора электролитов А-15 «Biosystems» (Испания, 2008 г.) определяли уровни общего и ионизированного кальция и фосфора в крови, а также уровни экскреции кальция и фосфора с мочой. Методами иммуноферментного хемиллюминесцентного анализа (анализатор Elecsys) исследовали показатели ремоделирования костной ткани в крови беременных – остеокальцин (ОК), β -CrossLaps, а также кальцийтропные гормоны – 25(ОН) витамин D и паратиреоидный гормон (ПТГ). Все исследования проводили в 22–26 нед, 37–38 нед беременности и на 4-й день после родов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам обследования на наличие перинатального инфицирования определены следующие этиологические факторы. У 20 (41,66%) выявлена герпетическая инфекция, у 24 (50%) – токсоплазмоз, кандидозная инфекция – также у 24 (50%), у 16 (33,33%) – цитомегаловирусная инфекция (CMV), у 16 (33,33%) – хламидиоз, у 8 (16,66%) – уреоплазмоз, микоплазмоз, гарднереллез, Staph. aureus, Strept. haemolyt. Кроме того, у 2 пациенток выявлен трихомониаз, у 1 – вирус гепатита С без каких-либо клинических проявлений.

Отмечалась высокая частота микст-инфицирования: чаще всего сочетались CMV и HSV-инфекции, ТОХО и CMV, уреоплазмоз и микоплазмоз и др. По данным анамнеза и течению беременности первичное инфицирование можно предположить у 22 женщин (45,83%).

Что касается гинекологического анамнеза, то нарушение менструальной функции в виде альго-дисменореи имелось у 16 женщин (33,33%), позднее менархе – у 8 (16,66%); у 20 (41,6%) выявлена патология шейки матки (истинные эрозии, эндоцервицит, эктопии, цервицит, фолликулярно-кистозные эрозии, дисплазия I степени). Кроме того, 12 пациенток (25%) указали на наличие в анамнезе хронического сальпингофорита. Высокая частота гинекологической заболеваемости согласуется с выявленным спектром этиологических факторов.

Тонзилэктомия вследствие хронического тонзиллита в возрасте от 4 до 16 лет была произведена у 8; хронический пиелонефрит в анамнезе был у 28 (58,33%), хронический гастрит – у 8 (16,66%); хронический холецистит и дискинезия желчевыводящих путей, нейроциркуляторная дистония, диффузный зоб I–II степени без нарушения функции – эти заболевания также отмечались у каждой шестой женщины из обследуемой группы. Одна пациентка (2,08%) с детства находилась под наблюдением по поводу пролапса митрального клапана без прогрессирования и нарушения кровообращения.

Течение данной беременности характеризовалось такими осложнениями: ранний гестоз, угроза прерывания беременности в сроке до 22 нед, дисфункция плаценты наблюдались у каждой третьей беременной; угроза родов до срока – у каждой четвертой; анемия беременных I–II степени отмечалась у 20 (41,66%), у 1 (2,08%) пациентки выявлена ИЦН смешанного генеза, которая была скорректирована акушерским пессарием в сроке 17 нед.

Кроме того, беременность осложнилась гестационным пиелонефритом у 4 (8,3%) пациенток, у 3 (6,25%) наблюдалось обострение генитального герпеса. Преэклампсия отмечена у 2 (4,16%): в одном случае – средней степени тяжести, с задержкой внутриутробного развития плода (ЗВУР) и последующим дистрессом, что явилось показанием для ургентного родоразрешения путем операции кесарева сечения.

Беременность на фоне перинатального инфицирования сопровождалась ЗВУР плода у каждой четвертой женщины – у 8 (16,66%), что подтверждает значимость изучаемой проблемы.

При ультразвукографическом исследовании у 11 (25%) наблюдалась низкая плацентация, у 1 (2,08%) – краевое предлежание плаценты, что обусловлено неблагоприятными условиями для имплантации плодного яйца вследствие высокой частоты гинекологической заболеваемости в обследуемой группе пациенток.

Кроме того, по данным УЗИ выявлено маловодие у 4 (8,3%), многоводие – у 12,5%; гипертрофия, отек плаценты (плацентит) наблюдались у каждой четвертой пациентки. Заслуживает внимания высокая частота такого проявления внутриутробного инфицирования, как вентрикуломегалия у плода, которая была выявлена у каждой четвертой беременной (16,66%).

Беременность у всех завершилась родами в срок: через естественные родовые пути – у 44 (91,66%), путем операции кесарева сечения – у 4 (8,3%). Операция кесарева сечения выполнена по таким показаниям: несостоятельность рубца на матке; преэклампсия средней степени тяжести и дистресс плода; ножное предлежание и клинически узкий таз (по одному случаю).

Наблюдались такие осложнения родов: преждевременное излитие околоплодных вод – у 8,3%, слабость родовой деятельности – у 4,16%, ручное отделение и выделение последа – у 2,08%.

Перинатальных потерь в обследуемой группе не было. Средняя масса тела детей составила 3265±833 г, средний рост – 51±1,8 см. Оценка по шкале Апгар 8 баллов у 40 детей (83,33%), 7–8 баллов – у 7 (14,58%), у 1 ребенка на 1-й минуте была оценка 6 баллов, через 5 мин – 7 баллов.

При изучении кальций-фосфорного обмена получены следующие данные. Концентрация общего кальция в крови у здоровых беременных составила 2,41±0,02 ммоль/л,

Таблица 1

Показатели кальций-фосфорного обмена у здоровых беременных и у беременных с ПИПК

Группы, сроки обследования	Кальций общий, ммоль/л	Кальций ионизир., ммоль/л	Фосфор, ммоль/л	Кальций в суточной моче, ммоль/л
Нормативные показатели	2,15-2,75	1,05-1,3	0,6-1,3	2,5-7,5
Здоровые беременные, n=32				
22-26 нед	2,41±0,02***	1,14±0,02**	1,19±0,03**	7,75±0,07**
37-38 нед	2,16±0,03***	1,08±0,03**	1,14±0,02**	8,12±0,08**
Послеродовой период	2,12±0,04***	1,08±0,02**	1,14±0,03**	9,14±0,06**
Беременные с ПИПК, n=48				
22-26 нед	1,89±0,03***	0,88±0,03**	1,08±0,06**	12,4±0,12**
37-38 нед	1,67±0,05***	0,66±0,03**	1,06±0,04**	13,3±0,09**
Послеродовой период	1,66±0,04***	0,65±0,04**	1,06±0,04**	13,2±0,1**

Примечания: ** – p<0,01; *** – p<0,001.

Динамика уровня кальцийрегулирующих гормонов и маркеров ремоделирования костной ткани в контрольной и основной группе

Группы, сроки обследования	Витамин D, ммоль/л	ПТГ, пг/мл	Остеокальцин, нг/мл	CrossLaps, пг/мл
Контрольная группа				
22-26 нед	87,36±4,94	17,87±1,11	24,77±1,11	0,38±0,02
37-38 нед	84,22±5,08	30,24±1,61	18,48±1,17	0,61±0,04
4-е сутки после родов	80,44±4,19	23,55±1,88	17,29±2,47	0,81±0,06
p	≤0,5	≤0,01	≤0,005	≤0,01
Основная группа				
22-26	77,78±1,89	18,29±0,59	19,45±0,7	0,42±0,03
37-38	72,17±3,29	25,46±2,20	24,46±1,79	0,8±0,07
4-е сутки после родов	73,38±3,4	27,25±1,67	29,59±1,92	1,09±0,07
p	≤0,9	≤0,6	≤0,01	≤0,01

Примечания: витамин D- $p_{\text{контр-осн}} \leq 0,1$; ПТГ $p_{\text{контр-осн}} \leq 0,1$; ОК – $p_{\text{контр-осн}} \leq 0,01$; CrossLaps – $p_{\text{контр-осн}} \leq 0,005$.

2,16±0,03 и 2,12±0,04 ммоль/л, тогда как у беременных с ВУИ – 1,14±0,02 ммоль/л, 1,08±0,03 и 1,08±0,02 ммоль/л соответственно срокам обследования ($p \leq 0,001$) (табл. 1). Уровень ионизированного кальция в основной группе также был достоверно ниже, чем в контрольной: в контрольной группе – 1,14±0,02 ммоль/л, 1,08±0,03 и 1,08±0,02 ммоль/л; в основной – 1,08±0,02 ммоль/л; 0,66±0,03 и 0,65±0,04 ммоль/л.

Изменение содержания фосфора незначительно в обеих группах: 1,19±0,03 ммоль/л, 1,14±0,02 и 1,14±0,03 ммоль/л – в контрольной группе; 1,08±0,06 ммоль/л, 1,06±0,04 и 1,06±0,04 ммоль/л – в основной.

Потери кальция с мочой в основной группе более выражены, чем в контрольной: в контрольной группе – 7,75±0,07 ммоль/л, 8,12±0,08 и 9,14±0,06 ммоль/л; в основной – 12,4±0,12 ммоль/л, 13,3±0,09 и 13,2±0,1 ммоль/л ($p \leq 0,01$).

Изучение динамики содержания кальцийрегулирующих гормонов и маркеров метаболизма позволило более глубоко оценить состояние костной ткани.

В группе женщин с ВУИ содержание витамина D в течение беременности практически не изменялось: 73,78±1,89 ммоль/л, 72,17±3,29 и 73,38±3,40 ммоль/л ($p \leq 0,9$) соответственно во II, III триместре и в послеродовой период (табл. 2). Но по сравнению со здоровыми беременными этот показатель был снижен: 87,36±4,94 ммоль/л; 84,22±5,08 и 80,44±4,9 ммоль/л.

Известно, что снижение концентрации витамина D сопровождается снижением абсорбции кальция в кишечнике и гипокальциемией, что, в свою очередь, вызывает активацию паращитовидных желез и резорбцию костной ткани. По полученным нами данным, активность ПТГ по мере увеличения срока гестации при ВУИ характеризовалась некоторым ее усилением и составляла: 18,29±0,59 пг/мл, 25,46±2,2 и 27,25±1,67 пг/мл ($p \leq 0,6$). При неосложненном течении беременности уровень ПТГ в III триместре увеличился по сравнению со II (30,24±1,61 пг/мл 17,87±1,11 пг/мл, $p \leq 0,001$), но после родов снизился до 23,55±1,88 пг/мл.

Возможно, незначительная активация ПТГ у беременных с ВУИ объясняется тем, что при перинатальном инфицировании выражено влияние противовоспалительных цитокинов, которые могут угнетать активность паращитовидных желез и таким образом обеспечивать некоторую защиту костной ткани. У здоровых беременных условия функционирования системы паращитовидная железа – уровень кальция – кость – паращитовидная железа не подвержены такому воздействию и она работает более стабильно.

Динамика уровня ОК и β -CrossLaps в крови беременных с ВУИ позволила определить интенсивность процессов костеобразования и резорбции. У беременных с ВУИ концентрация ОК составляла 19,45±0,7 нг/мл; 24,46±1,79 и 29,59±1,92 нг/мл ($p \leq 0,01$) соответственно срокам обследования, т.е. отмечалось нарастание скорости костеобразования, тогда как у здоровых беременных по мере увеличения срока гестации процессы синтеза костной ткани угнетались, о чем свидетельствуют следующие показатели: 24,77±1,11 нг/мл; 18,48±1,17 и 17,29±2,47 нг/мл ($p \leq 0,005$). В обеих группах изменения показателей были достоверными.

При анализе уровня маркера костной резорбции отмечалось достоверное увеличение β -CrossLaps по мере прогрессирования гестационного процесса. У здоровых беременных его концентрация составляла 0,38±0,02 пг/мл, 0,61±0,04 и 0,81±0,06 пг/мл, ($p \leq 0,01$) соответственно во II и III триместре и в послеродовой период. При инфицировании плацентарного комплекса полученные данные об уровне β -CrossLaps (0,42±0,03 пг/мл, 0,8±0,07 и 1,09±0,07 пг/мл; $p \leq 0,01$) достоверно свидетельствуют о деминерализации скелета беременных с ВУИ в большей степени, чем у здоровых беременных.

Можно предположить, что имеется активация противовоспалительных цитокинов вследствие работы иммунной системы беременной, действие которых предусматривает угнетение резорбции костной ткани. К потере массы костной ткани обычно приводит превалирование скорости резорбции костной ткани над скоростью ее образования. Вероятно, увеличение скорости обеих фаз ремоделирования костной ткани при перинатальном инфицировании можно расценить как защитную реакцию организма беременной, направленную на сохранение костной ткани.

ВЫВОДЫ

Содержание витамина D при перинатальном инфицировании в течение беременности и послеродовой период характеризуется относительной стабильностью, но его уровень достоверно снижен, чем в те же сроки у здоровых беременных.

Функция паращитовидных желез у беременных с ВУИ характеризуется незначительной активацией по сравнению со здоровыми беременными, что может быть расценено как условие для сохранения массы костной ткани.

Динамика концентрации МР костной ткани при беременности, осложненной ВУИ, свидетельствует об ускорении и костеобразования, и резорбции костной ткани, что также можно рассматривать как механизм, способствующий защите скелетной массы материнского организма.

Наличие фактора инфицирования до планируемой беременности более чем у 50% беременных, высокая частота гинекологической заболеваемости и влияние данных факторов на здоровье женщины в целом и на состояние костной ткани в частности свидетельствуют о необходимости проведения мероприятий по оздоровлению женщин на этапе догравидарной подготовки.

Вплив перинатального інфікування на процеси ремоделювання кісткової тканини в динаміці вагітності і в післяпологовий період
G.S. Manasova

У роботі відображені дані порівняльного динамічного дослідження рівня деяких кальційрегулюючих гормонів (КРГ), маркерів ремоделювання (МР) і структурного стану кісткової тканини у здорових вагітних і у вагітних з перинатальним інфікуванням. Обстеження проводили в II і III триместрах вагітності, а також на 4-ту добу після пологів.

Дослідження загального, іонізованого кальцію, фосфору, рівня екскреції кальцію із сечею проводили комплексометричним методом. Рівень вітаміну D, паратиреоїдного гормону (ПТГ), остеокальцину (ОК) і β -CrossLaps визначали в крові імунохемилюмінесцентним методом.

Поступове зниження вмісту кальцію, фосфору і вітаміну D спостерігалось в обох групах, у разі інфікування ці зміни були більш виражені. Активність ПТГ достовірно посилювалась у III триместрі вагітності і знижувалась після пологів у здорових вагітних. У разі інфікування рівень ПТГ лише незначно збільшувався протягом усього періоду спостереження. У здорових жінок концентрація ОК зі збільшенням терміну вагітності достовірно знижувалась, тоді як β -CrossLaps – збільшувалась. У інфікованих зі збільшенням терміну гестації зростала концентрація обох показників РМ кісткової тканини.

Динаміка рівня КРГ і МР кісткової тканини під час вагітності, ускладненої інфікуванням, ймовірно, свідчить про прискорення і кісткоутворення, і резорбції кісткової тканини, що можна розцінити як механізм, сприяючий захисту скелетної маси материнського організму.

Ключові слова: вагітність, інфікування, кісткова тканина, ремоделювання.

Influence of the perinatal infection on the bone's tissue remodeling processes in the dynamics of the pregnancy and in the postnatal period
G.S. Manasova

In the work data of the comparative dynamic research of the level's of the some calcium-regulated hormones (CRH), remodeling marker's and the structural condition's of the bone tissue in healthy pregnant women and in pregnant women with the perinatal infection are

described. Inspection was spent in II-th, I III-eat trimesters of pregnancy and for 4-th day after delivery.

Research of the general, ionized calcium, phosphorus, the levels of the urinary calcium excretion was performed complexometric method. The content of the vitamin D, parathyroid hormone (PTH), osteocalcin (OC) and β -CrossLaps was defined in blood by the chemiluminescence immunoassay.

Gradual decrease of the calcium, phosphorus and vitamin D content's was observed in both groups, at the infection these variations were more expressed. Activity of the PTH reliably amplified in the III trimester of the pregnancy and decreased after partus in the healthy pregnant women. At the infection of the PTH's level only slightly increased during all period of the supervision. In the healthy women OC's concentration of increase of the pregnancy's timeframe reliably decreased, whereas the quantity of the collagen I type's fragments was increased. At the infection of increase of the gestation's timeframe the concentration of the both remodeling's parameters of the bone tissue was increased.

Dynamics of the levels CRH and the concentration of the bone's tissue remodeling markers in the pregnancy complicated by infection, possibly, testifies about the acceleration of the bone's tissue synthesis and resorbtion, that it is possible mechanisms assisting the protection of the skeletal weight of the parents organism.

Key words: pregnancy, infection, bone's tissue, remodeling.

ЛИТЕРАТУРА

1. Инфекции в акушерстве и гинекологии: Практическое руководство / Под ред. О.В. Макарова, В.А. Алешкина, Т.Н. Савченко. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 464 с.
2. Інфекції та вагітність // Венцківський Б.М., Заболотна А.В., Зелінський О.О., Сенчук А.Я. – Одеса БАГ. – ОКФА. – 2007. – 362 с.
3. Кулаков В.И., Сухих Т.Г., Кан Н.Е. и др. Содержание цитокинов в амниотической жидкости, пуповинной крови и сыворотке крови женщин с внутриутробной инфекцией // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 5. – С. 14–17.
4. Морз Л. Изменение плотности костной ткани во время беременности // XIV Европейский конгресс акушеров-гинекологов. – Испания, Гранада, 1999. – С. 43.
5. Плацентарные макрофаги / Сельков С.А., Павлов О.В. – М.: Тов. науч-ных изданий КМК, 2007. – 187 с.
6. Руководство по остеопорозу / Под ред. Л.И. Беневоленской. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. – 524 с.
7. Системный остеопороз. Практическое руководство / Рожинская Л.Я. – М.: Мокеев, 2000.
8. Щербавская Э.А., Гельцер Б.И. Патфизиологические аспекты остеопении и остеопороза при беременности // Рос. мед. вести. – 2003. – № (2). – С. 28–33.
9. Яковлев В.М., Новиков А.И. Сосудистый эндотелий и хламидийная инфекция. – М.: Медицина, 2000. – 172 с.
10. Kabi F., Mkinsi O., Zrigui J. Pregnancy-associated osteoporosis. A new case. // Rev.Med. Intern. – 2006. – V. 27 (7). – P. 558–560.
11. Smith R., Phillips A.J. Osteoporosis during pregnancy and its management. // Scand J Rheumatol Suppl. – 1998. – V. 107. – P. 66–67.

Влияние дисфункций щитовидной железы на состояние репродуктивной системы женщин

О. О. Литвак

Украинский научно-практический центр эндокринной хирургии и трансплантации эндокринных органов и тканей МЗ Украины

В последние десятилетия, в Украине частота тиреоидной патологии среди женского населения встречается в 10–17 раз чаще, чем у мужчин.

Важнейшим фактором, который определяет распространенность и нозологическую структуру заболеваний щитовидной железы (ЩЖ) в популяции, является уровень потребления йода. По оценке ВОЗ (2004), около 2 млрд жителей Земли постоянно испытывают существенный его недостаток, что приводит к росту распространенности йододефицитных заболеваний, занимающих в настоящее время первое место по территориальной экспансии. Йод является неотъемлемым субстратом для синтеза гормонов ЩЖ. Недостаток йода приводит к снижению продукции тиреоидных гормонов и развитию йододефицитных заболеваний, наиболее тяжелые из которых напрямую связаны с нарушениями репродуктивной функции женщины, невынашиванием беременности, патологией плода и новорожденного.

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, минимальная физиологическая потребность взрослого в йоде составляет 150 мкг/сут, а беременных и кормящих женщин – 200 мкг/сут. Помимо дефицита йода, развитию заболеваний ЩЖ способствуют постоянно меняющаяся экологическая и радиологическая обстановка, хронические стрессовые ситуации, инфекционные заболевания, иммунные нарушения [1, 5, 17, 18].

Заболевания ЩЖ отличаются у женщин ранней манифестацией в молодом, репродуктивном возрасте и быстрым развитием тяжелых осложнений при отсутствии квалифицированной медицинской помощи [1, 4, 5].

Репродуктивная система женщины представляет собой тонко организованную систему тесно взаимосвязанных структурных и функциональных элементов. ЩЖ является одним из важнейших звеньев нейроэндокринной регуляции репродуктивной функции, обеспечивается совокупностью механизмов, реализующихся на уровне репродуктивных органов (яичников, влагалища, матки, маточных труб) и находящихся под четким контролем высшего регуляторного центра – гипоталамо-гипофизарной системы. Весь каскад процессов, необходимых для созревания фолликула, овуляции, оплодотворения, функции желтого тела, подготовки эндометрия к имплантации, адгезии и инвазии бластоцисты, а также успешного пролонгирования беременности, зависит от сохранности в организме женщины нейроэндокринных путей регуляции, малейшее нарушение которых способно повлечь за собой расстройство функционирования всего сложного механизма [4, 5].

В условиях тиреоидной патологии развиваются дисгормональные расстройства в женской репродуктивной системе как одной из наиболее чувствительных и тонко реагирующих на разнообразные внешние воздействия. Эти воздействия приводят к нарушениям полового созревания и становления менструальной функции, снижению фертильности и росту частоты гинекологической патологии, увеличению риска осложненного течения беременности и родов. Учитывая вышесказанное, проблемы, которые связаны с патологией ЩЖ и состоянием репродуктивной системы женщин,

взаимосвязаны и важны как с теоретических, так и практических позиций общей клинической и репродуктивной эндокринологии [4, 5, 9, 10].

Основная функция ЩЖ – обеспечение организма достаточным количеством тиреоидных гормонов. Гормоны ЩЖ (тироксин – Т₄, трийодтиронин – Т₃) необходимы для нормального функционирования практически всех органов и систем организма. Функцию ЩЖ регулирует тиреотропный гормон гипофиза (ТТГ), секрецию которого контролирует тиреолиберин (ТРГ – тиреотропин-рилизинг-гормон) гипоталамуса. ТРГ также стимулирует секрецию пролактина (ПРЛ). Тиреоидные гормоны регулируют процессы развития, созревания, специализации и обновления почти всех тканей и имеют исключительное значение для закладки и развития головного мозга плода, формирования интеллекта ребенка, роста и созревания костного скелета, половой системы, оказывают влияние на половое развитие, менструальную функцию и фертильность [1, 5, 18].

В настоящее время хорошо известны факторы, определяющие взаимосвязь репродуктивной и тиреоидной систем. Установлена структурная гомология ЛГ, ФСГ, ХГ и ТТГ. Они представляют собой сложные гликопротеиды, состоящие из α - и β -субъединиц. Структура α -субъединицы ЛГ, ФСГ, χ ХГ и ТТГ идентична, а β -субъединица специфична для каждого гормона и определяет его лютеинизирующую, фолликулостимулирующую и тиреотропную активность. Структурное сходство этих гормонов позволило сделать вывод об их происхождении из одного предшественника и о возможности влияния изменений содержания одних гормонов на другие [1–4, 19, 20]. Определены так же и единые центральные механизмы регуляции репродуктивной и тиреоидной систем. Функцию репродуктивной системы и ЩЖ регулируют тройные гормоны гипофиза: ЛГ, ФСГ, ПРЛ и ТТГ, которые контролируются гипоталамусом и частично корой головного мозга. ТРГ стимулирует секрецию гипофизом не только ТТГ, но и ПРЛ, поэтому при гипотиреозе происходит повышение уровня не только ТТГ, но и ПРЛ (синдром Ван Вика–Хеннеса–Росса).

Эстрогены являются стимуляторами продукции в печени тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ). Гиперэстрогения, как эндогенная (беременность), так и экзогенная (препараты эстрогенов, стимуляция функции яичников), сопровождается повышением уровня ТСГ, связыванием с ТСГ дополнительного количества свободных тиреоидных гормонов, что приводит к косвенной стимуляции ЩЖ. Тиреоидные гормоны стимулируют в печени синтез глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), который связывает эстрадиол, тестостерон и 5 α -дигидротестостерон. Изменения уровня ГСПГ (уменьшение при гипотиреозе и увеличение при тиреотоксикозе) могут иметь определенное значение в патогенезе нарушений менструальной и репродуктивной функции. Экспериментальные работы последних десятилетий обнаружили в яичниках рецепторы к ТТГ и Т₃, которые представлены в ооцитах и клетках гранулезы. На клеточном уровне тиреоидные гормоны действуют однонаправленно с ФСГ, оказывая прямое стимулирующее влияние на функ-

ции гранулезных клеток, включая их морфологическую дифференцировку; стимулируют секрецию прогестерона и эстрадиола желтым телом; влияют на способность ооцитов к оплодотворению, качество и жизнеспособность эмбрионов. Кроме того, была отмечена высокая частота носительства антител к ЩЖ у женщин с низким качеством ооцитов и эмбрионов и неудачными попытками программ вспомогательных репродуктивных технологий [14, 16–18, 22].

Патогенез влияния дисфункции ЩЖ на репродуктивную систему – сложный и многоступенчатый процесс. Ключевое значение имеет дефицит тиреоидных гормонов, которые необходимы для обеспечения основного обмена, тканевого дыхания и клеточного роста большинства активно функционирующих клеток и тканей, в том числе всех без исключения структур половой системы.

Существенное значение имеет развивающееся при гипотиреозе уменьшение уровня ГСПГ. Это приводит к снижению уровня общего тестостерона и эстрадиола и увеличению уровня биологически активного тестостерона. Уровень метаболического клиренса эстрадиола уменьшается и, таким образом, уменьшается уровень общего эстрадиола, что также является следствием нарушенного биосинтеза и периферического метаболизма. Уровень гонадотропинов при гипотиреозе, как правило, не изменен. Второстепенное значение могут иметь такие развивающиеся при гипотиреозе феномены, как уменьшение концентрации в крови сексстероидсвязывающего глобулина (СССГ), что может способствовать снижению уровней общих фракций тестостерона и эстрадиола и увеличению свободных (биологически активных) фракций этих гормонов.

Гипотиреоз – клинический синдром, обусловленный стойким дефицитом тиреоидных гормонов в организме. Распространенность гипотиреоза в популяции составляет 0,2–2%. Для женщин репродуктивного возраста этот показатель составляет, по разным данным, 2–5%, для женщин в возрасте старше 50 лет может достигать 12% [5]. Гипотиреоз является наиболее распространенным вариантом нарушения функции ЩЖ, в том числе выявляемым у женщин, страдающих бесплодием. Его частота в этой группе, по данным разных авторов, варьирует от 2 до 25–30% [14, 16–18]. Даже субклинический гипотиреоз (повышенный уровень ТТГ при нормальном уровне свободного Т4) может стать причиной нарушений менструального цикла и бесплодия [17]. И хотя как при субклиническом, так и манифестном гипотиреозе фертильность может сохраняться, у этих женщин отмечают высокий риск невынашивания беременности, нарушений развития плода и акушерских осложнений [7, 9, 18]. С точки зрения этиологии, гипотиреоз, как и недостаточность других гипофизависимых эндокринных желез, разделяют на первичный (тиреогенный), вторичный (гипофизарный) и третичный (гипоталамический). Подавляющее большинство случаев гипотиреоза обусловлено патологией ЩЖ (первичный гипотиреоз). Наиболее часто первичный гипотиреоз развивается в исходе аутоиммунного тиреоидита, реже – после операций на ЩЖ и терапии радиоактивным йодом. Вторичный и третичный гипотиреоз, развивающиеся вследствие дефицита ТТГ и ТРГ соответственно, наблюдаются редко, их дифференциальная диагностика в клинической практике представляет значительные сложности, в связи с чем их часто объединяют термином «центральный (гипоталамо-гипофизарный) гипотиреоз». В подавляющем большинстве случаев центральный гипотиреоз сочетается с недостаточностью других функций аденогипофиза, т.е. встречается при гипопитуитаризме [5]. Наибольшее клиническое значение и распространение у женщин репродуктивного возраста имеет первичный гипотиреоз, развившийся вследствие деструкции самой ЩЖ. Классические клинические проявления мани-

фестного гипотиреоза («маскообразное» лицо, отежные конечности, ожирение, понижение температуры тела, замедленные речи, охрипший голос, сонливость, заторможенность, парестезии, снижение памяти, поредение волос на голове, гиперкератоз кожи локтей, анемия, дискинезия желчевыводящих путей, депрессия и т.п.) весьма разнообразны и неспецифичны и никогда не встречаются одновременно. Поэтому гипотиреоз является тем редким заболеванием в эндокринологии, для диагностики которого в настоящее время данные клинической картины имеют второстепенное значение.

Классификация первичного гипотиреоза по степени тяжести основывается прежде всего на данных лабораторной диагностики с учетом клинических проявлений.

1. Субклинический – концентрация ТТГ в крови повышена, свободного Т4 – в пределах нормы; как правило, бессимптомное течение или только неспецифические симптомы.

2. Манифестный (явный) – концентрация ТТГ в крови повышена, свободного Т4 – снижена; характерные симптомы гипотиреоза (чаще тоже неспецифические), как правило, присутствуют. Возможно и бессимптомное течение.

А. Компенсированный.

Б. Декомпенсированный.

3. Осложненный – развернутая клиническая картина гипотиреоза.

Имеются тяжелые осложнения: полисерозит, сердечная недостаточность, кретинизм, микседематозная кома и др.

Длительно некомпенсированный манифестный гипотиреоз, как правило, приводит к бесплодию вследствие овulatory дисфункции, в то время как при субклиническом гипотиреозе овуляция и оплодотворение часто не нарушены, однако повышен риск невынашивания беременности, особенно у женщин с антитиреоидными антителами. Длительно текущий некомпенсированный гипотиреоз приводит к хронической ановуляции и дисфункциональным маточным кровотечениям. Частота нарушений менструального цикла при первичном гипотиреозе в 3 раза выше, чем в общей популяции женщин репродуктивного возраста, и составляет, по данным разных исследователей, 23,4–70%. Наиболее распространенные нарушения менструального цикла – олигоменорея, гиперменорея, меноррагия, стойкая аменорея.

Традиционно гипотиреоз считался возможной причиной женского бесплодия. Тем не менее современные методы гормонального исследования позволяют выявлять минимальный дефицит тиреоидных гормонов, который в ряде случаев может не препятствовать наступлению беременности.

В общей структуре женского бесплодия патология ЩЖ, как единственная его причина, занимает достаточно скромное место. С другой стороны, те или иные патологические феномены со стороны ЩЖ (например, носительство АТ-ТПО) очень часто сопутствуют заболеваниям, являющимся основной причиной бесплодия (наружный и внутренний генитальный эндометриоз, синдром поликистозных яичников, снижение овариального резерва).

Развитие современных методов определения гормонов и появление понятия «субклинический гипотиреоз» в какой-то мере делает не вполне правомерным классическое определение гипотиреоза как клинического синдрома, поскольку субклинический гипотиреоз – это не клинический, а лабораторно-клинический феномен с облигатными лабораторными и более чем факультативными клиническими диагностическими критериями. Патологическое значение как манифестного, так и субклинического гипотиреоза во время беременности сомнений практически не вызывает. Гипотиреоз беременной наиболее опасен для развития плода, в первую очередь для развития его центральной нервной системы.

Гипотиреоз у беременной (в том числе как результат тяжелого йодного дефицита) может оказать более неблагоприят-

ятное влияние на развитие нервной системы плода, чем даже врожденный гипотиреоз у ребенка (аплазия, дистопия ЩЖ и др.), в ситуации, когда заместительная терапия последнего начинается сразу после рождения. Дело в том, что в первую половину беременности ЩЖ у плода и в норме практически не функционирует, и при нормальной работе ЩЖ беременной развитие нервной системы будет адекватно обеспечено как у нормального плода, так и у плода без ЩЖ (с врожденным гипотиреозом). Во второй половине беременности при врожденном гипотиреозе будет интенсифицироваться трансплацентарный перенос материнского Т4. Процессы миелинизации в ЦНС продолжаются и после родов, завершаясь в течение первого года жизни ребенка. Таким образом, если ребенку с врожденным гипотиреозом, который не перенес в первой половине беременности гипотироксинемии, в первые дни после рождения будет назначена заместительная терапия L-T₄, развитие его нервной системы может существенно не отличаться от нормального. Другая ситуация возникает при гипотиреозе у матери – даже при наличии нормальной закладки ЩЖ у плода последствия гипотироксинемии первой половины беременности считаются необратимыми.

При длительном дефиците тиреоидных гормонов закономерно развивается вторичная гиперпролактинемия, которая может сопровождаться всем спектром симптомов (галакторея, аменорея), характерных для гиперпролактинемического гипогонадизма. Это обусловлено тем, что гиперпродукция ТРГ гипоталамусом при гипотироксинемии способствует увеличению выработки гипофизом не только ТТГ, но и ПРЛ. Гиперпролактинемия приводит к нарушению цикличности выделения ГнРГ. Синдром гиперпролактинемического гипогонадизма при первичном гипотиреозе (синдром Ван Вика–Хеннеса–Росса) клинически проявляется олигоменореей или аменореей, галактореей, вторичными поликистозными яичниками. Длительная стимуляция аденогипофиза по механизму обратной связи приводит к его увеличению за счет тиротрофов и реже – за счет пролактотрофов. Степень увеличения аденогипофиза колеблется от незначительной до выраженной, с развитием хиазмального синдрома. На фоне заместительной терапии препаратами тиреоидных гормонов объем аденогипофиза уменьшается, возможно развитие синдрома «пустого» турецкого седла [5, 9, 16].

Тиреотоксикоз – клинический синдром, обусловленный избытком тиреоидных гормонов в организме. Основная причина тиреотоксикоза в регионах с легким и умеренным дефицитом йода – диффузный токсический зоб (болезнь Грейвса), распространенность которого в общей популяции составляет около 0,1–0,3%. Болезнь Грейвса – системное аутоиммунное заболевание, развивающееся преимущественно у женщин репродуктивного возраста (20–40 лет) и характеризующееся стойким патологическим повышением продукции тиреоидных гормонов, как правило, в сочетании с диффузным увеличением ЩЖ и экстрагипотиреоидными нарушениями (эндокринная офтальмопатия) [1, 9, 16, 18]. Другим заболеванием, имеющим наибольшее клиническое значение, является многоузловой токсический зоб (крайнее проявление функциональной автономии ЩЖ), который встречается преимущественно у пожилых людей. Клинические проявления тиреотоксикоза включают расстройства функций сердечно-сосудистой, пищеварительной систем, ЦНС, катаболический синдром, эктодермальные и эндокринные нарушения. В зависимости от выраженности симптоматики тиреотоксикоз подразделяют на:

1) субклинический тиреотоксикоз – снижение в крови концентрации ТТГ при нормальных концентрациях тиреоидных гормонов (свободных Т4 и Т3);

2) манифестный тиреотоксикоз – как правило, характеризуется развернутой клинической картиной заболевания.

При гормональном исследовании определяют сниженный или полностью подавленный уровень ТТГ в крови и повышенный уровень свободных Т3 и Т4;

3) осложненный тиреотоксикоз – диагностируют при наличии тех или иных осложнений (мерцательной аритмии, сердечной недостаточности, тиреоидной относительной надпочечниковой недостаточности, дистрофических изменений паренхиматозных органов, психоза, выраженного дефицита массы тела).

При тиреотоксикозе значительно повышается концентрация в крови СССГ, снижается скорость метаболического клиренса тестостерона и в меньшей степени – эстрадиола. Это приводит к увеличению общей концентрации тестостерона в плазме крови и ускорению превращения его в андростендион. Клинические признаки гиперандрогении при этом отсутствуют, поскольку гормоны находятся в связанном состоянии за счет высокого уровня СССГ. Активируются процессы внегонадного превращения тестостерона в андростендион, андростендиона – в эстрон и эстроны – в эстрадиол. Гиперэстрогения по механизму обратной связи приводит к снижению концентрации ФСГ. Концентрация прогестерона при этом остается низкой за счет уменьшения чувствительности яичников к ЛГ в условиях дефицита ФСГ. В ответ на снижение концентрации прогестерона в крови по механизму обратной связи увеличивается образование ЛГ в обе фазы менструального цикла и снижение уровня прогестерона, чему также способствует низкая концентрация свободного тестостерона.

Гормональные нарушения, а также порой значительное снижение массы тела закономерно приводят к изменению характера менструального цикла – частота его нарушений у больных с тиреотоксикозом в 2,5 раза выше, чем в общей популяции женщин репродуктивного возраста, и составляет, по данным разных авторов, 21,5–60%. Наиболее типичны гипоменорея, полименорея, возможна олигоменорея, реже наблюдают ациклические маточные кровотечения. У больных с гиперфункцией ЩЖ описаны и случаи аменореи; при регулярных менструациях у части женщин отмечают недостаточность лютеиновой фазы, возможно развитие ановуляции [2, 9].

Существует и противоположная точка зрения, что при тиреотоксикозе избыток тиреоидных гормонов приводит к повышению не только концентрации ЛГ, но и ФСГ, что связано с гиперчувствительностью гонадотрофов гипофиза к гонадолиберину. Длительная гиперэстрогения при недостатке прогестерона у женщин с гиперфункцией ЩЖ закономерно приводит к увеличению частоты гиперпролиферативных процессов в органах-мишенях и в первую очередь – в эндометрии, что клинически может проявляться гиперполименореей [2, 9, 16, 18].

Репродуктивная и менструальная функция у пациенток с болезнью Грейвса изучена недостаточно. Принято считать, что при тиреотоксикозе снижение фертильности происходит в меньшей степени, чем при гипотиреозе, однако однозначных данных по этому вопросу не существует. Пациентки с нерезко выраженными нарушениями менструального цикла, как правило, сохраняют способность к зачатию. Однако в ряде исследований выявлено снижение фертильности у женщин, страдающих ДТЗ. Распространенность и структура бесплодия у женщин с ДТЗ существенно не отличается от аналогичного показателя в популяции. Тем не менее у пациенток с ДТЗ выявляют снижение основных параметров овариального резерва: относительное повышение уровня ФСГ, снижение уровня ингибина В, уменьшение числа антральных фолликулов, в 3 раза большая, чем в контрольной группе, частота выявления низкого и очень низкого уровня антимюллерового гормона.

Так или иначе, но тиреотоксикоз в меньшей степени, чем гипотиреоз, приводит к снижению фертильности у женщин. Женщины, получающие консервативное лечение по поводу ДТЗ, сохраняют способность к зачатию. Поскольку такая беременность сопровождается повышенным риском многих осложнений, женщины репродуктивного возраста с ДТЗ должны получать надежную контрацепцию, и с ними еще на этапе выбора метода лечения необходимо обсуждать вопросы планирования беременности.

Учитывая разностороннее влияние тиреоидных гормонов на физиологию репродукции, представляется целесообразным включение оценки функции ЩЖ в алгоритм обследования беременных и женщин с нарушениями менструального цикла, гиперпластическими процессами в эндометрии, аномальными маточными кровотечениями, бесплодием и невынашиванием беременности.

Как указывалось выше, клинические проявления могут быть крайне индивидуальны как при наличии тиреотоксикоза, так и, особенно, гипотиреоза. Они варьируют в зависимости от возраста пациентки и наличия у нее сопутствующих заболеваний, их выраженности и длительности. Так, совершенно явный гипотиреоз может не иметь никаких клинических проявлений и обнаруживаться случайно, и, наоборот, при субклиническом гипотиреозе пациентка может предъявлять характерные для гипотиреоза жалобы. В связи с этим современные подходы к диагностике тиреоидной дисфункции не предлагают полностью игнорировать клинический этап диагностики, а основываются на положении, что решающую роль в диагностике нарушений функции ЩЖ играет лабораторная диагностика. Оценивать функцию ЩЖ необходимо всем женщинам (скрининг), обращающимся в клинику по поводу нарушений менструального цикла, бесплодия и невынашивания беременности.

Диагностика

В гинекологической практике врачи не всегда уделяют должное внимание оценке функции ЩЖ и часто расценивают нарушения менструального цикла и гиперпластические процессы в эндометрии, сопровождающиеся ациклическими маточными кровотечениями на фоне повышенного уровня ЛГ и нормального или несколько сниженного уровня ФСГ, как синдром поликистозных яичников. Это приводит к неправильной диагностике, неверной тактике лечения и, как следствие – к отсутствию эффекта от проводимой терапии. Как указывалось выше, клиническая картина как тиреотоксикоза, так и особенно гипотиреоза варьирует в зависимости от их выраженности и длительности, возраста пациентки и наличия у нее сопутствующих заболеваний. С другой стороны, клинические проявления могут быть крайне индивидуальны. Так, совершенно явный гипотиреоз может не иметь никаких клинических проявлений и обнаруживаться случайно, и, наоборот, при субклиническом гипотиреозе пациентка может предъявлять характерные для гипотиреоза жалобы. Кроме того, большинство симптомов гипотиреоза и тиреотоксикоза имеют низкую диагностическую чувствительность, и, как правило, ни один из них не является патогномоничным. В связи с этим современные подходы к диагностике тиреоидной дисфункции не предлагают полностью игнорировать клинический этап диагностики, а основываются на положении, что решающую роль в диагностике нарушений функции ЩЖ играет лабораторная диагностика. Оценивать функцию ЩЖ необходимо всем женщинам (скрининг), обращающимся в клинику по поводу нарушений менструального цикла, бесплодия и невынашивания беременности.

Наиболее информативно определение концентрации в сыворотке крови ТТГ и свободных Т4 и Т3. Тестом первого

уровня является определение уровня ТТГ. Наиболее оптимально для этого использовать методы третьего поколения, которые позволяют определять очень низкие концентрации гормона (менее 0,01 мЕд/л), что имеет важное значение для диагностики тиреотоксикоза. При выявлении повышенного уровня ТТГ исследование дополняют определением уровня свободного Т4, при пониженном уровне ТТГ – определением свободных Т4 и Т3. В норме при эутиреоидном состоянии концентрация в крови ТТГ составляет 0,4–4 мЕд/л. Если концентрация ТТГ находится в этих границах, то этого показателя достаточно для исключения у пациентки гипер- или гипотиреоза. При выявлении уровня ТТГ >10 мМЕ/л имеется первичный гипотиреоз. При пограничном повышении уровня ТТГ (4–10 мМЕ/л) с целью диагностики субклинического гипотиреоза исследование дополняют определением уровня свободного Т4; при понижении уровня ТТГ для диагностики манифестного или субклинического тиреотоксикоза – определением уровня свободных Т4 и Т3. Определение уровня общего Т4 (связанный с транспортными белками + свободный биологически активный гормон), довольно распространенное в практике акушеров-гинекологов, имеет значительно меньшее диагностическое значение. Это связано с тем, что на уровне общего Т4 отражаются любые колебания уровня и связывающей способности транспортных белков, в первую очередь тироксинсвязывающего глобулина (ТСГ). Определение уровня Т3 с целью диагностики гипотиреоза не показано, так как обычно этот показатель изменяется однонаправленно с уровнем Т4, хотя нередко концентрация Т3 остается нормальной при уже сниженном уровне Т4. Это связано с тем, что при гипотиреозе интенсифицируется как продукция более активного Т3 самой ЩЖ, так и усиливается периферическая конверсия Т4 в Т3. Проба с ТРГ, ранее широко применявшаяся для диагностики нарушений функции ЩЖ, с появлением высокочувствительных методов определения ТТГ потеряла свое клиническое значение и в настоящее время практически не используется [4, 5, 9, 10].

Лечение

Всех женщин с выявленными нарушениями функции ЩЖ и/или увеличенным тиреоидным объемом следует направить на консультацию к эндокринологу, который в случае необходимости назначает дообследование и определяет объем необходимой терапии. При гипотиреозе показана заместительная терапия препаратами тиреоидных гормонов, в основном левотироксином в индивидуально подобранной дозе (ориентируются на концентрацию ТТГ в сыворотке крови). Вопрос о целесообразности лечения субклинического гипотиреоза остается нерешенным до настоящего времени. Если во время беременности подходы к лечению манифестного и субклинического гипотиреоза не отличаются, то вне беременности решение принимают индивидуально в каждом конкретном случае. Тем не менее необходимость лечения при субклиническом гипотиреозе не подвергается сомнению в ситуации, когда женщина планирует беременность, а также у пациенток с бесплодием или невынашиванием беременности, особенно при высоком уровне АТ-ЩЖ и увеличении объема ЩЖ [5, 6, 16]. Терапию диффузного эутиреоидного зоба подбирают с учетом возраста пациентки, оценки эффективности проводимой ранее терапии. Применяют препараты йода (например, йодомарин), левотироксина (L-тироксин Берлин-Хеми предпочтительнее за счет отсутствия лактозы в составе таблетки) [1]. К методам лечения болезни Грейвса относятся: назначение тиреостатических препаратов (тиамазол, пропилтиоурацил); оперативное лечение (предельно субтотальная резекция ЩЖ с последующей заместительной терапией левотироксином); терапия радиоактивным йодом-131 [1, 9, 16, 18]. Во время беременности проводится консервативное ле-

Йодомарин®

ЙОДОМАРИН - ЩОДНЯ ПОТРІБЕН ДЛЯ ЖИТТЯ!

Ліквідує
дефіцит йоду



ВІДПУСКАЄТЬСЯ
БЕЗ РЕЦЕПТУ

Йодомарин забезпечує повноцінний
розумовий та фізичний
розвиток дитини



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

чение тиреостатическими препаратами (пропилтиоурацил), принципы которого достаточно хорошо отражены в литературе [1]. Всем женщинам, проживающим в регионе йодного дефицита, на этапе планирования беременности показано назначение индивидуальной йодной профилактики (препараты йодида калия в дозе 200 мкг/сут, например, Йодомарин-200). Принципиально подчеркнуть, что для индивидуальной йодной профилактики необходимо избегать использования йодсодержащих биологически активных добавок. Индивидуальная йодная профилактика проводится на протяжении всей беременности и периода грудного вскармливания. Носительство АТ-ЩЖ не считают противопоказанием к индивидуальной йодной профилактике физиологическими дозами калия йодида, однако при ее проведении у таких пациенток необходим динамический контроль функции ЩЖ на протяжении всей беременности.

Выводы

Таким образом, ЩЖ играет важную роль в физиологии репродукции. Заболевания ЩЖ, сопровождающиеся тиреодной дисфункцией, могут вызывать нарушения менструального цикла, приводить к снижению фертильности, невынашиванию беременности и патологии развития плода. Детальная оценка функции ЩЖ должна стать обязательным элементом алгоритма диагностики репродуктивных расстройств. Коррекцию нарушений репродуктивной функции у женщин с выявленной патологией ЩЖ следует начинать с лечения основного заболевания. Это позволит повысить эффективность восстановления репродуктивной функции и сократить сроки обследования и лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Перминова С.Т., Фадеев В.В., Корнеева И.Е. Репродуктивная функция женщин с патологией щитовидной железы // Проблемы репродукции. – 2006. – Т. 12, № 1. – С. 70–77.
2. Крюкова А.А. Консервативное лечение гиперпластических процессов матки на фоне тиреодной патологии // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – № 2 (26). – С. 93–96.
3. Титенко Т.М. Особенности гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста с аутоиммунным тиреоидитом // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – № 1 (25). – С. 149–151.
4. Репродуктивное здоровье женщины и недостаточность функции щитовидной железы // Пособие для практикующих врачей. – 2004. – № 1, Т. 6. – С. 29–31.
5. Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Исламова А.О. Тиреоидный гомеостаз и дисгормональные нарушения репродуктивной системы женщины. В кн.: Эндокринная гинекология. Клинические очерки. Ч.1. – К.: Заповіт, 2003.
6. Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. Гипотиреоз. Руководство для врачей. – М., 2002. – 216 с.
7. Мельниченко Г.А., Фадеев В.В., Дедов И.И. Заболевания щитовидной железы во время беременности. Диагностика, лечение, профилактика: Пособие для врачей. – М.: Медэксперт. Пресс, 2003. – 48 с.
8. Trokoudes K.M., Skordis N., Picolos M.K. Infertility and thyroid disorders. // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 18, № 4. – P. 446–451.
9. Maruna P. Gynecological aspects of thyroid disorders. A review Gynekologicke aspekty poruch stitne zlazy. Prehled. // Ceska Gynkol. – 2006. – Vol. 71, № 4. – P. 332–338.
10. Redmond G.P. Thyroid dysfunction and womens reproductive health // Thyroid. – 2004. – Vol. 14 (Suppl. 1). – P. 5–15.
11. Poppe K., Volkeniers B. Female infertility and the thyroid // Best Pract Res Clin. Endocrinol Metab. – 2004. – Vol. 18, № 2. – P. 153–165.
12. Lebovic D.I. Premature ovarian failure: Think «autoimmune disorder» // Sex Reprod Menopause. – 2004. – V. 2, № 4. – P. 230–233.
13. Poppe K., Volkeniers B. Thyroid disorders in infertile women // Ann Endocrinol. – 2003. – Vol. 64, № 1. – P. 45–50.
14. Poppe K., Gliouer D. Thyroid autoimmunity and hypothyroidism before and during pregnancy // Hum Reprod Update. – 2003. – V. 9, № 2. – P. 149–161.
15. Corssmit E.P., Wiersinga W.M. Subclinical functional disorders of the thyroid gland // Ned Tijdschr Geneesk. – 2003. – V. 47, № 24. – P. 1162–1167.
16. Matalon S.T., Blank M., Ornoy A., Shoenfeld Y. The association between anti-thyroid antibodies and pregnancy loss // Am J Reprod Immunol. – 2001. – V. 45, № 2. – P. 72–77.
17. Krassas G.E. Thyroid disease and female reproduction // Fertil Steril. – 2000. – V. 74, № 6. – P. 1063–1070.
18. Yen S.S.C., Jaffe R.B. Reproductive Endocrinology. Philadelphia: WB Saunders 1999; 8.
19. Yen S.S.C. Neuroendocrinology of reproduction. Reproductive Endocrinology. Philadelphia: WB Saunders 1999; 30–50.
20. Kutteh W.H., Yetman D.L., Carr A.C. et al. Increased prevalence of antithyroid antibodies identified in women with recurrent pregnancy loss but not in women undergoing assisted reproduction // Fertil Steril 1999. – V. 71, № 5. – P. 843–848.
21. Gliouer D., Riahi M., Grum J.P., Kinthaert J. Risk of subclinical hypothyroidism in pregnant women with asymptomatic thyroid disorders // J Clin Endocrinol Metab. – 1994. – V. 79. – P. 197.
22. Kim C.H., Chae H.D., Kang B.M., Chang Y.S. Influence of antithyroid antibodies in euthyroid women on in vitro fertilization-embryo transfer outcome // Am J Reprod Immunol. – 1998. – V. 40, № 1. – P. 2–8.

Синдром полікістозних яєчників – узагальнені аспекти клініки, діагностики, лікування

О.М. Гопчук

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

У статті наведено узагальнені дані щодо клініки, діагностики, лікування синдрому полікістозних яєчників в аспекті сучасного стану даної ендокринопатії в популяції та механізмів запобігання впливу її на репродуктивне здоров'я. **Ключові слова:** синдром полікістозних яєчників, клініка, діагностика, лікування.

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) – ендокринопатія, що спостерігається у 5–10% жінок репродуктивного віку і становить 80%, а за деякими даними, навіть 90% усіх форм гіперандрогенії [1, 2].

Класична форма СПКЯ, або склерокістоз яєчників, була описана Штейном і Левенталем у 1935 р. як синдром аменореї і збільшених яєчників, що поєднується в 2/3 випадків з гірсутизмом і в кожному другому випадку – з ожирінням. Подальші дослідження довели існування великої різноманітності форм синдрому, що проявляється значною варіацією клінічної картини захворювання, ендокринного профілю і морфологічних ознак класичного синдрому, у зв'язку з чим був запропонований термін «синдром полікістозних яєчників» [4, 6].

Завдяки новим досягненням у вивченні патогенезу СПКЯ і вдосконаленню діагностичних технологій стало очевидним, що назріла крайня необхідність жорсткої ревізії дефініції синдрому, критеріїв постановки цього діагнозу, а також уточнення ролі і місця виявлення інсулінорезистентності в практиці обстеження кожної пацієнтки з проявами гіперандрогенії і менструальної дисфункції [5]. Самим значущим і безперечним фактом, що послужив основою для неминучого перегляду діагностичних критеріїв, стало загальне визнання того, що синдром реально включає набагато ширший спектр скарг, симптомів і лабораторно-інструментальних ознак оваріальної дисфункції, чим здавалося раніше [6, 12].

Патогенез СПКЯ

Серед численних біохімічних маніфестацій СПКЯ найбільш частою є яєчкова гіперандрогенія, з'ясування причин якої є центральною ланкою в розумінні патогенезу синдрому і його наслідків. Порушення стероїдогенезу в яєчниках – нині встановлений факт при СПКЯ. Це може бути пов'язано з внутрішнім дефектом у самому яєчнику, а також із впливом зовнішніх чинників, зокрема з гіперсекрецією ЛГ і інсуліну [4].

Нині існує багато точок зору на патогенез СПКЯ. Провідною теорією патогенезу СПКЯ була «центральна» теорія, згідно з якою ПКЯ зумовлений порушенням циркового ритму секреції люліберину, викиди якого характеризуються високою амплітудою і хаотичністю, що призводить до гіперсекреції ЛГ при відносно низькому рівні ФСГ за рахунок блокуючого впливу інгібіну [28]. Під дією ЛГ відбувається стимуляція і гіперплазія клітин теки і строми яєчників, в яких синтезуються яєчникові андрогени, що супроводжується збільшенням їх продукції і призводить до шкірних проявів андрогенізації, ановуляції і порушення ритму менструацій. Високий рівень андрогенів спричиняє активацію синтезу естрогенів у жировій тканині, що сприяє проліферації адипоцитів і ожирінню. Високий рівень андрогенів знижує синтез транспортних білків у печінці, внаслідок

чого збільшується рівень вільних активних фракцій андрогенів і естрогену, що посилює міру вираженості гіперандрогенії і гіперестрогенії і може сприяти разом з ановуляцією розвитку гіперпластичних процесів в ендометрії [12].

Новий підхід у поясненні патогенезу СПКЯ з позицій провідної ролі інсулінорезистентності і гіперінсулінемії вперше знайшов своє підтвердження на початку 80-х років ХХ ст. [9]. За наявності СПКЯ основне значення має тип інсулінорезистентності, який зумовлений пострецепторними вимірами інсулінових рецепторів. Гіперсекреція інсуліну розцінюється як компенсаторна реакція на тканинну резистентність до дії інсуліну. Відомо, що інсулін є не лише основним глікокортикогормоном, він може робити цілий ряд інших біологічних ефектів, які призводять до збільшення продукції андрогенів в яєчниках, що сприяють розвитку СПКЯ. Дослідження останніх років продемонстрували, що СПКЯ є складовою частиною метаболічного синдрому, пов'язаного з високим ризиком розвитку таких тяжких наслідків, як цукровий діабет другого типу і серцево-судинні захворювання [10, 11].

Добре відомі сімейні випадки СПКЯ. Прогрес в області молекулярної біології послужив основою для пошуку дефектів генів, відповідальних за цей процес. Нині СПКЯ розцінюється як мультифакторне, гетерогенне захворювання, у виникненні якого важливу роль грають генетичні порушення, що призводять до активації цитохрому Р-450 і стероїдогенезу в яєчниках, так звані спадково зумовлені ферментопатії. Були виявлені порушення механізмів дії десятка ростових чинників, які можуть викликати порушення взаємодії в клітині і фолікулярній рідині [18].

Клінічні ознаки СПКЯ

Яєчкова гіперандрогенія – основна ознака СПКЯ. Навіть ті дослідники, які не враховують підвищення рівня андрогенів при постановці діагнозу СПКЯ, визнають, що гіперандрогенія є найбільш важливою ознакою цього синдрому. Численні ефекти андрогенів визначають різноманіття клінічної картини захворювання. Оскільки у волосяних фолікулах шкіри є рецептори до андрогенів, то андрогени сприяють посиленню росту волосся, збільшенню їх діаметра і пігментації, що клінічно проявляється надлишковим ростом волосся за чоловічим типом – гірсутизмом. Гірсутизм не є синонімом гіперандрогенії, оскільки вираженість шкірних проявів андрогенізації визначається не лише рівнем андрогенів, що секретуються, але й активністю транспортних білків, які регулюють активність андрогенів і чутливість андрогенних рецепторів до дії андрогенів, пов'язаних з расовими особливостями. Ознаки гірсутизму характерні приблизно для 70% хворих із СПКЯ [22].

У хворих із СПКЯ можуть спостерігатися і інші шкірні зміни, зокрема *acanthosis nigricans*, або «чорний акантоз», що є папілярно-пігментною дистрофією шкіри, яка проявляється гіперкератозом і гіперпігментацією переважно в паховій і паховій областях. Наявність *acanthosis nigricans* розглядається як дерматологічний прояв тяжкої інсулінорезистентності. Поєднання гіперандрогенії і інсулінорезистентності, назване R. Barbieri [29] HAIR-синдром, що спостерігається більш ніж у половини жінок із СПКЯ, у 5% випадків поєднується з асан-

tosis nigricans і позначається синдром HAIR – AN, який є відзеркаленням наявності гіперінсулінемії.

Андрогени зменшують ароматазну активність клітин гранулози, сприяючи атрезії фолікулів, ановуляції і порушенню ритму менструацій, що є однією з класичних клінічних ознак СПКЯ. Порушення менструального циклу частіше виникають з менархе, проявляючися затримками менструацій різної міри тривалості (олігоменореєю) або відсутністю менструацій (аменореєю). Приблизно у 20% хворих затримки менструацій можуть чергуватися з кровотечами (менометрорагіями). Важливе значення має діагностика аномальних маткових кровотеч у зв'язку з високим ризиком розвитку карциноми ендометрія. СПКЯ є причиною безпліддя у 5–15% жінок репродуктивного віку, посідає провідне місце в структурі причин ендокринного безпліддя. Хоча в 10–15% хворих із СПКЯ може відзначатися регулярний менструальний цикл з випадками хронічної ановуляції [25].

Андрогени мають також анаболічний ефект, що сприяє виникненню і прогресу ожиріння, наявність якого відзначається у 50–70% хворих із СПКЯ. Для хворих із СПКЯ характерне абдомінальне або вісцерольне ожиріння, за якого індекс маси тіла перевищує 0,8. Це найбільш несприятливий тип ожиріння, що посилює ендокринні порушення, збільшує ризик розвитку серцево-судинних захворювань, порушень толерантності до глюкози і цукрового діабету [29].

Андрогени разом з іншими чинниками здатні підвищувати рівень інсуліну, призводячи до різних метаболічних розладів або посилюють вже наявні порушення [34].

Діагностика

Основна риса СПКЯ – це різноманіття клінічних і біохімічних проявів захворювання, що, безумовно, утруднює діагностику синдрому, яка ґрунтується не лише на характерній клінічній картині, а і на даних ехографії, гормонального дослідження і результатах морфологічного дослідження тканини яєчників при проведенні резекції. Нині існують досить чіткі критерії для УЗ-діагностики, що дозволяють виявити СПКЯ. Більшість авторів використовують діагностичні критерії Adams [24]. Віддається перевага трансвагінальній УЗ-діагностиці, хоча діагностичні УЗ-критерії Adams ґрунтуються на даних трансабдомінального дослідження. Для СПКЯ характерні збільшення об'єму яєчників понад 9 см, наявність 10 фолікулів і більш, діаметром до 10 мм, що зупинилися у своєму розвитку в результаті дії ряду чинників, розташованих по периферії яєчника, під потовщеною капсулою [27]. Найбільш специфічною діагностичною ознакою є наявність високоваскулярної, гіперехогенної строми, навколо якої розташовано велике число фолікулів. Хоча у 20–25% хворих із СПКЯ не вдається виявити гіперплазію строми.

Згідно з концепцією, викладеною Dale P.O.[13], наявність типових УЗ-ознак СКПЯ є основою діагностики і класифікації синдрому.

З цим погоджуються більшість клініцистів, у той же час існує протилежна думка, що для точнішої діагностики синдрому потрібне поєднання УЗ-ознак з порушеннями менструального циклу і/або ознаками гіперандрогенії. У цьому питанні немає повного взаєморозуміння. У Європейських країнах СПКЯ зазвичай діагностується на основі характерних ехографічних змін морфології яєчників. У протилежність цьому в США більше значення надається ендокринним порушенням, із яких найбільше значення має збільшення рівня яєчникових андрогенів. Відмінності в діагностиці, ймовірно, пов'язані з різним трактуванням таких понять, як ПКЯ і СПКЯ, ПКЯ і мультікістозні яєчники. Важливо відрізнити полікістозні яєчники, характерні для жінок із синдромом Штейна–Левенталя, від так званих мультікістозних яєчників, що виявляються іноді в жінок репродуктивного віку з гіпонадотропною аменореєю, дівча-

ток в пубертаті, для яких характерна наявність безлічі фолікулів, різного розміру, розташованих по усьому яєчнику, який не має гіперплазії строми [31].

Важливим методом діагностики СПКЯ нині є доплерометрія, що дозволяє виявити значне збільшення кровотоку в строми яєчників, яке вказує на виражену неоваскуляризацію строми при ПКЯ [14]. Установлено збільшення внутрішньоєєчничкової концентрації судинно-ендотеліального чинника при СПКЯ, яка може порушувати регуляцію внутрішньоєєчничкового кровотоку, призводячи до персистенції безлічі фолікулів, унаслідок чого виявляються характерні ознаки ПКЯ.

Оскільки СПКЯ – це гіперандрогенний стан, у більшості випадків діагноз встановлюється в разі виявлення підвищеного вмісту андрогенів. Тому показано визначення в плазмі крові ряду андрогенів: загального і вільного тестостерону, андростендіону і ДЕАС [15]. Для хворих із СПКЯ характерне збільшення рівня основних яєчникових андрогенів – тестостерону і андростендіолу. У 50–60% хворих може відзначитися надиркова залозиста гіперандрогенія, що проявляється збільшенням рівня ДЕАС. Важливе значення надається дослідженню рівня статевих стероїдів зв'язуючого глобуліну (ССЗГ) – білка, який зв'язує 80% тестостерону, обмежуючи біологічну активність андрогенів, оскільки в зв'язаному стані вони не здатні робити біологічні ефекти. У разі зниження ССЗГ збільшуються рівень вільного тестостерону і клінічні прояви гіперандрогенії [25].

Збільшення рівня ЛГ і індексу ЛГ/ФСГ хоча і не є універсальною ознакою, проте розцінюється як один з біохімічних маркерів СПКЯ. Згідно з одними установками, індекс ЛГ/ФСГ при СПКЯ має бути більше 1,5 або 2, згідно з іншими – більше 3, а рівень ЛГ повинен перевищувати 8 мкЕД/мл. Збільшення індексу ЛГ/ФСГ характерно приблизно для 70% хворих із СПКЯ. Високий рівень ЛГ є важливим чинником, який погіршує фертильність. Є дані, що при рівні ЛГ більше 10 мкЕД/мл у ранній фолікулярній фазі, відзначається негативний вплив на ооцити, ембріон і ендометрій, що є причиною підвищення частоти викиднів [16].

Під час обстеження жінок з гіперандрогенією ставлять дві мети. Перша – виключити порушення, які можуть імітувати СПКЯ і вимагають специфічної терапії, такі, як вирилізуєчі пухлини, некласична форма природженої гіперплазії надиркових залоз, синдром Кушинга [17]. Друга мета – встановити наявність інсулінорезистентності і гіперінсулінемії, яка є характерною ознакою СПКЯ і діагностується у 60–70% хворих. Гіперінсулінемія характерна для 30–40% хворих без ожиріння і для 70–75% – з ожирінням, що вказує на несприятливий вплив надлишкової маси тіла на метаболічні і гормональні параметри [18].

Інсулінорезистентність. Зниження чутливості периферійних тканин до інсуліну в середньому на 50% виявляється в разі СПКЯ як мінімум у 2–3 рази частіше, ніж у загальній популяції. Причому цей феномен має універсальний характер і властивий цій патології незалежно від наявності і міри вираженості ожиріння – як огрядним, так і худим пацієнткам будь-якого віку. Вік і величина надлишку маси тіла визначають тільки поширеність і інтенсивність інсулінорезистентності на рівні печінки, жирової і м'язової тканини. Рефрактерність до інсуліну цих клітин спричиняє компенсаторне збільшення продукції гормону підшлунковою залозою – гіперінсулінемією, яка запускає масу несприятливих дисметаболічних порушень (з боку вуглеводного і ліпідного обміну). Але чутливість до інсуліну в андрогенпродукуючих структурах яєчників і надиркових залоз при цьому не страждає, а у відповідь на гіперінсулінізм вироблення чоловічих статевих гормонів тільки зростає, що посилює клініку гіперандрогенії [34, 36].

Лікування

У 1935 р. Stein і Lewenthal уперше запропонували хірургічне лікування СПКЯ шляхом двобічної резекції яєчників. Ретроспективний аналіз показав, що операція є вдалим підходом до лікування хворих із СПКЯ, що дозволяє зменшити міру вираженості гірсутизму, відновити ритм менструацій і фертильність у більшості пацієнток. Принципи оперативного лікування нині широко розвиваються, використовується не лише лапароскопічна резекція яєчників, але і лазерна каутеризація яєчників [19]. Проте ефект терапії часто виявляється тимчасовим або навіть відсутній. Крім того, оперативне лікування нерідко пов'язане з розвитком спайкового процесу в малому тазу. Усе це покладено в основу для вдосконалення консервативних методів терапії, які слід використовувати як перший етап лікування хворих із СПКЯ. У загальних рисах терапія має бути спрямована на зменшення концентрації андрогенів, рівня ЛГ і інсуліну; у разі безпліддя, зумовленого ановуляцією, – на індукцію овуляції [11, 17, 25].

Лікування залежить від характеру і вираженості різних симптомів захворювання, а також від зацікавленості жінки у вагітності.

Індивідуальна тактика ведення конкретної пацієнтки із СПКЯ нерідко залежить не лише від встановленого нозологічного варіанта патології, але і від поточної життєвої ситуації в сім'ї, де проводиться планування вагітності. З урахуванням цього терапію СПКЯ умовно можна розділити на дві групи: базову, коли тривало виконується комплексна реабілітаційна програма і планомірна підготовка молодої жінки до вагітності, і ситуаційну, коли за бажанням пацієнтки невідкладно вирішується питання про відновлення фертильності [33].

Арсенал допомоги пацієнткам із СПКЯ представлений нині великою фармакотерапевтичною групою потужних лікарських засобів, що справляють специфічні і принципово відмінні дії на різні патогенетичні ланки. Індивідуальний комплекс заходів розробляється з урахуванням наявності або відсутності свідчень про інсулінорезистентність, зміни харчової поведінки і наявність шкідливих звичок. Базова терапія передбачає два основні сценарії лікування: а) без ожиріння і без гіперінсулінізму – антиандрогенні ± естроген-гестагенні препарати; б) для тих, що мають надлишкову масу тіла, – сенситайзери інсуліну в поєднанні із заходами щодо нормалізації маси тіла.

Найбільш відчутним і значущим наслідком відкриття ролі інсулінорезистентності у формуванні СПКЯ стала нова терапевтична технологія із застосуванням лікарських препаратів, що підвищують чутливість інсулінових рецепторів. Слід відразу зауважити, що група метформіну і глітазонів показана хоча і абсолютній більшості пацієнток, але не всім. Абсолютно очевидно, що для відбору на терапію інсулінсенситілізуючими препаратами явну перевагу мають тільки особи, що задовольняють критеріям периферійної рефрактерності до гормону [5, 9, 32].

За наявності ожиріння терапія має бути передусім спрямована на зниження маси тіла, яке можливо досягти не лише шляхом призначення низькокалорійної дієти, підвищення фізичної активності, зміни способу життя, але і за допомогою застосування фармакопрепаратів. Зниження маси тіла більш ніж на 10% призводить до нормалізації ритму менструацій приблизно в половині хворих [20, 37].

За відсутності ожиріння пацієнткам із СПКЯ відразу може бути призначена системна терапія, спрямована на зменшення продукції андрогенів у залозах. Для зниження яєчникових андрогенів, лікування гірсутизму і акне широко використовують оральні контрацептиви (ОК) з низьким вмістом естрогену і прогестагену з антиандрогенним ефектом або низькою андрогенністю [21]. У разі високих рівнів андро-

генів і вираженого гірсутизму ОК призначають у поєднанні із стероїдними антиандрогенами, що блокують не лише гіпофізарно-яєчникову систему, але й андрогенні рецептори. У клінічній практиці широко використовується поєднане застосування ОК «Диане-35» із стероїдним антиандрогеном ципротерону ацетатом (ЦА) – андрокуром [22]. Для отримання терапевтичного ефекту тривалість терапії має бути не менше 6 міс. Хоча терапія антиандрогенами, зокрема ЦА, тривала і іноді стомлива для хворих, проте вона потрібна, оскільки доведена її висока ефективність у плані зменшення гірсутизму й акне. Призначення агоністів ГнРГ служить резервом для пацієнток з вираженою гіперандрогенією, резистентних до початкової терапії [23].

За наявності інсулінорезистентності, гіперінсулінемії і ановуляторного безпліддя з успіхом застосовуються антидіабетичні препарати, що підвищують чутливість до інсуліну. Найбільший досвід накопичений із застосуванням бігуаніду–метформіну (добова доза 1500 мг) і тіазолідиндіону–троглітазону (добова доза 400 мг). Первинний ефект метформіну пов'язаний із зменшенням продукції глюкози і підвищенням її утилізації, тоді як троглітазону – з підвищенням чутливості до дії інсуліну. Препарати, що збільшують чутливість до інсуліну, мають схожий вплив на метаболічні параметри і функцію репродуктивної системи, сприяючи лікуванню безпліддя. Ефект препаратів проявляється в значному зниженні рівня інсуліну, загального і вільного тестостерону, зниженні апетиту і маси тіла, у 30–40% хворих можливе відновлення ритму менструацій і овуляції [24, 25]. Використання інсулін-сенситайзерів відкриває нові шляхи терапії пацієнток із СПКЯ і інсулінорезистентністю.

Для лікування ановуляторного безпліддя за наявності СПКЯ першою лінією терапії є використання кломіфену цитрату. Безпека, простота і відносно добрі результати дозволяють йому займати центральне місце як індуктора овуляції. У разі кломіфенрезистентності (за відсутності овуляції на 150 мг препарату або відсутності ефекту від 6-місячного курсу терапії) призначають низькі дози гонадотропінів. Використання гонадотропінів показало, що ПКЯ дуже чутливі до їх впливу, тому потрібний низькодозований режим терапії і ретельний моніторинг зростання фолікулів для уникнення таких ускладнень, як синдром гіперстимуляції і багатоплідна вагітність. Далі для індукції овуляції почали використовувати комбінацію агоністів ГнРГ з призначенням низьких доз ФСГ [26, 27]. Включення агоністів ГнРГ у схему індукції овуляції у пацієнток з високими рівнями ЛГ дозволило підвищити частоту настання вагітності і знизити частоту мимовільних викиднів. Нині на зміну агоністам приходять антагоністи ГнРГ, застосування яких представляється перспективним для лікування безпліддя у пацієнток із СПКЯ, оскільки вони простіші у використанні, мають велику ефективність і безпеку.

Лапароскопічна пункція або резекція яєчників нині розцінюється як важливе доповнення до наявного арсеналу терапевтичних втручань, яке повинне проводитись за відсутності ефекту від консервативних методів лікування, особливо в пацієнток з нормальною масою тіла і при високих рівнях ЛГ [28].

Важливе значення мають відстрочені наслідки СПКЯ, пов'язані з високим ризиком серцево-судинних захворювань і цукрового діабету. Тому особливе значення надається корекції метаболічних порушень у разі СПКЯ [13, 18, 30].

Більшість дослідників вважають, що ранній початок терапії хворих із СПКЯ може сприяти збереженню фертильного потенціалу, профілактиці гіпер- і неопластичних процесів ендометрія, а також пізніх ускладнень синдрому, таких як серцево-судинні захворювання і цукровий діабет.

До наведеного узагальненого огляду новітніх відомостей з клінічних аспектів діагностики і терапії поширеного в по-

пуляції синдрому необхідно додатково підкреслити значущість СПКЯ як ендокринопатії, у т.ч. з позиції загального демографічного процесу (зниження народжуваності разом зі зростанням соматичної захворюваності, що призводить до зниження тривалості життя і її якості). Досягнутий на початок ХХІ ст. очевидний прогрес у стандартизації технології виявлення СПКЯ і поява нових патогенетичних схем терапії дозволяють не лише поліпшити результативність лікування проявів захворювання, у т.ч. відновлення репродуктивного здоров'я, а й нормалізувати дисметаболичні ускладнення.

Синдром поликистозных яичников – обобщенные аспекты клиники, диагностики, лечения
Е.Н. Голчук

В статье приведены обобщенные данные относительно клиники, диагностики, лечения синдрома поликистозных яичников в аспекте современного состояния данной эндокринопатии в популяции и механизмов предотвращения влияния ее на репродуктивное здоровье.

Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, клиника, диагностика, лечение.

Polycystic ovary syndrome - generalized aspects of the clinic, diagnosis, treatment
E.N. Gopchuk

Generalized data of clinic, diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome in the aspect of the present state of the endocrinopathy in populations and mechanisms to prevent its effects on reproductive health field in the article.

Key words: Polycystic ovary syndrome, clinical features, diagnosis, treatment.

ЛІТЕРАТУРА

1. Чернуха Г.Е. Современные представления о синдроме поликистозных яичников. – М., CONSILIUM-MEDICUM. – 2002. – Т. 4, № 8. – С. 12–15.
2. Apter D., Butzow T., Laughlin G.A., Yen S.S. Metabolic features of polycystic ovary syndrome are found in adolescent girls with hyperandrogenism // J Clin Endocrinol Metab. – 2005; 80: 2966–2973.
3. Barbieri R.L., Makris A., Randall R.W. et al. Insulin stimulates androgen accumulation in incubations of ovarian stroma obtained from women with hyperandrogenism // J Clin Endocrinol Metab. – 2006; 62: 904–910.
4. Barnes R.B., Rosenfield R.L. Pituitary-ovarian responses to nafarelin testing in the polycystic ovary syndrome // N Engl J Med. – 2009; 320: 559–565.
5. Ben-Shlomo I., Homburg R., Shalev E. Hyperandrogenic anovulation (the polycystic ovary syndrome) – back to the ovary? // Hum Reprod Update. – 2008 May–June 4: 3: 296–300.
6. Berga S.L., Guzick D.S., Winters S.J. Increased luteinizing hormone and a-subunit secretion in women with hyperandrogenic anovulation // J Clin Endocrinol Metab 2003; 77: 895–901.
7. Berga S.L. The obstetrician-gynecologist's role in the practical management of polycystic ovary syndrome // Am J Obstet Gynecol 2008 Dec 179: 6 Pt 2: S109–S113.
8. Bergh C., Carlsson B., Olsson J.H. et al. Regulation of androgen production in cultured human thecal cells by insulin-like growth factor I and insulin // Fertil Steril 2003; 59: 323–331.
9. Cara J.F., Rosenfield R.L. Insulin-like growth factor I and insulin potentiate luteinizing hormone-induced androgen synthesis by rat ovarian thecal-interstitial cells // Endocrinology. – 2008; 123: 733–739.
10. Cara J.F., Fan J., Azzarello J., Rosenfield R.L. Insulin-like growth factor-I enhances luteinizing hormone binding to rat ovarian theca-interstitial cells // J Clin Invest. – 2000; 86: 560–565.
11. Chang R.J., Nakamura R.M., Judd H.L., Kaplan S.A. Insulin resistance in nonobese patients with polycystic ovarian disease // J Clin Endocrinol Metab. – 2008; 57: 356–359.
12. Ciaraldi T.P., el Roeiy A., Madar Z. et al. Cellular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovarian syndrome // J Clin Endocrinol Metab. – 2002; 75: 577–583.
13. Dale P.O., Tanbo T., Vaaler S., Abyholm T. Body weight, hyperinsulinemia, and gonadotropin levels in the polycystic ovary syndrome: evidence of two distinct populations // Fertil Steril. – 2008; 58: 487–491.
14. DeClue T.J., Shah S.C., Marchese M., Malone J.I. Insulin resistance and hyperinsulinemia induce hyper-

- androgenism in a young Type B insulin-resistant female // J Clin Endocrinol Metab. – 2001; 72: 1308–1311.
15. De Leo V., La Marca A., Ditto A., Morgante G., Cianci A. Effects of metformin on gonadotropin-induced ovulation in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2003 Aug 72: 2 282–5.
16. Diamanti-Kandarakis E., Kouli C., Tsianateli T., Bergiele A. Therapeutic effects of metformin on insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome [see comments] // Eur J Endocrinol. – 2008; Mar 138: 3: 269–74.
17. Dunaif A., Graf M. et al. Characterization of groups of hyperandrogenic women with acantosis nigricans, impaired glucose tolerance, and/or hyperinsulinemia // J Clin Endocrinol Metab. – 2007; 65: 499–507.
18. Dunaif A., Segal K.R., Futterweit W., Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome // Diabetes. – 2009; 38: 1165–1174.
19. Dunaif A., Green G., Futterweit W. Suppression of hyperandrogenism does not improve peripheral or hepatic insulin resistance in polycystic ovary syndrome // J Clin Endocrinol Metab. – 1990; 70: 3: 699–704.
20. Dunaif A., Xia J., Book C.B. et al. Excessive insulin receptor serine phosphorylation in cultured fibroblasts and in skeletal muscle. A potential mechanism for insulin resistance in polycystic ovary syndrome // J Clin Invest. – 2005; 96: 801–810.
21. Ehrmann D.A., Rosenfeld R.L., Barnes R.B. et al. Detection of functional ovarian hyperandrogenism in women with androgen excess // N Engl J Med. – 2002; 327: 157–162.
22. Ehrmann D.A. Insulin-lowering therapeutic modalities for polycystic ovary syndrome // Endocrinol Metab Clin North Am. – 2009; Jun 28: 2: 423–38.
23. Folsom A.R., Szklo M., Stevens J. et al. A prospective study of coronary heart disease in relation to fasting insulin, glucose, and diabetes. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIS) Study // Diabetes Care. – 2007; 20(6): 935–942.
24. Franks S., Gilling-Smith C., Watson H., Willis D. Insulin action in the normal and polycystic ovary // Endocrinol Metab Clin North Am. – 1999; Jun 28: 2 361–78.
25. Giudice L.C. Insulin-like growth factors and ovarian follicular development // Endocr Rev. – 2002; 13: 641–669.
26. Glueck C.J., Wang P., Fontaine R., Tracy T., Sieve-Smith L. Metformin-induced resumption of normal menses in 39 of 43 (91%) previously amenorrheic women with polycystic ovary syndrome // Metabolism. – 2009; Apr 48: 4: 511–9.
27. Grulet H., Hecart A.C., Delemer B. et al. Roles of LH and insulin resistance in lean and obese polycystic ovary syndrome // Clin Endocrinol (Oxf). – 2003; 38: 621–626.
28. Guzick D.S., Wing R., Smith D. et al. Endocrine consequences of weight loss in obese, hyperandrogenic, anovulatory women // Fertil Steril. – 1994; 61: 598–604.
29. Haffner S.M., Valdez R.A., Morales P.A. et al. Decreased sex hormone-binding globulin predicts non-insulin-dependent diabetes mellitus in women but not in men // J Clin Endocrinol Metab. – 2003; 77: 56–60.
30. Holte J., Bergh T., Gennarelli G., Wide L. The independent effects of polycystic ovary syndrome and obesity on serum concentrations of gonadotropins and sex steroids in premenopausal women // Clin Endocrinol (Oxf). – 2004; 41: 473–481.
31. Morin-Papunen L.C., Koivunen R.M., Tomas C. et al. Decreased serum leptin concentrations during metformin therapy in obese women with polycystic ovary syndrome // J Clin Endocrinol Metab. – 2008; Jul 83: 7: 2566–8.
32. Moller D.E., Flier J.S. Detection of an alteration in the insulin resistance, acantosis nigricans, and the polycystic ovary syndrome (Type A insulin resistance) // N Engl J. – 2008; 319: 1526–1529.
33. Morales A.J., Laughlin G.A., Butzow T. et al. Insulin, somatotrophic, and luteinizing hormone axes in lean and obese women with polycystic ovary syndrome: common and distinct features // J Clin Endocrinol Metab. – 2006; 81: 2854–2864.
34. Nestler J.E., Barlaschini C.O., Matt D.W. et al. Suppression of serum insulin by diazoxide reduces serum testosterone levels in obese women with polycystic ovary syndrome // J Clin Endocrinol Metab. – 2009; 68: 1027–1032.
35. Nestler J.E., Singh R., Matt D.W. et al. Suppression of serum insulin by diazoxide does not alter serum testosterone or sex hormone-binding globulin levels in healthy non-obese women // Am J Obstet Gynecol. – 1990; 163: 1243–1246.
36. Nestler J.E. Editorial: Sex hormone-binding globulin: a marker for hyperinsulinemia and/or insulin resistance? J Clin Endocrinol Metab. – 2003; 76: 273–274.
37. Nestler J.E. Role of obesity and insulin in the development of anovulation. In Filicori M, Flaminigi C, eds. Ovulation Induction: Basic Science and Clinical Advances // Elsevier, Amsterdam. – 2004; 103–114.
38. Nestler J.E., Jakubowicz D.J. Decreases in ovarian cytochrome P450c17(activity and serum free testosterone after reduction in insulin secretion in women with polycystic ovary syndrome // N Engl J Med. – 1996; 335: 617–623.

Гиперпластические процессы в эндометрии у женщин с нарушенной менструальной функцией и их коррекция фитопрепаратом Тазалок™

П.Н. Веропотвелян¹, Н.П. Веропотвелян¹, А.Е. Сидак²

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

²Городской онкологический диспансер, г. Кривой Рог

Проведенное исследование позволяет рекомендовать при гиперпластических процессах эндометрия, обусловленных гиперэстрогенией, негормональный препарат Тазалок™, который обеспечивает эффективную и быструю редукцию клинических симптомов заболевания и благоприятное изменение гормонального фона.

Ключевые слова: Тазалок™, гиперэстрогения.

В современной гинекологии гиперпластические процессы в эндометрии (ГПЭ) представляют важную проблему, особенно у женщин репродуктивного возраста с нарушенной менструальной функцией. Период длительного течения и частота рецидивирования служат фоном вероятности развития малигнизации у этих пациенток. Так, у пациенток с синдромом поликистозных яичников риск развития гиперплазии составляет 75–91% [1].

В последние годы отмечен значительный рост ГПЭ у женщин с нарушенной менструальной функцией. Однако не у всех пациенток, страдающих нарушением менструального цикла, наблюдается ГПЭ. В то же время, несмотря на многочисленные исследования, отсутствует достаточно четкое представление о том, какие факторы, кроме нарушенной менструальной функции, участвуют в развитии ГПЭ.

Цель исследования – изучение факторов риска развития ГПЭ у пациенток репродуктивного возраста с нарушенной менструальной функцией и оценка клинической эффективности и безопасности ее терапии фитопрепаратом Тазалок™.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 77 пациенток в возрасте от 20 до 45 лет с нарушенной менструальной функцией от 6 мес до 3 лет. В анамнезе указания на хронические воспаления придатков и матки имелись у 41 (53,2%) женщины, олигоменорея – у 19 (24,6%), альгоменорея – у 18 (23,3%), аменорея – у 7 (9%), гиперполименорея – у 8 (10,3%) и у 25 (32,4%) пациенток была хроническая ановуляция. Диагноз нарушенной менструальной функции подтверждали на основании гистологического исследования соскоба слизистой оболочки тела матки – отсутствие секреторной трансформации эндометрия на фоне олигоопсоменореи, аменореи, хронической ановуляции.

Из исследования были исключены женщины, принимавшие в течение предшествующих 6 мес и более заместительную гормональную терапию, пациентки с органическими заболеваниями репродуктивной системы, гипо- и гипергонадотропной аменореей, гиперпролактинемией и врожденной гиперплазией коры надпочечников.

Контрольная группа состояла из 30 пациенток аналогичного возраста с нормальной менструальной функцией, не имеющих гинекологической патологии и желающих в качестве контрацепции использовать внутриматочные спирали, перед введением которых, с согласия женщин, выполнялась биопсия эндометрия.

Проведено тщательное комплексное обследование (клиническое, ультразвуковое, гормональное). Состояние гипоталамо-гипофизарной системы оценивали по результатам концентрации в плазме крови гонадотропных гормонов ЛГ, ФСГ, эстрадиола (Е₂), глобулина, связывающего половые стероиды (ГСПС). Исследование содержания в плазме крови тестостерона и других гормонов проводили на автоматическом биохимическом анализаторе «IMMULITE-1000» (США) на 2–5-й день от начала менструации или менструальноподобной реакции или же на фоне аменореи.

У всех 77 пациенток проводилась гистероскопия с прицельной биопсией эндометрия и последующим раздельным диагностическим выскабливанием. Для объективной оценки проводили динамический контроль за состоянием эндометрия с помощью ультразвукового исследования с использованием УЗ-систем экспертного класса Voluson 730 Pro «General Electric», (США) 3D/4D (трансабдоминальный, трансвагинальный датчики 2–5 МГц и 5–9 МГц) на протяжении менструального цикла

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изучение особенностей менструальной функции показало, что средний возраст начала менструаций у пациенток в исследуемых группах был одинаков. Однако становление менструальной функции у пациенток с ГПЭ имело достоверное различие ($p < 0,001$; $p < 0,001$) по сравнению с таковой у женщин контрольной группы, у которых она была регулярной с начала менархе. Кроме этого, у 42,8% пациенток с ГПЭ отмечено наличие обильных менструаций, продолжающихся 6–7 дней.

В процессе исследования у 17 (22%) пациенток были диагностированы рецидивирующие фолликулярные или функциональные кисты, у 11 (14,2%) – гипоестрогенная функция яичников, у 22 (28,5%) – яичниковая гиперандрогения и у 27 (35%) женщин изменений гормональных показателей в плазме крови не обнаружено.

Согласно данным литературы [2, 3, 5], одними из ведущих патогенетических факторов развития яичниковой гиперандрогении считаются гиперинсулинемия и инсулинорезистентность, что установлено у 17 (77,2%) из 22 пациенток.

В результате исследования гормонального фона у 17 (22%) женщин выявлена абсолютная гиперэстрогенная функциональная генеза, что подтверждалось УЗ-исследованием, при котором были выявлены фолликулярные кисты яичников или персистирующие фолликулы. Содержание Е₂ в плазме крови ($297 \pm 17,2$ пмоль/л) у женщин с ГПЭ было выше, чем в контрольной группе ($p < 0,01$). Индекс свободного Е₂ (соотношение Е₂/ГСПС) также был повышен. При этом у 16 (94,1%) пациенток установлена высокая степень ГПЭ.

Гормональные исследования показали, что уровень ЛГ у 22 женщин не превышал верхней границы, соотношение ЛГ/ФСГ составляло 1,2 ($1,64 \pm 0,4$). Содержание в крови общего Т_т – индекс свободного Т (соотношение Т_т²/ГСПС) было

повышенным по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$). Методом УЗИ у 19 (86,3%) из 22 женщин диагностированы признаки поликистозных яичников; у 13 (59%) диагностирована ГПЭ, причем у многих из них – полиповидная форма.

У 11 пациенток отмечалась гипоэстрогения. Гормональные параметры были следующие: содержание E_2 ($97 \pm 10,3$ пмоль/л) и индекс свободного E_2 были ниже, чем у пациенток контрольной группы; при этом ГПЭ наблюдалась только у 2 (18%).

У 27 женщин значения гормональных параметров находились в пределах референтных величин, но были нарушены их соотношения в основном из-за снижения уровня ГСПС ($p < 0,05$) по сравнению с женщинами контрольной группы. У 19 (70,3%) пациенток диагностирована простая ГПЭ. Нами установлено, что ГПЭ встречалась у пациенток с абсолютной или относительной гиперэстрогенией и не была характерна для женщин со сниженной эстрогенпродуцирующей функцией яичников. Таким образом, результаты наших исследований подтверждают роль относительной и абсолютной гиперэстрогении в формировании ГПЭ, что согласуется с данными Побединского и соавторов [1].

Полученные нами данные свидетельствуют о необходимости нового подхода к терапии ГПЭ у женщин с нарушенной менструальной функцией. С этой целью всем 77 пациенткам назначали фитопрепарат Тазалок™, который соответствует современным подходам к терапии пролиферативных заболеваний молочных желез, матки и яичников.

Препарат Тазалок™ представляет собой смесь лекарственного растительного сырья: корня лабазника шестилепесткового, свежего корня петрушки кучерявой, свежего корня сельдерея, травы подмаренника настоящего, травы ленка обыкновенного, цветков календулы. Вышеуказанные фитокомпоненты давно используются в народной медицине и нашли официальное признание в современной фармакотерапии. Каждый растительный компонент, входящий в состав препарата Тазалок™ обладает собственной гаммой полезных свойств. Фармакотерапевтическая эффективность препарата обеспечивается наличием в его составе активных веществ, которые экстрагируются из смеси лекарственных растений.

Тазалок™ женщины получали в непрерывном режиме в течение 6 мес по такой схеме: 50 капель на 100 мл кипяченной воды комнатной температуры за 30 мин до еды 3 раза в день. Побочных реакций у исследуемых нами женщин не наблюдалось.

Кроме того, 13 пациенткам с полиповидной формой ГПЭ наряду с препаратом Тазалок™ назначали дидрогестерон по 10 мг 1 раз в сутки с 16-го по 25-й день менструального цикла в течение 6 мес по общепринятой схеме. Анализ эффективности проведенной терапии показал, что уже в конце 3-й недели лечения отмечалась положительная динамика у 8 (44,4%) из 18 женщин, болевой синдром уменьшился у 7 (36,8%) из 19, страдающих олигоменореей, – менструации стали умеренными (3–4 дня с кровопотерей 50–60 мл) и, наконец, у 5 (62,5%) из 8 женщин с гиперполименореей менструации стали необильными, их продолжительность сократилась до 5 дней.

Таким образом, через 6 мес после окончания лечения у 59 (76,6%) пациенток с ГПЭ применение препарата Тазалок™ в пролонгированном режиме (по 50 капель 3 раза в

день в течение 6 мес) являлось эффективным и безопасным; отмечены регресс основной клинической симптоматики, уменьшение размеров матки, яичников и толщины эндометрия, а также морфологическое излечение; менструальная функция нормализовалась у 65 (84,4%) женщин и отмечено эффективное снижение уровня эстрогенов в плазме крови.

ВЫВОДЫ

1. Проведенное исследование еще раз подтвердило ключевую роль гиперэстрогении в развитии ГПЭ.
2. Исследования подтверждают, что для развития простой ГПЭ гиперэстрогения является необходимым и достаточным условием, в то время как для развития сложной ГПЭ гиперэстрогения является необходимым, но не достаточным условием [1].
3. Н.Н. Mertens и соавторы [4] считают, что дополнительными факторами для развития сложной ГПЭ на системном уровне следует считать гиперинсулинемию, которая опосредованно и прямо стимулирует пролиферацию и угнетает апоптоз в эндометрии.
4. Пациентки с гиперэстрогенией, особенно старше 30 лет с нарушенной менструальной функцией, находятся под диспансерным наблюдением, так как этот контингент находится в группе риска развития сложных видов гиперплазии.
5. Высокая эффективность проводимого лечения препаратом Тазалок™ заключается в нормализации в 76,6% случаев взаимоотношений в системе гипоталамус–гипофиз–яичники–надпочечники–органы-мишени (эндометрий).
6. При назначении препарата Тазалок™ у пациенток с ГПЭ происходила быстрая редукция клинических симптомов заболевания и благоприятное изменение гормонального фона.
7. Использование фитопрепарата Тазалок™ в пролонгированном режиме (6 мес) позволяет получить эффективный результат в лечении женщин с ГПЭ.

Hyperplastic processes of endometrium in women with a disturbed menstrual function and their correction with a vegetal preparation Tazalok™ P.N. Veropotvelyan, N.P. Veropotvelyan, A.E. Sydak

The performed investigation allows to recommend for hyperplastic processes of endometrium caused by hyperestrogenia the non-hormonal preparation Tazalok™ which ensures a quick and effective reduction of clinical symptoms of the disease and a favourable change of the hormonal background.

Key words: Tazalok™, hyperestrogenia.

ЛИТЕРАТУРА

1. Побединский Н.М., Кузнецова И.В., Томилова М.В. Развитие гиперпластических процессов эндометрия при хронической ановуляции // *Акуш. и гинек.* – 2007. – № 1. – С. 30–34.
2. Dunaif A. Polycystic Ovary Syndrome / Eds A. Dunaif et al. – Oxford, 1992. – P. 238–347.
3. Holte J., Bergh T., Berne C. et al. // *J. Clin Endocrinol. Metab.* – 1994. – Vol. 78. – P. 1052–1058.
4. Mertens H.J., Heineman M.J., Evers J.L. // *Gynecol. Obstetr. Invest.* – 2002. – Vol. 54, № 4. – P. 224–230.
5. Nertens H.J., Jakubowicz D.J. *N Engl. J. Med.* – 1996. – Vol. 335. – P. 617–623.

Клініко-морфологічне значення визначення імуногістохімічних маркерів при передпухлинних процесах та раку ендометрія

М.М. Мельник, Л.І. Воробйова, С.В. Неспрядько, С.Ю. Пустоваров

Національний інститут раку, м. Київ

Визначення рецепторів ER, PR, p53, Ki-67 за допомогою імуногістохімічного методу дозволяє індивідуалізувати тактику лікування (гормонотерапію) та визначити прогноз у пацієнтів з простою та складною гіперплазією без ознак атипії, з атиповою гіперплазією та раком ендометрія.

Ключеві слова: імуногістохімічний метод, атипова гіперплазія ендометрія, рак ендометрія.

Клінічна онкологія гостро потребує достовірних діагностичних і прогностичних маркерів. Прогрес фундаментальних досліджень в онкології спонукає до розвитку нових прикладних напрямків, зокрема широкого впровадження імуногістохімічного аналізу та молекулярно-генетичних досліджень. Однією з важливих нозологічних форм злоякісних пухлин генітального тракту є рак ендометрія (РЕ), який має особливі біологічні властивості. На сьогоднішній день виділяють два етіопатогенетичні типи РЕ: I тип – гормонозалежний – та II тип – гормонезалежний, який виникає «de novo» [1–3]. До I типу РЕ належать приблизно 80% усіх випадків РЕ, які представлені так званою ендометріодною аденокарциномою, що виникає в пре- та постменопаузальний період на фоні атипової гіперплазії ендометрія і гіперестрогенії. Більшість цих аденокарцином росте повільно і характеризується сприятливим прогнозом. У пухлинних клітинах виявляється позитивна реакція на естрогенові (ER) і прогестеронові (PR) рецептори, бета-катенін (у 25–35% випадків) і негативна експресія на мутантний білок p53; маркер проліферації Ki-67 може варіювати. Слід зазначити, що в низькодиференційованих РЕ даного типу описані зниження рівня експресії ER та PR. До II типу РЕ (10–20% випадків аденокарцином ендометрія) належать аденокарциноми, які не пов'язані з естрогеновою стимуляцією або гіперплазією ендометрія і мають інший гістологічний тип (серозна і світлоклітинна карциноми). Пухлина виникає в постменопаузі на фоні поліпозу і атрофічного ендометрія через стадію рак in situ. Для пухлини характерні агресивний перебіг з інвазією в міометрій та судини, відсутність (або незначна кількість) у пухлинних клітинах ER. При даному типі аденокарцином (85–90% випадків) визначається велика кількість пухлинних клітин із експресією мутантного білка гена p53 та високі показники проліферативної активності Ki-67 [7, 8, 10–12]. Існують хворі із РЕ, які не підпадають за біологічним властивостями в загальноприйнятті типи I, II, тобто є проміжна група, що підтверджують дослідження F.S. Liu [9]. Вищесказане обґрунтовує доцільність визначення імуногістохімічним методом ER, PR, білка p53 та маркера проліферації Ki-67 у хворих на РЕ для індивідуалізації тактики лікування, зокрема визначення доцільності призначення гормонотерапії та визначення прогнозу з урахуванням гістологічної структури та диференціювання пухлини (Grade).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліджено біопсійний (отримано під час вишкрібання, аспірації, гістоскопії) і операційний матеріал 34 хворих з патологією ендометрія за допомогою методики гематоксилін-

еозин: 7 випадків із простою гіперплазією (ПГЕ) та складною гіперплазією (СГЕ) без ознак атипії (контрольна група); 9 випадків із атиповою гіперплазією (АГЕ) та 18 з раком ендометрія (РЕ) – 27 хворих (основна досліджувана група), Вік хворих становив від 23 до 74 років (середній вік $37 \pm 1,6$ року), які перебували на амбулаторному та стаціонарному лікуванні у відділенні онкогінекології Національного інституту раку МОЗ України у 2009–2010 рр. Додатково з парафінових блоків виготовляли зрізи товщиною 4–5 мкм для імуногістохімічного дослідження, які наносили на спеціальні скельця з адгезивом (полі-Л-лізин). Використана панель первинних моноклональних (мкАТ) і поліклональних антитіл (пкАТ): Anti-Human p53 Ready to use, Estrogen Receptor α (Clone SP1, ready-to-use, Dako), Progesteron receptor β (Clone PgR 636, ready-to-use, Dako), Monoclonal Mouse Anti-Human Ki-67 (Clone MIB-1 ready-to-use, Dako). Для виявлення антигенних детермінант зрізи обробляли в Target Retrieval Solution (Dako) впродовж 30 хв при 96°C . Для візуалізації реакції антиген–антитіло була застосована візуалізаційна система Dual link Envision (Dako). Візуалізаційна система Envision – для двохетапного методу, в якому полімер кон'югований із вторинними антитілами і ферментом. Демаскування антигену проводили згідно з інструкцією (із урахуванням особливостей кожного мкАТ і ПКАТ); час інкубації з первинними антитілами – 30 хв, з вторинними антитілами – 40 хв. Після кожного етапу проводили подвійне промивання тріс-NaCl-буфером. Для візуалізації кінцевого «продукту» реакції використано хромоген AEC+Substrate-Chromogen (ready-to-use, Dako) до 10 хв під контролем мікроскопа. Зрізи дофарбовували гематоксиліном Мейєра з подальшим заключенням у спеціальне середовище Faramount Aqueous Mounting Medium. Результати імуногістохімічного дослідження оцінювали з урахуванням вторинних змін у пухлинах (некрози, крововиливи, запалення), які призводять до помилок, оскільки такі вогнища пошкоджених клітин можуть не створювати імунокон'югати або сприяють їх гіпернакопиченню. Оцінка рецепторного статусу пухлини ER та PR проводилася за такими критеріями: H (гісторахунок) = $\sum P(i) \times i$, де i – інтенсивність фарбування, виражена в балах від 0 до 3; $P(i)$ – процент клітин, зафарбованих з різною інтенсивністю, підрахунок проводився в трьох когортах по 100 пухлинних клітин у різних полях зору; показник H (гісторахунок) від 0 до 10 означав негативний результат імуногістохімічної реакції, від 10 до 100 – слабопозитивний, від 100 до 300 – позитивний. Експресію маркерів Ki-67 та p53 оцінювали в одному полі зору при збільшенні $\times 40$ за відсотком позитивних клітин (антиген в ядрі).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

В основній групі було 27 хворих. Під час морфологічного аналізу 7 випадків із ПГЕ та складною СГЕ було визначено у 5 наявність ER та PR; в одному випадку передувала гормонотерпія гестагенами і був хронічний запальний процес – ендометрит, у другому випадку була рецидивуюча гіперплазія – імунофенотип ER(-) PR (-).

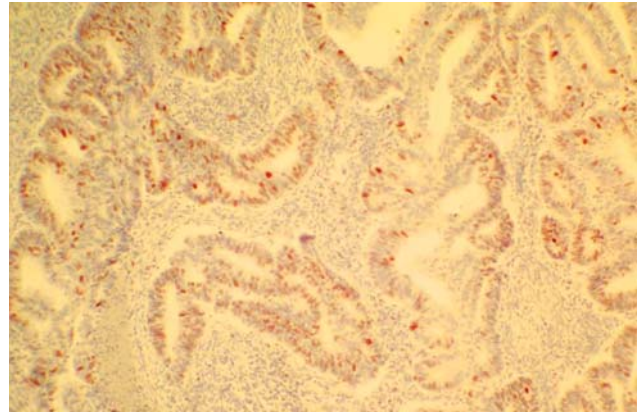
Однакове співвідношення ER та PR виявлено в середній і пізній фазі проліферації ендометрія, що відповідає отриманим результатам Н.М. Пасман [4], і обґрунтовує забір матеріалу для гістологічного, імуногістохімічного та контрольних досліджень під час лікування в цей період. За даними Н.М. Пасман [4], при хронічних ендометритах без будь-якої гіперплазії в ендометрії відзначалося зниження кількості рецепторів ER та PR (5% – у залозах і 15% – у стромі) майже до повної відсутності. У хворих із ПГЕ та СГЕ без атипії ми не вважали за доцільне додаткове визначення p53 та Ki-67, які проводили при АГЕ та РЕ.

У 9 випадках АГЕ та 2 випадках СГЕ без ознак атипії спостерігалось зниження кількості ER аж до повної негативної експресії на фоні підвищення кількості PR (як у залозах, так і в стромі), що вказує на вирішальне значення PR у виникненні патології ендометрія, зокрема ПГЕ, СГЕ, АГЕ. Розподілення рецепторів Ki-67 та p53 у хворих із АГЕ було таким: Ki-67 коливався від 1–2 до 10–17% в 4 випадках (45%), p53 був негативним в усіх випадках. Мутантний протеїн p53 є продуктом гена p53, що належить до родини пухлинних супресорів і часто зазнає мутацій чи делецій, відіграючи провідну роль на різних стадіях канцерогенезу. Ген p53, що локалізується в короткому плечі 17-ї хромосоми (17p13) і кодує фосфопротеїн масою 53 кДа, виконує в клітині функцію індукції багатьох генів, здійснює регуляцію клітинного циклу, контролює апоптоз. У нормальній клітині p53 активується у відповідь на різноманітні пошкодження в клітині, що

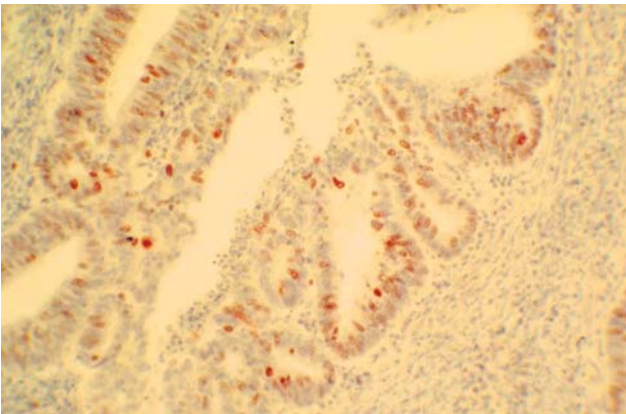
призводить до зупинки проліферації клітин або апоптозу. За наявності пухлин p53 втрачає свої властивості: здатність клітини вступати в апоптоз або зупинитися в певних періодах клітинного циклу у відповідь на пошкодження. Появляється p53 – білок, який зв'язує інші протеїни, значно посилюючи неопластичну трансформацію у клітинах. Окрім того, мутантний протеїн, що виникає як результат мутації одного з алелей гена p53, може зв'язуватися з нормальним протеїном незміненого алеля, інактивуючи його. Це пояснює не тільки несприятливий прогностичний перебіг випадків з позитивною експресією p53, але й пояснює лікарську резистентність РЕ до хіміопрепаратів, що ми спостерігали на власному досвіді. Ступінь злоякісності і диференціювання РЕ визначаються проліферативною активністю пухлинних клітин. Однак класичний підрахунок мітотичної активності не завжди відображує проліферативний потенціал пухлини, оскільки власне мітоз відбувається кілька годин (що може візуалізуватися під час рутинного дослідження), а підготовка до нього триває близько 24 год. Тому вивчення негістонового протеїну Ki-67 (маркера проліферації), який експресується в усіх клітинах, які вийшли із G0-фази, є актуальним і дозволяє визначити «скритий» проліферативний потенціал даної пухлини. Він дозволяє разом із ступенем злоякісності розділити хворих на групи із відносно сприятливим і несприятливим прогнозом. Отже, Ki67 є великим негістоновим нуклеопротеїном, який експресується в усіх фазах клітинного циклу, крім G0.



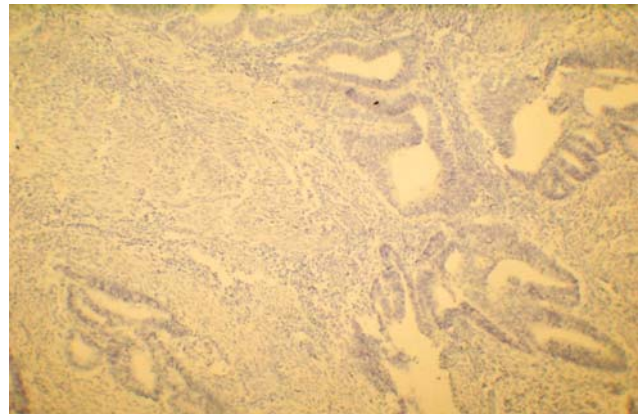
Мал. 1. Рак ендометрія, позитивна експресія з мкАТ до ER (хромоген АЕС + гематоксилін). 36. ×200



Мал. 2. Рак ендометрія, позитивна експресія з мкАТ до PR (хромоген АЕС + гематоксилін). 36. ×200



Мал. 3. Рак ендометрія, позитивна експресія з мкАТ до p53 (хромоген АЕС + гематоксилін). 36. ×350



Мал. 4. Гормонезалежний рак ендометрія, негативна експресія з мкАТ до ER, PR (хромоген АЕС + гематоксилін). 36. ×200

Експресія починається в кінці G1 і сягає максимуму в мітоичну фазу циклу. Тому інтенсивність ядерного фарбування часто варіює.

Пацієнтки із РЕ (18 випадків) за морфологічною структурою були розподілені на такі гістологічні форми: ендометріодна карцинома – 14 випадків та 1 ендометріодна карцинома, яка мала плоскоклітинний компонент, 2 муцинозні аденокарциноми та 1 серозна аденокарцинома. При визначенні рецепторів ER, PR, Ki-67, p53 гормоннезалежними були 4 випадки, які мали імунотип ER(-), PR(-) та високі показники Ki-67 (більше 30%) та p53 (більше 15–20%), що змусило провести оперативне втручання.

Гормонозалежні випадки РЕ та АГЕ 15/27 (56%), які мали високі показники ER, PR, Ki-67 та p53, корелювали з випадками високодиференційованих ендометріодних карцином G1-G2 та раною клінічною стадією (I–II стадія), що співпадає з даними S. Kounelis і С. Zhu [7, 12]. Гормоннезалежні випадки РЕ 4/27 (15%) мали тенденцію корелювати зі ступенем злоякісності grade2-3 і II–III клінічною стадією і мали проліферативний індекс Ki-67 понад 20–30% та p53 – понад 20%, що статистично доказали також інші дослідники [5, 7, 11].

Жінкам з АГЕ та РЕ, які мали слабопозитивну реакцію ER, PR або комбінацію ER(-), PR(+), ER(-), PR(±), була призначена гормонотерапія і проводиться динамічне спостереження, ймовірно, що в цю групу ввійшли хворі РЕ із проміжними біологічними властивостями, які не належать до I або II патогенетичного типу, про що свідчать дослідження F.S. Liu [9].

Відсутність ER та PR, яка виникає в разі рецидивуючих гіперпластичних процесів, у тому числі АГП та РЕ, є наслідком хронічної локальної гіперестрогенії, а також, можливо, гіперпрогестеронемії із формуванням замкненого кола за типом «стимуляція споживання», що в даних випадках обґрунтовує проведення абляції ендометрія, а також радикальне хірургічне втручання. І навпаки, високі показники ER, PR, відсутність p53 та низькі показники Ki-67 – призначати консервативне органозберігаюче лікування – гормонотерапію (мал. 1–4).

ВИСНОВКИ

1. У хворих контрольної групи (проста гіперплазія та складна гіперплазія без клітинної атипії) однакове співвідношення ER та PR в ендометрії відзначалось у середній, пізній фазі проліферації, що обґрунтовує доцільність у цей період забору матеріалу для гістологічного, імуногістохімічного та контрольних морфологічних досліджень.

2. Визначення ER, PR, p53, Ki-67 дозволило розподілити хворих на АГЕ, РЕ на два патогенетичні типи (групи) I – гормонозалежний 15/27 (55%) та II гормоннезалежний 4/27 (15%) та групу хворих із РЕ, які мають проміжне значення між двома патогенетичними типами.

3. Визначення високого рівня ER, PR, відсутність мутантного онкобілка p53 та низьких показників Ki-67 корелювали із сприятливими випадками АГЕ, високодиференційованими РЕ, I клінічною стадією, що дозволяло застосовувати консервативне органозберігаюче лікування – гормонотерапію.

Клинико-морфологическое значение определения иммуногистохимических маркеров при предопухолевых процессах и раке эндометрия Н.Н. Мельник, Л.И. Воробйова, С.В. Неспрядько, С.Ю. Пустоваров

Определение рецепторов ER, PR, p53, Ki-67 с помощью иммуногистохимического метода позволяет индивидуализировать тактику лечения (гормонотерапию) и определить прогноз у пациенток при простой и сложной гиперплазии без признаков атипии, атипической гиперплазии и раке эндометрия.

Ключевые слова: иммуногистохимический метод, атипическая гиперплазия эндометрия, рак эндометрия.

Clinicopathologic value of determination of the immunohistochemistry markers in pretumor processes and endometrial cancer. M.M. Melnyk, L.I. Vorobjova, S.V. Nesprydko, S.Y. Pustovarov

Definition of the receptors ER, PR, p53, Ki-67 with the help of immunohistochemistry method enables to personalise the tactics of treatment (hormotherapy) and defines the prognosis among patients with simple and complex hyperplasia endometrium without any signs of atypia, atypical hyperplasia endometrium and endometrial cancer.

Key words: immunohistochemistry method, atypical hyperplasia endometrium, endometrial cancer.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бохман Я.В. Руководство по гинекологии. – СПб.: «ООО Издательство Фолиант», 2002. – 542 с.
2. Заридзе Д.Г. Канцерогенез. – М.: Медицина, 2004 – 576с.
3. Мельник Н.Н. Молекулярно-генетические маркеры рака эндометрия // Здоровье женщины. – 2005. – №2. – С.139–142
4. Пасман Н.М., Жукова В.А., Ершова А.В. и др. Органосохраняющая терапия сочетанной гиперпластической патологии эндо- и миометрия на основании иммуногистохимического анализа рецепторов стероидных гормонов // Русский медицинский журнал. – 2009. – Т.17, №23. – С.1574
5. Dahmoun M., Boman K., Cajander S., Вдкstrum T. Intratumoral effects of medroxy-progesterone on proliferation, apoptosis, and sex steroid receptors in endometrioid endometrial adenocarcinoma // Gynecol Oncol. – 2004. – Vol. 92, №1. – P.116-126.
6. Ferrandina G., Ranelletti FO., Gallotta V. et al. Expression of cyclooxygenase-2 (COX-2), receptors for estrogen (ER), and progesterone (PR), p53, ki67, and neu protein in endometrial cancer // Gynecol. Oncol. – 2005. – Vol.98, №3. – P.383-389.
7. Kounelis S., Kapranos N., Kouri E. et al. Immunohistochemical profile of endometrial adenocarcinoma: a study of 61 cases and review of the literature // Mod. Pathol. – 2000. – Vol.13, №4. – P.379-388.
8. Lax S.F, Pizer E.S, Ronnett B.M, Kurman R.J. Comparison of estrogen and progesterone receptor, Ki-67, and p53 immunoreactivity in uterine endometrioid carcinoma and endometrioid carcinoma with squamous, mucinous, secretory, and ciliated cell differentiation // Hum. Pathol. – 1998 – Vol. 29, №9. – P.924-931.
9. Liu FS. Molecular carcinogenesis of endometrial cancer // Taiwan J. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 46, №1. – P.26-32.
10. Mynstedt K., Grant P., Woenckhaus J. et al. Cancer of the endometrium: current aspects of diagnostics and treatment // World. J. Surg. Oncol. – 2004. – Vol.21. - P.2-24.
11. Suthipintawong C., Wejaranayang C., Vipupinyo C. Prognostic significance of ER, PR, Ki67, c-erbB-2, and p53 in endometrial carcinoma // J. Med. Assoc. Thai. – 2008. – Vol.91, №12. – P.1779-1784.
12. Zhu C., Luo J., Shi H., Xie X., Ding Z. Expression of tubulin, p53, ki67, receptors for estrogen, and progesterone in endometrial cancer // Eur. J. Gynaecol. Oncol. -2009. – Vol.30, №5. – P.514-517.

Распространенность высокоонкогенной группы HPV среди пациенток, обратившихся в женскую консультацию

С.Л. Неймарк, С.Н. Бакшеев, Е.И. Мулькина

После распада Советского Союза и падения «железного занавеса», который защищал нас от западного стиля жизни, «цунами» сексуальной революции на протяжении последних двадцати лет смело всякие моральные устои на огромной территории некогда закрытого общества. Применительно к социуму этот процесс выражается формулой «все разрешено». Даже в безбожном СССР, хоть и формально, браку и семье отводилось почетное место «ячейки общества». Постепенно эта категория была подменена фальшивкой «гражданского брака», а то и вовсе свободными сексуальными отношениями по обоюдному согласию и в любой форме. С точки зрения медицины, наиболее точно и иронично этот процесс охарактеризовал американский писатель Патрик Джейк О Рурк: «Сексуальная революция завершилась полной победой вирусов».

Нынешние статистические последствия этого процесса в Украине и Европе печальны. Каждый день в Украине от рака шейки матки, вызванного папиломавирусной инфекцией (HPV-инфекцией), умирают 6 женщин.

Проблема HPV-инфекции становится понятна тогда, когда известны масштабы ее распространенности среди населения страны или региона. В связи с этим важнейшей задачей пятилетнего скринингового исследования является ответ на вопрос, как часто встречается высокоонкогенная группа, потенциально способная вызвать рак, среди пациенток, обращающихся за медицинской помощью в женскую консультацию в г. Киеве.

Зарубежные литературные данные зачастую свидетельствуют о тотальном инфицировании населения папилломавирусами, не выделяя высокоонкогенную группу, которая особо актуальна по развитию рака шейки матки. Разрозненные данные встречаются по некоторым европейским странам и СНГ. Так, встречаемость у 39,1% по групповому праймеру HPV (16,18,31,33,45) из 112 обратившихся на прием пациенток дает Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАН г. Москва [1].

И. Дигол в диссертации на соискание степени доктора мед. наук приводит подобные данные по Молдове (2005 г.), однако процент встречаемости HPV приводится для двух групп. В первой группе среди пациенток, инфицированных трихомонадами, хламидиями, HSV и нейсерией, HPV был обнаружен у 86,4%. Вторая группа, у которых ИПППП не были обнаружены, была инфицирована HPV в 65,8%, а общая распространенность в фертильной группы – 77,5%. Во всех трех группах процент обнаружения вирусов оказался весьма высоким. При этом обследованию было подвергнуто 355 женщин различных возрастных групп [2].

В 1996 г. в Италии обследованы 170 беременных по праймеру HPV(6,11,16,18,31,33,52). Инфицированными

оказались 31,2%, а дети, родившиеся от них, были инфицированы в 21,7% случаев [4].

На примере обследования клинически здоровой популяции женщин С-Петербурга обнаружено носительство HPV в 29% [3].

В Чехии скрининг, проводившийся в 1999 г., по 22 типам папилломавирусов дал 44% в популяции.

Зачастую вирусносительство по HPV в разных странах колеблется от 5 до 85%. Такая разница в данных характеризует разрозненность и хаотичность в выборе контингента обследуемых или отражает данные для отдельных типов вирусов, групповых праймеров или смешанных групп из высоко- и низкоонкогенных типов.

В 2008 г. на базе программы «Астра» 205 врачами было проведено крупномасштабное обследование 5896 женщин в 26 городах России. И хотя метод ПЦР был применен только в 81% случаев, это позволило оценить масштабы распространенности HPV-инфекции в РФ.

Проведенные нами в течение пяти лет скрининговые исследования 1142 пациенток позволяют оценить масштабы распространенности HPV-инфекции в популяции г. Киева. Параллельно исследованию на наличие HPV пациентки подвергались кольпоскопическому, цитологическому, а также ПЦР, культуральному и цитоморфологическому исследованию на другие группы инфекций.

Встречаемость высокоонкогенной группы вирусов 16, 18, 31, 35, 39, 33, 45, 52, 56, 58, 66, 59 у пациенток фертильного возраста, обратившихся в женскую консультацию как с жалобами, так и для профосмотра, составила 51,75%! Примерно у 10% из них была или возникнет впоследствии CIN той или иной степени. Согласно нашим клиническим наблюдениям, временной промежуток от инфицирования женщины HPV до кольпоскопически видимой дисплазии составляет минимум 8 мес (табл. 1).

Исследование проводилось на базе женской консультации поликлиники № 3 Святошинского р-на г. Киева без выделения нозологических, социальных или других групп. Из исследования исключены беременные, а также пациентки, годами не посещающие гинеколога и, соответственно, не проходившие никакие обследования. Лабораторная диагностика проводилась на базе Городского центра клинической и лабораторной диагностики Александровской больницы.

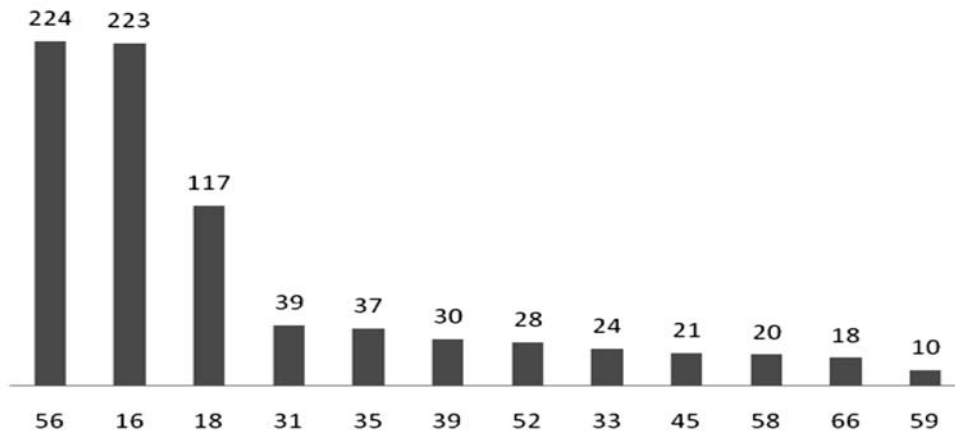
Несмотря на то что проведенные в других странах исследования несколько отличаются по исходному подбору групп вирусов или контингентов обследуемых, наш показатель обнаружения – 51,75% вполне сопоставим с российскими, молдавскими и чешскими данными. Это и не удивительно, учитывая географическую близость стран.

Другой частью этой работы было выявление региональных особенностей распространения различных типов вируса в киевской популяции (рисунок).

Таблица 1

Встречаемость высокоонкогенной группы вирусов

Общее количество обследуемых	Обнаружена высокоонкогенная группа, n	% обнаружения
1142	591	51,75%



Распространенность различных типов HPV

Таблица 2

Превалирование типов вирусов из высокоонкогенной группы в стране или регионе

Страна или регион	Год	Превалирование типов вирусов из высокоонкогенной группы в стране или регионе
Аляска	2000	HPV 16,31,33
Британия	2000	HPV 16
Гренландия	2000	HPV 16,31
Дания	2000	HPV 16
Западная Африка	2002	HPV 45,16
Китай	1997	HPV 52,58,16
Латинская Америка	2002	HPV39,59,45
Россия	2008	HPV16,18
США	2005	HPV16,18
Украина (Киев)	2008	HPV 56,16,18
Филиппины	1999	HPV45,16,18
Чехия	1999	HPV 16

Примечание: *В таблице использованы данные: Аполихина, 2002; Huang et al, 1997; Sebbelov et al, 2000; Прилепская, Костава, 2008; Александрова, Лыцев и др., 2000; Роговская, Ежова, Прилепская, Кондриков, 2004.

Таблица 3

Процент встречаемости HPV среди обратившихся в ж/к (по мере убывания)

Типы вирусов из высокоонкогенной группы	Процент встречаемости HPV среди обратившихся в ж/к (по мере убывания)
HPV56	19,6%
HPV16	19,5%
HPV18	10,2%
HPV31	3,4%
HPV35	3,2%
HPV39	2,6%
HPV52	2,4%
HPV 33	2,1%
HPV45	1,8%
HPV58	1,7%
HPV66	1,5%
HPV59	0,9%

Таблица 4

Наиболее часто встречаемые комбинации HPV из высокоонкогенной группы

16,56	16,18	18,56	16,18,56	18,35	35,56	16,33	18,31	31,56
48 случаев	42 случаев	27 случаев	18 случаев	15 случаев	11 случаев	8 случаев	7 случаев	5 случаев

Публикуемые материалы по частоте встречаемости отдельных типов HPV в других странах и регионах скудные и в основном касаются контингента пациенток, у которых обнаружен рак. В табл. 2 приведены данные превалирования типов HPV среди женского населения г. Киева и не включают заболевших раком.

В приведенных странах наблюдаются отличия по встречаемости разных типов HPV или их групп (см. табл. 2). Однако при анализе этих данных не всегда указывался контингент, по которому приведены данные. В некоторых странах эти данные приведены для контингента заболевших цервикальным раком, а наше исследование отражает распространенность у контингента, обратившегося в женскую консультацию.

Сравнив данные г. Киева с зарубежными, получен неожиданный результат. В популяции региона г. Киев самыми распространенными типами HPV были 56 и 16, а 18 встречался в 2 раза реже. Такая комбинация не наблюдалась в других странах и регионах.

Таблица 5

Встречаемость одного, двух, трех, четырех типов HPV в одном организме

1 тип, n (%)	2 типа, n (%)	3 типа, n (%)	4 типа, n (%)
414 (70,05)	143 (24,19)	31 (5,24)	3 (0,5)

Исследование позволило получить процентный срез среди обратившихся в женскую консультацию по наиболее встречаемым типам HPV для региона г. Киев (табл. 3).

Также, проанализировав данные, нами получены наиболее часто встречаемые комбинации HPV из высокоонкогенной группы у отдельно взятых пациенток (табл. 4).

Любая выше приведенная комбинация (см. табл. 4) потенциально более опасна для пациентки, если она включает и 16, и 18 типы или их комбинации с другими типами из высокоонкогенной группы. В двух случаях

Носительство разных вирусов у обследуемых

Тип вируса	Общее количество обследованных	Количество первичных инфицированных	% первичных инфицированных
HSV 1.2	502	94	18,72
CMV	498	72	14,45
EBV	387	85	21,9
HHV 6	223	30	13,45

мононосительство 56-го типа клинически выразилось Н SIL

Проанализирована встречаемость одного, двух, трех и четырех типов HPV в одном организме. Пять и более типов в одном организме обнаружить не удалось (табл. 5).

В 70% случаев у пациенток обнаруживали один тип HPV из высокоонкогенной группы, в трети случаев – два вируса. Количество выявленных типов HPV в одном организме так же усугубляет степень CIN [5].

Также впечатляет процент носительства вирусов герпес-группы на слизистой оболочке шейки матки у контингента обследованных, что в основном отражает последствия распространенности орального секса среди населения (табл. 6). Такое носительство отнюдь не безобидно, так как влияет на состояние местного иммунитета и на реализацию HPV в CIN, а затем в преинвазивный рак и рак. Бесспорным является так же то, что не бывает дисплазии без инфицирования HPV и не бывает цервикального рака без предшествующей дисплазии.

ВЫВОДЫ

1. Выявление особенностей распространения HPV в регионе важно для оптимизации диагностики, вакцинации, профилактики этой инфекции.
2. Инфицированность женского населения г. Киева, обращающегося за амбулаторной гинекологической помощью, высокоонкогенной группой HPV (16,18,31,35,39,33,45,52,56,58,66,59) составляет 51,75%
3. Наиболее встречаемыми типами HPV из высокоонкогенной группы в регионе Киева являются HPV 56 и HPV 16.

4. Встречаемость HPV 56 – 19,6%, HPV 16 – 19,5%, а HPV 18 – 10,2%. HPV18 встречается в 2 раза реже, но более часто рецидивирует и чаще клинически выражается в виде дисплазии.

5. Особенно часто встречаемые комбинации у обследованных пациенток: HPV16,56 – 48 случаев, HPV16,18 – 42 случая, HPV18,56 – 27 случаев.

6. Три и четыре типа вируса встречались соответственно в 5% и 0,5% и практически каждый раз сочетались с CIN2 или CIN3 [5].

7. Наиболее неблагоприятным по развитию CIN является сочетание HPV16,18 и хронического трихомониаза.

8. Наличие персистирующей герпесвирусной инфекции на слизистой оболочке половых органов как результат распространения орально-генитальных контактов приводит к развитию местного иммунодефицита и способствует канцерогенезу.

ЛИТЕРАТУРА

1. Роговская С.И., Ежова Л.С., Прилепская В.Н., Кондриков Н.И.. Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН. – М., 2004.
2. Дигол И. Факторы риска инфицирования шейки матки онкогенными типами вируса папилломы человека: Дисс. ... д-ра мед. наук. – Кишинев, 2005.
3. Александрова Ю.Н., Лыщев А.А. и др. Папилломавирусная инфекция у здоровых женщин // Вопросы онкологии. – 2000. – Т. 46, № 2.
4. Alberico S., Pizano R., Comar M., et al. Maternal – fetal transmission of HPV, 1996.
5. Евстигнеева Н.П. Молекулярное генотипирование вируса папилломы человека в уральском регионе.
6. Хансон К.П., Имянитов Е.Н. Современные представления о канцерогенезе рака шейки матки. НИИ онкологии им. проф. Н.Н. Петрова МЗ РФ. – СПб., 2002.

Кольпоскопічні зміни в жінок, інфікованих папіломавірусом людини, під час вагітності та після пологів

В.В. Подольський, А.В. Дербак

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

Вивчено особливості кольпоскопічних змін у 100 жінок, інфікованих папіломавірусом людини (ВПЛ): 12 були інфіковані низькоонкогенними типами та 88 – високоонкогенним типом ВПЛ.

Зміни на шийці матки під час кольпоскопічного дослідження жінок, які отримували лікування до вагітності, були менш виражені і в більшості випадків регресували після народження дитини. Це свідчить про необхідність обов'язкового обстеження жінок, які планують вагітність, та проведення їм відповідної передгравідарної підготовки.

Ключові слова: вірус папіломи людини, передгравідарна підготовка.

Сучасний розвиток медицини дозволяє стверджувати, що стан репродуктивного здоров'я жінок є найважливішою характеристикою розвитку населення, від якого залежить не лише рівень народжуваності, а й життєздатності майбутніх поколінь [1–9].

У сучасних умовах одночасно з досягненням певних успіхів у вивченні етіології і патогенезу захворювань репродуктивної системи зростає число факторів ризику, які впливають на стан репродуктивного здоров'я [10].

Репродуктивний процес може бути зруйновано такими факторами навколишнього середовища, як інфекційні, хімічні, фізичні, стрес, шкідливі звички, соціально-економічний вплив. Під дією негативних факторів відбувається зростання специфічних порушень, патологічних змін системи репродукції, ускладнень вагітності та пологів, з'являються нові форми екологічних хвороб. Тому ця проблема дуже актуальна [11].

Надзвичайно негативний вплив на репродуктивне здоров'я має папіломавірусна інфекція (ПВІ), яка протягом останніх років набуває все більшої поширеності, особливо у жінок репродуктивного періоду. Причому відомо, що ПВІ може регресувати в будь-якій стадії розвитку, особливо в моло-

дому віці. Тому тактика ведення жінок з ПВІ стає все більш щадячою та спостережливою [12].

Персистуючи в покривному епітелії практично всіх локалізацій, папіломавіруси визивають дуже широкий спектр клінічних проявів, часто неспецифічних, що являє серйозну проблему для систематизації та класифікації різних форм ПВІ. У світовій практиці прийнято розрізняти латентну, субклінічну і клінічну форми папіломавірусасоційованих уражень. При цьому, за даними літератури, специфічні клінічні прояви ПВІ (кондиломи) проявляються тільки у 18% хворих, тоді як у більшості випадків спостерігаються латентна та субклінічна форми [13].

До клінічних проявів папіломавірусного інфікування також належать цервікальна інтраепітеліальна неоплазія різних ступенів вираженості. Але ці прояви, як і латентна та субклінічна, без кольпоскопічного дослідження в більшості випадків виявити практично неможливо.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У нашому дослідженні вивчалися особливості кольпоскопічних змін у 100 жінок, інфікованих папіломавірусом людини (ПВЛ): 12 були інфіковані низькоонкогенними типами ВПЛ і 88 – високоонкогенним типом. Кольпоскопічне дослідження проводилось усім вагітним, інфікованим ВПЛ, у I та II триместрі вагітності і пізній післяпологовий період. Обов'язково проводилась проста та розширена кольпоскопія з використанням 3% розчину оцтової кислоти та проби Шиллера.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час обстеження 100 вагітних, інфікованих ПВЛ, були виявлені такі форми ПВІ (табл. 1).

У післяпологовий період протягом року виявлено значне зменшення клінічних проявів папіломавірусного інфікуван-

Таблиця 1

Форми папіломавірусного інфікування та частота виникнення у вагітних

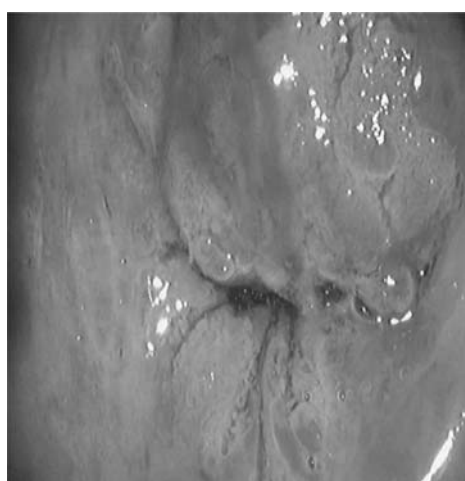
Форми ПВІ	Число жінок, інфікованих ПВЛ	Клінічні прояви ПВІ	Абс. число, (%)
Клінічна форма	40	Гострокінцеві кондиломи шкіри та слизових оболонок	30 (75)
		ЦІН шийки матки легкого ступеня тяжкості	6 (15)
		ЦІН шийки матки середнього ступеня тяжкості	3 (7,5)
		ЦІН шийки матки тяжкого ступеня	1 (2,5)
Субклінічна форма	25	Плоскі кондиломи шийки матки	20 (80)
		Кондиломатозний цервіцит (вагініт)	5 (20)
Латентна форма (відсутність морфологічних та гістологічних змін. Виявлення ДНК ВПЛ)	35	Виявлення ВПЛ методом ПЛР	35 (35)

Частота виявлення клінічних форм папіломавірусу людини протягом року після пологів

Форми ПВІ	Число жінок, інфікованих ПVL	Клінічні прояви ПВІ протягом року після пологів у жінок, інфікованих ПVL	Абс. число, (%)
Клінічна форма	40	Гострокінцеві кондиломи шкіри та слизових оболонок	5 (12,5)
		ЦІН шийки матки легкого ступеня тяжкості	2 (5)
		ЦІН шийки матки середнього ступеня тяжкості	2 (5)
		ЦІН шийки матки важкого ступеня	1 (2,5)
Субклінічна форма	25	Плоскі кондиломи шийки матки	15 (60)
		Кондиломатозний цервіцит(вагініт)	5 (20)
Латентна форма	35	Виявлення ПVL методом ПЛР	5 (14,2)



Мал. 1. Кольпофото. Гострокінцеві кондиломи вульви



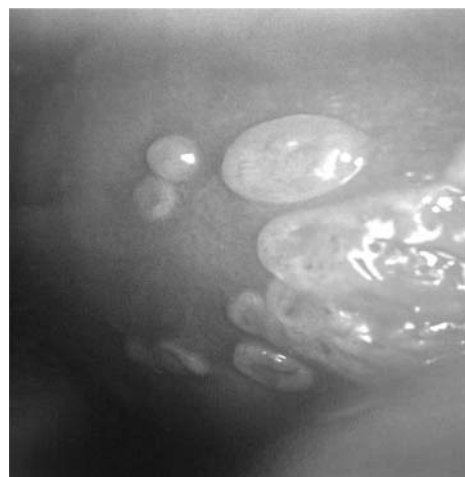
Мал. 2. Кольпофото. Ectopia gravidarum

ня, але необхідно зазначити, що більша частина жінок отримала відповідне лікування залежно від проявів цієї інфекції (табл. 2).

Отже, протягом року після пологів виявлено клінічних проявів ПВІ у формі вестибулярного папіломатозу в 5 (12,5%) випадках проти 30 (75%) під час вагітності. Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (ЦІН) легкого ступеня виявлена у 2 (5%) випадках проти 6 (15%) під час вагітності, ЦІН середнього ступеня тяжкості – у 2 випадках (5%) у післяпологовий період проти 3 (7,5%) під час вагітності ЦІН важкого ступеня виявлена в 1 (2,5%) випадку як до, так і після пологів. Плоска кондилома шийки матки була виявлена в 15 (60%) випадках проти 20 (80%). Кондиломатозний цервіцит був у 5 жінок (20%) як до, так і після пологів. У нашому дослідженні визначалося значне зниження латентних форм ПВІ у післяпологовий період, тобто 5 (14,2%) проти 35 (35%) під час вагітності.

Кольпоскопічне дослідження мало різноманітні прояви ПВІ. Більш інтенсивні зміни на шийці матки були виявлені в жінок, інфікованих високоонкогенним ПVL порівняно з жінками, інфікованими низькоонкогенним ПVL.

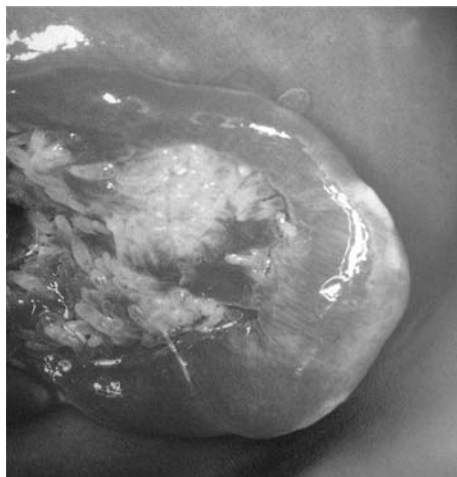
Так, під час обстеження в I триместрі вагітності в разі інфікування ПVL низькоонкогенного типу була виявлена ectopia gravidarum у 7 (58,3%) пацієнток, поліповидна форма децидуозу – у 2 (16,6%), пухлиноподібна форма децидуозу – у 3 (25%). Необхідно відзначити, що в 4 (33,3%) випадках також спостерігалися гострокінцеві кондиломи вульви (мал. 1).



Мал. 3. Кольпофото. Пухлиноподібна форма децидуозу

Ectopia gravidarum являє собою зміщення одношарового циліндричного епітелію з цервікального каналу на екзоцервікс і є варіантом норми для більшості вагітних з нормальним перебігом вагітності (мал. 2).

Пухлиноподібна форма характеризувалася наявністю одиночних або багаточисельних підвищень у формі шароподібних папул та папілом світло-рожевого або жовтого кольору з великою кількістю розгалужених судин (мал. 3).



Мал. 4. Кольпото. Поліпоподібна форма децидуозу

Поліпоподібна форма децидуозу частіше походить із цервікального каналу. Іноді утворення можна прийняти за пухлину або кондилому. Децидуальна тканина має аморфну будову без специфічних ознак екзофітних кондилом – відсутність сосочкової поверхні з наявністю судинної петлі в кожному сосочку, з вираженою реакцією на 3% оцтову кислоту (мал. 4).

У II триместрі вагітності під час дослідження жінок, інфікованих низькоонкогенним ПВЛ, виявлялись більш виражені зміни на шийці матки, ніж у I триместрі, які були пов'язані з вираженим повнокрів'ям судин шийки матки, ціанозом та ін.

Під час кольпоскопічного дослідження у I триместрі вагітності у жінок, інфікованих високоонкогенним ПВЛ, виявлено: ectopia gravidarum – у 25 (28,4%), ціанотичний оригінальний сквамозний епітелій – у 10 (11,3%), у 25 (28,4%) виявлявся ціанотичний мікропапілярний епітелій з характерною йод-негативністю у вигляді «манної крупи», у 20 (22,7%) – мікропапілярний оцтово-білий епітелій поза зоною трансформації; гострокінцеві кондиломи вульви виявлено у 8 (9,01%), вагіни – у 12 (13,6%), що вимагало відповідного лікування.

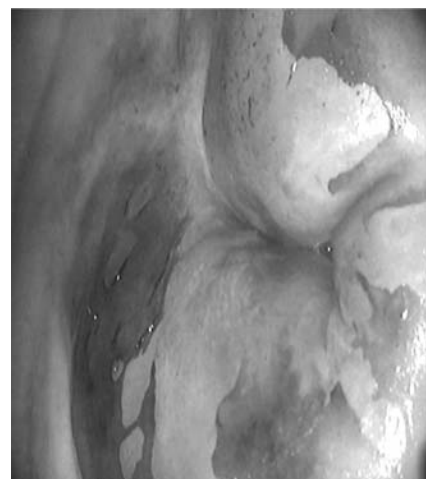
У II триместрі вагітності у жінок, інфікованих високоонкогенними типами ПВЛ, під час кольпоскопічного дослідження виявлялися ті ж самі зміни на шийці матки, але вони були ще більш виражені. З боку кондиломатозних розростань прогресування не виявлено, оскільки жінки отримали ефективне лікування в I триместрі.

Переоцінка клінічних та кольпоскопічних даних у жінок, інфікованих ПВЛ, проводилася через 6–8 тиж після пологів. У післяпологовий період виявлено значне покращання клінічних даних, пов'язане із зменшенням загальної кількості виявлених до вагітності клінічних форм ПВІ та елімінацією з організму ВПЛ у 30 (30%) жінок. Причому деяке покращання кольпоскопічних змін ПВІ мали жінки, в яких була відповідна передгравідарна підготовка.

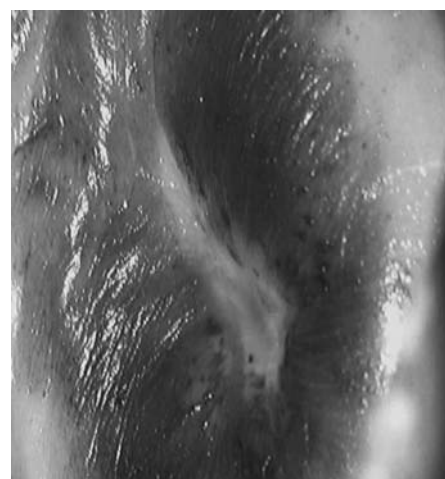
Так, під час кольпоскопічного дослідження жінок, інфікованих низькоонкогенним ПВЛ, у післяпологовий період виявлено: у 6 (50%) – наявність оригінального сквамозного епітелію, у 4 (33%) – ектопії циліндричного епітелію та у 2 (16,6%) – оцтово-білого плоского епітелію поза зоною трансформації (мал. 5а, 5б). Наявність оцтово-білого плоского епітелію поза зоною трансформації у 2 (16,6%) жінок стала причиною лікувально-діагностичної ексцизії шийки матки (мал. 5в) при гістологічному дослідженні якої в одному випадку був виявлений папіло-



Мал. 5а. Кольпото. З використанням 5% розчину оцтової кислоти



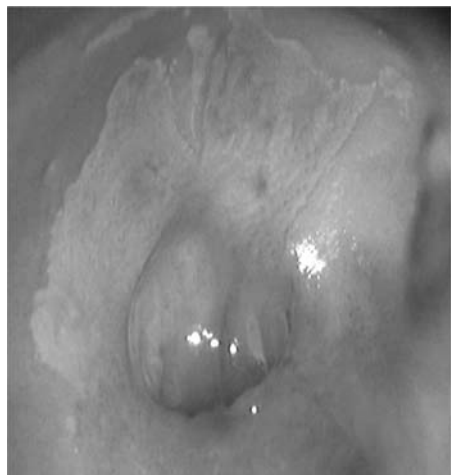
Мал. 5б. Кольпото. Йод-негативний епітелій



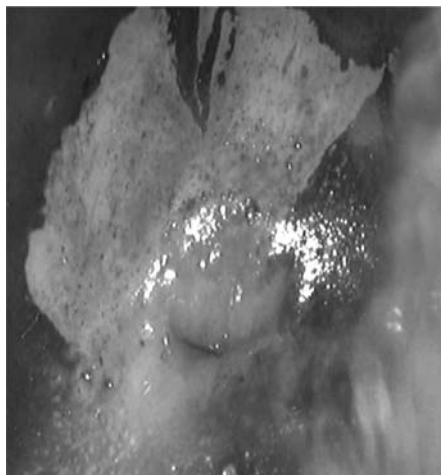
Мал. 5в. Кольпото. Стан після ексцизії шийки матки з приводу плоскої кондиломи

матоз та акантоз, а в другому – папіломатоз та лейкоплакія шийки матки.

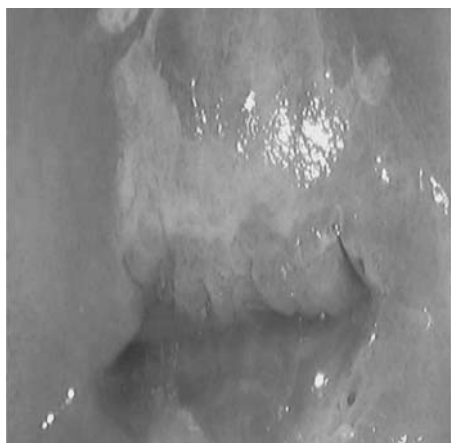
У разі інфікування високоонкогенними типами ПВЛ у післяпологовий період під час кольпоскопічного дослідження виявлено: у 30 (30%) – наявність оригіна-



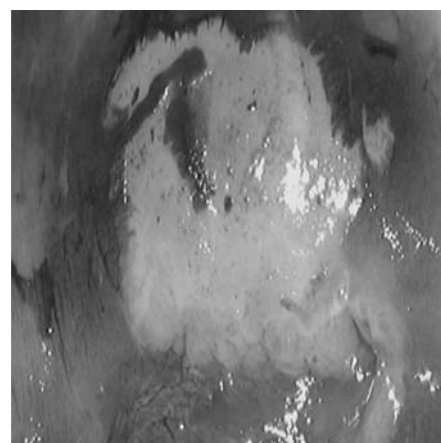
Мал. 6а. Кольпофото. Плоска кондилома шийки матки з використанням 5% розчину оцтової кислоти в I триместрі вагітності



Мал. 6б. Кольпофото. Плоска кондилома шийки матки з використанням розчину Люголя в I триместрі вагітності



Мал. 6в. Кольпофото. Плоска кондилома шийки матки з використанням 5% розчину оцтової кислоти тієї ж жінки через 6 тиж після пологів



Мал. 6г. Кольпофото. Плоска кондилома шийки матки з використанням розчину Люголя у тієї ж жінки через 6 тиж після пологів

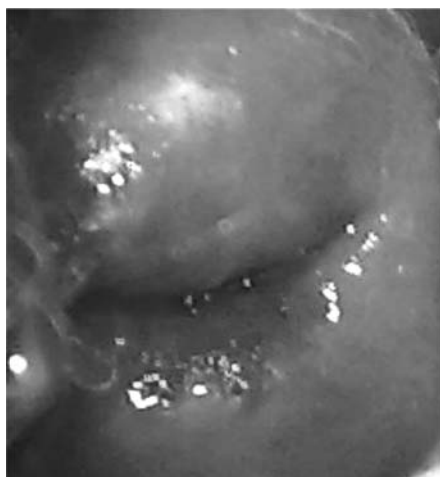
льного сквамозного епітелію, у 25 (28,4%) – ектопію циліндричного епітелію, у 12 (13,6%) – мікропапілярний та плоский оцтово-білий епітелій поза зоною трансформації (мал. 6а, 6б, 6в, 6г), оцтово-білий епітелій на зоні трансформації виявлено в 10 (11,3%); гострокінцеві кондиломи вульви – у 1 (1,13%), вагіни – у 4 (4,5%) значно менших розмірів (мал. 8–10) та *susp. Ca colli uteri* – у 2 (6,45%) жінок (мал. 11). Кондиломатозний цервіцит, який був виявлений у 5 (20%) жінок у післяпологовий період, був представлений у вигляді йоднегативної мозаїки, петлі, як кондиломатозний «тигровий» та кондиломатозний ретикулярний кольпіт (мал. 12 та 12 а). Ці прояви можливо виявити тільки при використанні 5% розчину Люголя.

Кольпофото 11 – *Susp. Ca colli uteri* при вагітності характеризується тяжкими змінами на шийці матки. У I триместрі була проведена ексцизія шийки матки. У післяпологовий період стан після ексцизії шийки матки представлений на мал. 11а та 11б. На кольпофото 11б з використанням 3% розчину Люголя виявлено незначний рецидив папіломавірусного ураження шийки матки, що стало показанням до повторної ексцизії шийки матки через 12 тиж після пологів. Цей приклад підтверджує можливість виношування вагітності та народження природнім шляхом за

відсутності інших ускладнень вагітності у жінок, інфікованих ПВЛ, проявом чого є *Ca in situ* після проведеної лікувально-діагностичної конізації шийки матки в I триместрі вагітності, що є в рекомендаціях багатьох зарубіжних дослідників [14].

При порівнянні кольпофото 6а, 6б та 6в, 6г у жінки, інфікованої ПВЛ, у I триместрі вагітності та в післяпологовий період видно, що зміни на шийці матки значною мірою регресували. Така картина спостерігалася нами в більшості випадків ПВІ жінок, які мали нормальний цитологічний мазок. Лікування на допологовому етапі проводилося тільки супутньої інфекції. Важливою передумовою самовільного регресу папіломавірусних змін шийки матки в післяпологовий період є раціональне ведення пологів та відновлення цілісності пологових шляхів. Дана пацієнтка мала розриви шийки матки I ступеня, які були відновлені. У випадку не відновлених розривів папіломавірусні зміни на шийці матки значно прогресують у післяпологовий період (мал. 7а, 7б, 7в, 7г). Дана пацієнтка була інфікована високоонкогенним ПВЛ.

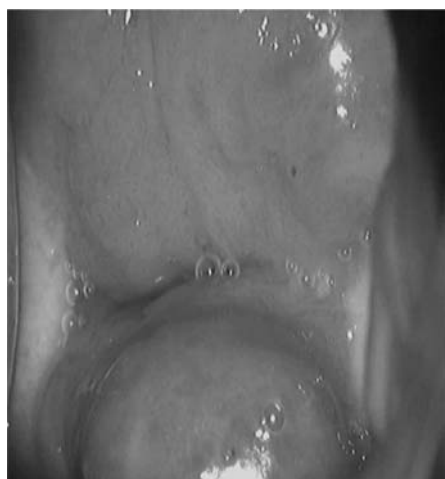
Кольпоскопічні зміни на шийці матки за наявності клінічних форм папіломавірусного інфікування (наведено на кольпофото 8–12).



Мал. 7а. Кольпофото. У I триместрі вагітності



Мал. 7б. Кольпофото. Йод-негативний епітелій



Мал. 7в. Кольпофото тієї ж жінки в післяпологовий період



Мал. 7г. Кольпофото. Йод-негативний епітелій

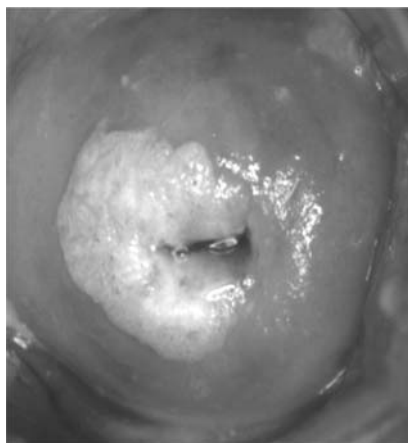
ВИСНОВКИ

У I триместрі вагітності необхідне обов'язкове кольпоскопічне та цитологічне дослідження, що дозволяє виявити велику кількість скритих форм ПВІ та вибрати необхідну тактику для правильного ведення даного контингенту жінок. У разі інфікування високоонкогенними типами ПВЛ кольпоскопічне дослідження необхідно проводити в кожному триместрі вагітності з обов'язковим цитологічним дослідженням, за не-

обхідності – проведення прицільної біопсії, бактеріоскопії та бактеріології.

Необхідно рекомендувати під час кольпоскопічного дослідження широке використання проби Шиллера, за допомогою якої виявляється багато скритих форм ПВІ на шийці матки, які невидимі неозброєним оком та при звичайному кольпоскопічному дослідженні;

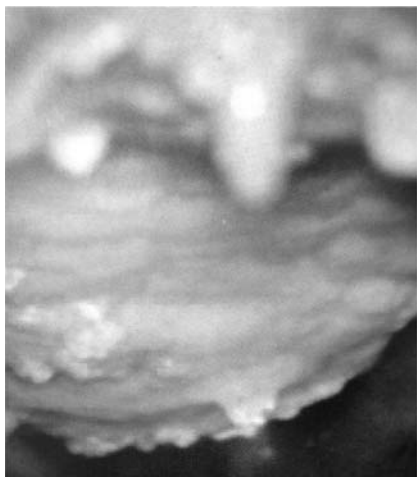
Унаслідок фізіологічних змін під час вагітності кольпо-



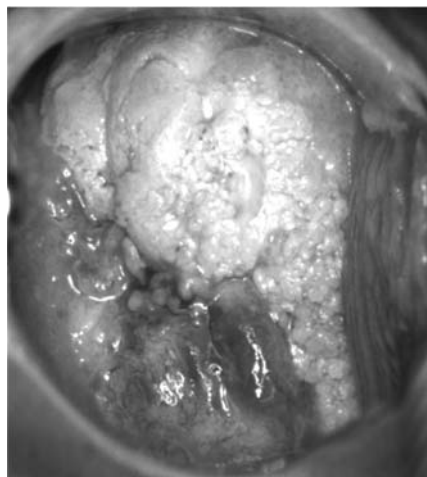
Мал. 8. Кольпофото. Папілома шийки матки



Мал. 9. Кольпофото. Вестибулярний папіломатоз



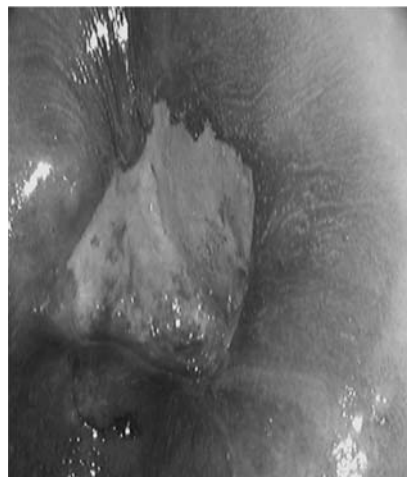
Мал. 10. Кольпофото. Вестибулярний папіломатоз вагіни



Мал. 11. Кольпофото. Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія тяжкого ступеня в I триместрі вагітності



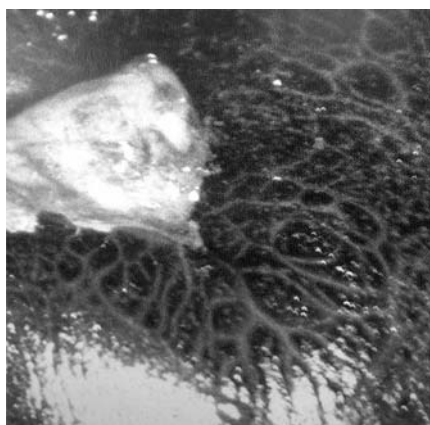
Мал. 11а. Кольпофото. Стан після ексцизії шийки матки після пологів з приводу CINIII



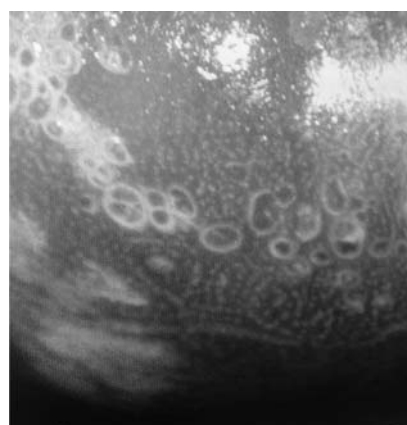
Мал. 11б. Кольпофото. З використанням 3% розчину Люголя

скопічне дослідження має ряд особливостей, знання яких є необхідним для правильного диференціювання нормальних змін на шийці матки від змін, зумовлених ПВІ. У разі ПВІ, особливо високоонкогенними типами ВПЛ, спостерігаються різноманітні атипові кольпоскопічні зміни на шийці матки, які були більш виражені в жінок, що не пройшли відповідну передгравідарну підготовку та мали про-

гресування цих змін у післяпологовий період. Зміни на шийці матки під час кольпоскопічного дослідження жінок, які отримували лікування до вагітності, були менш виражені і в більшості випадків регресували після народження дитини, що свідчить про обов'язкове обстеження жінок, які планують вагітність, та проведення їм відповідної передгравідарної підготовки.



Мал. 12. Кольпофото. «Зворотня» мозаїка в післяпологовий період



Мал. 12а. Кольпофото. Петльовий кондиломатозний цервіцит у післяпологовий період

Кольпоскопические изменения у женщин, инфицированных папилломавирусом человека, во время беременности и после родов
В.В. Подольский, В.А. Дербак

Изучены особенности кольпоскопических изменений у 100 женщин, инфицированных папилломавирусом человека (ВПЧ): 12 были инфицированы низкоонкогенными типами и 88 – высокоонкогенным типом ВПЧ.

Изменения на шейке матки при кольпоскопическом исследовании женщин, которые получали лечение до беременности, были менее выраженными и в большинстве случаев регрессировали после рождения ребенка. Это свидетельствует о необходимости обязательного обследования женщины, которые планируют беременность, и проведения им соответствующей предгравидарной подготовки.

Ключевые слова: вирус папилломы человека, предгравидарная подготовка.

Colposcopic changes in women infected with human papilloma virus during pregnancy and after partus

V.V. Podolsky, V.A. Derbak

In our study colposcopic changes were studied in 100 women infected with human papillomavirus. Among women infected with human papillomavirus 12 women were infected with low onkogene types of human papillomavirus types and 88 women who were infected high onkogene types of human papillomavirus.

Changes in the cervix at colposcopic examination of women who received treatment before pregnancy were less pronounced and in most cases disappeared after birth, indicating the obligatory examination of women planning pregnancy and for their respective predhavidarnoyi training.

Key words: human papilloma virus, pre-conceptional preparation

ЛІТЕРАТУРА

1. Гойда Н.Г. Материнська смертність при операції кесарського розтину у вагітних з екстрагенітальною патологією //Збірник наукових праць

Асоціації акушерів-гінекологів України. – Сімферополь, 1988. – С. 66–67.

2. Сердюк А.М. Репродуктивне здоров'я населення України //Навко-

лишне середовище і репродукція людини: Тези симпозиуму. – К., 1996. – С. 18–19.

3. Гребелива И.И., Камсюк Л.Г., Алевина И.Л. //Планирование семьи. – 1996. – № 1. – С. 33–37.

4. Сердюк А.М., Тимченко О.І. Стан розладу репродуктивного здоров'я у населення України //Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1997. – № 3. – С. 5–7.

5. Подольський В.В., Тетерін В.В., Гульчій Л.П., Дідиченко В.М. Особливості використання епідеміологічних досліджень для визначення стану репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку, мешканок промислового району //Вісник наукових досліджень. – 2003. – № 1 (30). – С. 56–58.

6. Подольський В.В., Дронова В.Л. Стан репродуктивного здоров'я у жінок з хронічними запальними захворюваннями статевих органів //Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Фенікс. – 2001. – С. 521–523.

7. Подольський В.В., Дронова В.Л. Хронічні запальні захворювання статевих органів – основна загроза репродуктивному здоров'ю //Doctor. – 2001. – № 5 (9). – С. 18–20.

8. Подольський В.В., Шкиряк-Нижник З.А., Горovenko Н.Г. и др. Репродуктивное здоровье женщин и оценка его состояния в современных условиях (литературный обзор) //Здоровье женщины. – 2002. – 3 (11). – С. 111–117.

9. Подольський В.В., Шкиряк-Нижник З.А., Горovenko Н.Г. и др. О необходимости компьютерной базы данных для определения состояния репродуктивного здоровья женщин фертильного возраста // Здоровье женщины. – 2003. – 2 (14). – С. 76–81.

10. Аналіз основних показників здоров'я населення України за 1995–2000 рр. // К: МОЗ України. Центр. Медстатистика, 2001. – С. 138.

11. Подольський В.В., Дронова В.Л., Гульчій О.П. та ін. Система медичних заходів по підготовці до безпечного материнства // Здоров'я жінки. – 2005. – № 1 (21). – С. 11–16.

12. Щербенева Т.Н., Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин: клинические аспекты //По матер. Конгресса «Практическая гинекология: от новых возможностей к новой стратегии», 27–31 марта 2006.

13. Подзолкова Н.М., Ландеховский Ю.Д., Созаева Л.Г., Кижаяев Ю.Е. Рубцовая деформация шейки матки в сочетании с папилломавирусной инфекцией //По матер. Конгресса «Практическая гинекология: от новых возможностей к новой стратегии», 27–31 марта 2006.

14. Streich M. Das Zervixkarzinom: praxisrelevante Aspekte. Prdvention, Diagnostik, Therapie // Gyndkologe. – 2005. – № 6. S. 23–25.

Выбор препарата для лечения пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза

О.В. Грищенко¹, И.В. Лахно¹, В.И. Останина², Е.В. Милютин²

¹Харьковская медицинская академия последипломного образования

²Харьковский городской клинический родильный дом с неонатологическим стационаром

Проведено сравнительное исследование эффективности препарата Хемомицин и других дженериков азитромицина, зарегистрированных в Украине, в лечении пациенток с эндоцервицитом и хроническим сальпингофоритом хламидийной этиологии. Установлено, что использование Хемомицина превосходит по своей эффективности прочие дженерики азитромицина при проведении пульс-терапии. Назначение Хемомицина обеспечивает полную элиминацию хламидийной инфекции, завершение воспалительной реакции тканей, восстановление лактобациллярного биотопа и защитных свойств цервикальной слизи. По фармакоэкономическим качествам и клинической эффективности Хемомицин является препаратом выбора для антибактериальной терапии генитального хламидиоза.

Ключевые слова: хламидиоз, Хемомицин, лечение.

Пациентки с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза (ВЗОМТ) составляют более 2/3 из всего контингента женщин, обращающихся за помощью к акушеру-гинекологу. В амбулаторной практике отмечается тенденция к отождествлению понятий «тазовая боль» и «ВЗОМТ». Выявление этиологического фактора в настоящий момент не представляет сложной задачи. Этому способствует внедрение высокоинформативных методов исследования на наличие возбудителей ЗППП: *N. gonorrhoe*, *Ch. trachomatis*, *M. hominis* и пр., что побуждает врачей к проведению неоднократных дорогостоящих курсов антибактериальной терапии [2, 8]. Выявленный возбудитель становится мишенью для медикаментозной атаки. При отсутствии клинического эффекта, как правило, происходит замена антибактериальных препаратов. В результате в очаге воспаления преобладает сапрофитная флора, отмечается дисбиоз кишечника, у пациентки формируются полихимиорезистентность, иммунодефицит [4]. По-видимому, правильный менеджмент определяет успех с учетом комплаентности выбранного препарата для антибактериальной терапии.

В гинекологическом стационаре достаточно редко встречаются пациентки с первым эпизодом ВЗОМТ, когда проведение качественной санации позволяет завершить воспалительную реакцию тканей, предотвратить развитие осложнений. Частота хронизации ВЗОМТ составляет около 60%. Каждая пятая из этой категории женщин в будущем является кандидатом для оперативного лечения по поводу гнойных tuboovarianальных опухолей [5, 7]. Поэтому инфекционный фактор приобретает особое значение, определяя полноту локализации и выраженность деструктивных процессов в тканях. Эволюция в мире микроорганизмов и простейших привела к появлению их кооперативного синергизма в генезе ВЗОМТ, чему способствовали десятилетия применения антибиотиков и, особенно, внедрение синдромного подхода. Для определения приоритетов лечебной стратегии необходимы четкие представления о наиболее частых возбудителях ВЗОМТ и методах их лечения. В практике наиболее часто встречается хламидийная и микоплазменная инфекция, частота гонореи постепенно уменьшается. Для этих возбудителей патогенетически характерно хроничес-

кое пролиферативное воспаление с формированием перитубарных адгезий [8].

Среди антибактериальных препаратов с широким спектром действия наибольшей популярностью в лечении неосложненных форм ВЗОМТ пользуются макролиды, тетрациклины и фторхинолоны. При этом оптимальным признано использование макролидов [1, 3, 6]. Их концентрация в тканях в 10–100 раз превышает плазменную, что обеспечивает санирующий эффект в отношении внутриклеточных возбудителей. В этой группе наилучшей биодоступностью, высокой эффективностью и возможностью проведения пульс-терапии, что определяет высокий комплаенс, обладает азитромицин. Азитромицин способен накапливаться в среде с низким рН, что характерно для очага воспаления. Он демонстрирует постантибиотический эффект, продолжающийся до 7 сут, стимулирует фагоцитоз [2]. На украинском фармацевтическом рынке представлены более 20 препаратов азитромицина. Цена на брендовый препарат значительно превышает стоимость дженериков, которые не всегда тестированы в достаточном объеме. Выбор препарата должен основываться на принципах доказательности, высокой комплаентности и фармакоэкономической доступности. Единственным дженерическим препаратом азитромицина в Украине с установленной биоэквивалентностью является Хемомицин (Hemofarm, группа компаний Stada). Он демонстрирует одинаковую с брендовым азитромицином эффективность в лечении ВЗОМТ хламидийной, микоплазменной и уреоплазменной этиологии. Это обосновывает наилучшие среди всех представителей азитромицина фармакоэкономические характеристики [2, 3, 4].

Целью работы было изучение сравнительной эффективности препарата Хемомицин и других дженериков азитромицина в лечении пациенток с хроническими ВЗОМТ хламидийной этиологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 124 пациентки с хроническими ВЗОМТ хламидийной этиологии, которые были распределены на несколько клинических групп. В I группе (основной) под наблюдением находились 68 женщин, 36 из которых имели неосложненный хламидийный эндоцервицит (I А подгруппа) и 32 хронический сальпингофорит (ХСО) в стадии обострения (I Б подгруппа). Во II группе (сравнения) было 56 пациенток, из них у 30 был неосложненный хламидийный эндоцервицит (II А подгруппа) и у 26 хронический двухсторонний ХСО в стадии обострения (II Б подгруппа). Пациенткам основной группы при эндоцервиците назначали Хемомицин по 0,5 г (1 таблетка) 2 раза в сутки на 1, 7 и 14-й день лечения, Лавомакс по 1 таблетке 1 раз в день (125 мг) в первые 2 дня лечения, а затем по 1 таблетке через день (всего на курс лечения 10 таблеток) и свечи Гексикон интравагинально 2 раза в сутки. В подгруппе I Б (с ХСО) дополнительно назначали цефтриаксон по 1 г внутримышечно 2 раза в сутки, метрогил по 500 мг внутривенно капельно 2 раза в сутки, ректальные свечи с диклофенаком или кетопрофеном по 1 свече 2 раза в сутки в течение недели. В группе

сравнения пациенткам с эндоцервицитом применяли дженерические препараты азитромицина различных фирм-производителей также в режиме пульс-терапии, циклоферон по 2 мл внутримышечно через день и многокомпонентные свечи с антимикробным, противогрибковым и противовоспалительным компонентом во влагалище на ночь в течение 10 дней. Дополнительный комплекс лечения во II Б подгруппе был таким же, как у пациенток с ХСО I Б подгруппы.

Всем обследованным пациенткам проводили бактериоскопическое и бактериологическое исследование микрофлоры влагалища, кольпоскопию, онкоцитологическое исследование, обследование на наличие возбудителей ЗППП методами ИФА и ПЦР до и через 1 мес от начала проводимого лечения.

Оценивали динамику клинической симптоматики в виде тазовой боли, патологических изменений придатков при бимануальном исследовании, чувства зуда, жжения во влагалище и патологических белей (по 3-балльной шкале: слабо – 1 балл, умеренно – 2 балла, выражено – 3 балла) до и по завершению курса терапии.

У обследованных женщин было проведено определение содержания иммуноглобулинов (Ig) G и A в цервикальной слизи методом простой радиальной иммунодиффузии с использованием антисывороток по Манчини с помощью аппарата «Реагент». Содержание иммуноглобулинов оценивали до и через 1 мес после начала лечения.

Для контроля использовали показатели 30 практически здоровых пациенток, проходивших профилактическое обследование.

Результаты работы были обработаны с использованием методов параметрической и непараметрической статистики с помощью пакета программ Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведения инфектологического обследования было установлено, что большинство пациенток имели микст-инфицирование, что составило 95,6% и 96,4% в I и II группах соответственно. В основной и группе сравнения из патогенных и условно-патогенных микроорганизмов встречались: *St. epidermidis* – 44,17% и 44,6%; *Gardnerella vaginalis* – 38,2% и 37,5%; *E. coli* – 27,9% и 30,3%; *St. fecalis* – 16,2% и 17,9%; *Bacteroides* – 11,8% и 10,7%; другие – 7,4% и 7,1%. В анализе влагалищных выделений у всех обследованных пациенток было обнаружено высокое лейкоцитарное число, кокковая флора. Кольпоскопическая картина характеризовалась наличием признаков цервицита, в некоторых случаях – образованием «полей» (рис. 1).

Выраженность клинической симптоматики была максимальной у пациенток с ХСО в I Б и II Б подгруппах (табл. 1). У этого контингента больных отмечался выраженный болевой синдром, значительные изменения структуры придатков при бимануальном исследовании в виде пастозности, тяжистости и увеличения размеров. При этом показатели балльной оценки патологических белей и ощущения зуда, жжения во влагалище были практически одинаковыми у пациенток во всех подгруппах. Выявленная клиническая картина была связана с харак-



Рис. 1. Кольпоскопическая картина у пациентки N основной группы

терными для хламидийной инфекции патогенетическими особенностями, обусловленными тропностью к цилиндрическому эпителию, способностью стимулировать пролиферацию соединительной ткани, а также нарушениями микроциркуляции в очаге воспаления. Эти изменения могли быть обусловлены ассоциированными с наличием хламидийной инфекции оксидативным стрессом и эндотелиальной дисфункцией [1, 5, 8].

Под влиянием проведенного лечения отмечалась практически полная редукция клинической симптоматики у женщин основной группы (табл. 2). В группе сравнения позитивная динамика была значительно менее выраженной. По-видимому, ключевую роль в обеспечении максимального лечебного эффекта в I клинической группе играла высокая биодоступность, длительный постантибиотический и возможный иммуноотропный эффект препарата Хемомицин. Эти качества Хемомицина позволяют считать его полностью соответствующим для режима пульс-терапии. Исчезновение болевого синдрома, улучшение анатомической структуры придатков матки, ликвидация слизисто-гнойных белей и вагинального дискомфорта демонстрировали полное завершение воспалительной реакции тканей без наличия латентного патологического следа у пациенток основной группы.

В основной группе эффективность лечения хламидийной инфекции по данным контрольного обследования составила 100%, а в группе сравнения в 16,1% случаев отмечены неудачи. Восстановление нормального вагинального биотопа было зарегистрировано в 95,6% наблюдений в I группе. Во II группе у 23,2% пациенток сохранялась кокковая флора. Появление лактобацилярного пейзажа влагалища сопровождалось формированием условий для нормальной регенерации эпителия шейки матки (рис. 2).

В ходе изучения концентрации иммуноглобулинов в цервикальной слизи у обследованных пациенток было установлено, что содержание Ig A, sIg A и Ig G было значительно снижено (табл. 3). Это демонстрировало нарушение процессов иммунной защиты на фоне поражения эпителиоцитов эндоцервикса хламидиями. После проведения лечения нормализация уровня иммуноглобулинов отмечена только у женщин основ-

Таблица 1

Оценка клинической симптоматики в баллах у обследованных пациенток

Симптом	I А подгруппа	I Б подгруппа	II А подгруппа	II Б подгруппа
Тазовая боль	0,1±0,1	2,6±0,1*	0,1±0,1	2,5±0,1*
Изменения придатков при бимануальном исследовании	0,1±0,1	2,8±0,2*	0,1±0,1	2,8±0,2*
Слизисто-гнойные бели	2,6±0,1*	2,8±0,1*	2,7±0,1*	2,8±0,1*
Чувство зуда, жжения во влагалище	2,9±0,1*	2,8±0,2*	2,8±0,1*	2,9±0,1*

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

Регрессия показателей балльной оценки выраженности клинических симптомов под влиянием лечения (в соответствии с критерием Уилкоксона–Манна–Уитни)

Симптом	Показатели регрессии							
	I А подгруппа		I Б подгруппа		II А подгруппа		II Б подгруппа	
	W	P	W	P	W	P	W	P
Тазовая боль	-0,1	<0,1	-2,4	<0,05	-0,1	<0,1	-1,2	<0,05
Изменения придатков при бимануальном исследовании	-0,1	<0,1	-2,5	<0,05	-1,0	<0,1	-1,6	<0,05
Слизисто-гнойные бели	-2,4	<0,05	-2,6	<0,05	-1,6	<0,05	-1,8	<0,05
Чувство зуда, жжения во влагалище	-2,8	<0,05	-2,8	<0,05	-1,3	<0,05	-2,0	<0,05



Рис. 2. Кольпоскопическая картина у пациентки N основной группы после проведенного лечения

ной группы, что было обусловлено полной элиминацией хламидийной инфекции, завершением воспалительной реакции и восстановлением структурно-функциональных свойств шейечного эпителия.

Проведенная работа позволяет считать, что назначение препарата Хемомицин обеспечивает высокий комплаенс в лечении пациенток с эндоцервицитом и ХСО хламидийной этиологии. По своим фармакоэкономическим качествам и клинической эффективности Хемомицин является препаратом выбора для антибактериальной терапии генитального хламидиоза.

ВЫВОДЫ

1. Использование препарата Хемомицин превосходит по своей эффективности прочие дженерики азитромицина при проведении пульс-терапии пациенткам с хламидийным цервицитом и хроническим сальпингоофоритом.

2. Назначение Хемомицина обеспечивает полную элиминацию хламидийной инфекции, завершение воспалительной реакции тканей без locus minoris resistentia, восстановление лактобациллярного биотопа и защитных свойств цервикальной слизи.

3. Хемомицин является наиболее комплаентным дженерическим препаратом азитромицина в Украине, а с учетом более низкой цены имеет преимущество перед брендовым лекарственным средством.

The choice of medication for the patients with chronic pelvic inflammatory diseases treatment

O.V. Gryshchenko, I.V. Lakhno, V.I. Ostanina, E.V. Milyutin

It was performed the comparative study of Hemomycin efficacy and other generic azithromycin medications registered in Ukraine in the treatment of patients with chronic salpingoophoritis and cervicitis of chlamydial etiology. It was found that the usage of Hemomycin superior in their effectiveness comparatively to other generic azithromycin drugs with pulse therapy regimen application. The appointment of Hemomycin provides

Таблица 3
Содержание иммуноглобулинов в цервикальной слизи у обследованных пациенток

Показатель	№ подгруппы	Концентрация	
		до лечения	после лечения
Ig A, г/л	I А	0,05±0,01*	0,16±0,01
	I Б	0,06±0,01*	0,15±0,01
	II А	0,05±0,01*	0,07±0,01*
	II Б	0,05±0,01*	0,08±0,01*
slg A, г/л	I А	0,22±0,03*	0,74±0,05
	II Б	0,24±0,03*	0,75±0,05
	II А	0,22±0,02*	0,42±0,05*
	II Б	0,25±0,03*	0,44±0,05*
Ig G, г/л	I А	0,42±0,05*	0,88±0,05
	I Б	0,44±0,04*	0,86±0,05
	II А	0,41±0,04*	0,62±0,05*
	II Б	0,42±0,04*	0,64±0,05*

Примечание: * – различия статистически значимы по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

complete elimination of chlamydial infection, the completion of the inflammatory tissue response, vaginal flora restoration and protective properties of cervical mucous. According to the pharmacoeconomic qualities and clinical efficacy Hemomycin is the drug of choice of antibacterial therapy of genital chlamydiosis.

Key words: chlamydiosis, Hemomycin, treatment.

ЛИТЕРАТУРА

- Белоцерковцева Д.Д., Буданов П.В. Применение азитромицина (Сумамеда) для лечения хламидийной инфекции в гинекологической практике // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии – 2003. – Т. 2, № 3. – С. 81–84.
- Зіменківський А.Б., Ривак Т.Б. Принципи раціонального вибору протимікробних лікарських засобів для фармакотерапії захворювань, спричинених збудниками атипової інфекції в реальній клінічній практиці // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2009. – № 3–4. – С. 131–137.
- Карпов О.И. Оригинальные препараты и копии макролидов: тенденции противостоения // Фарматека. – 2004. – № 82. – С. 3–4.
- Митрохин В.Е. Оригинальные препараты и дженерики. Проблемы выбора // Материалы 1-го Сибирского конгресса акушеров-гинекологов и дерматовенерологов. «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и дерматовенерологии». – Новосибирск, 2006. – С. 41–43.
- Haggerty C.L., Ness R.B. Diagnosis and treatment of pelvic inflammatory disease // Womens Health. – 2008. – Vol. 4, No 4. – P. 383–397.
- Rowland K., Ewigman B. Azithromycin for PID beats doxycycline on all counts // The journal of family practice. – 2007. – Vol. 56, No 12. – P. 1006–1008.
- Savaris R.F., Teixeira L.M., Torres T.G. et al. Comparing ceftriaxone plus azithromycin or doxycycline for pelvic inflammatory disease: a randomized controlled trial // Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 110, No 1. – P. 53–60.
- Soper D.E. Pelvic inflammatory disease // Obstet. Gynecol. – 2010. – Vol. 116, No 2.1. – P. 419–428.

Хемоміцин®

Азитроміцин

Перемога в три ходи



- ✓ Проста схема дозування та короткі курси лікування інфекцій уrogenітального тракту
- ✓ Високий ступінь безпеки у пацієнтів всіх вікових груп
- ✓ Доведена біоеквівалентність.
Оптимальне співвідношення ціна/якість

Hemofarm



Оптимизация современной диагностики хромосомных аномалий, выявляемых у супружеских пар с нарушением репродуктивной функции

Ж.С. Ткаченко, С.В. Денисенко

Клиника проблем планирования семьи, Киев, Украина

Анализируются преимущества использования молекулярно-цитогенетических методов при анализе хромосомных аномалий у супружеских пар с нарушением репродуктивной функции. Результаты молекулярно-цитогенетического анализа учитывались в ходе прегравидарной подготовки. Продемонстрирована значимость FISH в диагностике геномных и хромосомных мутаций. Алгоритм прегравидарной подготовки супружеских пар основывался на результатах молекулярно-цитогенетического анализа, что рассмотрено на примере случая.

Ключевые слова: бесплодие, геномные мутации, мозаицизм, FISH, оптимизация, прегравидарная подготовка, ВРТ.

Выявление и идентификация хромосомных аномалий основываются на цитогенетическом анализе. Необходимость анализа кариотипа супружеских пар с нарушением репродуктивной функции общепризнана и доказана [2–5, 7, 12, 17]. У женщин с нарушением репродуктивной функции аномалии хромосом выявляют в 7–10% случаев (по данным различных источников эти показатели варьируют от 1,1–3,3% до 15,3%) [18, 26, 34]. Среди мужчин геномные и хромосомные мутации наиболее часто встречаются при нарушенном сперматогенезе. Так, при азооспермии хромосомные aberrации выявляют в 13,7–15% случаев, при этом большую часть составляет синдром Клайнфельтера (кариотип 47, XXY) [1, 4, 5].

Однако стандартные и высокочувствительные цитогенетические методы имеют целый ряд ограничений. Использование различных методов дифференциального окрашивания, приготовление прометафазных препаратов хромосом позволяют анализировать структуру хромосом на уровне 5–10 млн п.н. В то же время любые изменения, произошедшие в пределах от одного до нескольких млн п.н., выявить не представляется возможным. Речь идет об ограниченных возможностях стандартных методов при выявлении мозаицизма, уточнении точек разрыва при сложных структурных перестройках, выявлении микроструктурных аномалий, анализе маркерных хромосом. В помощь цитогенетическим методам пришли молекулярно-цитогенетические: флуоресцентная гибридизация in situ (FISH), многоцветная гибридизация in situ (multi-FISH), спектральное кариотипирование (SKY), сравнительная геномная гибридизация (CGH, aCGH).

Целью настоящего исследования было продемонстрировать эффективность применения молекулярно-цитогенетических методов в анализе геномных и хромосомных мутаций у супружеских пар, обратившихся в Клинику проблем планирования семьи. Приведен случай прегравидарной подготовки супружеской пары с учетом результатов молекулярно-цитогенетического анализа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективный анализ был проведен для определения удельного веса молекулярно-цитогенетических методов в диагностике хромосомных аномалий у супругов с бесплоди-

ем. Проанализированы результаты цитогенетических и молекулярно-цитогенетических исследований. Цитогенетический анализ проведен 1812 супружеским парам (3624 пациента), молекулярно-цитогенетический анализ проведен для 426 пациентов.

Цитогенетический анализ препаратов культивированных лимфоцитов периферической крови проводился по общепринятой методике [8, 9, 21]. Препараты прометафазных хромосом получали из культуры лимфоцитов периферической крови с помощью инкубации культуры с метотрексатом 10–12 ч с добавлением 5 бром-дезоксигуанидина за 5 ч до начала фиксации. Дифференциальное окрашивание проводили GTG-методом, при необходимости использовали QFQ- и CBG-методы. Хромосомный анализ проводили с помощью микроскопа «Olympus BX60» при увеличении $\times 1000$. Для каждого пациента анализировали по 16 метафаз, при выявлении мозаицизма количество анализируемых метафаз увеличивали до 50.

Молекулярно-цитогенетический анализ интерфазных ядер, прометафаз и метафаз проводили с помощью флуоресцентной гибридизации in situ (FISH) с использованием ДНК зондов производства фирмы «Vysis, Abbott Laboratories, IL USA».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно литературным данным, у супружеских пар с нарушением репродуктивной функции наиболее распространены геномные мутации с участием гоносом (половых хромосом): синдром Клайнфельтера (полный и мозаичный варианты), синдром Шерешевского–Тернера (полный и мозаичный варианты, а также наличие в кариотипе структурных аномалий хромосомы X или Y), дисомия хромосомы Y. Также встречаются Робертсоновские и сбалансированные транслокации, инверсии, инсерции, дополнительные маркерные хромосомы. В большинстве случаев эти aberrации выявляют в ходе цитогенетического анализа. Однако в ряде случаев стандартные методы анализа хромосом малоинформативны. По данным Ворсановой С.Г. и соавторов, 40% случаев нуждаются в дальнейшей молекулярно-цитогенетической диагностике [2].

Нами был проведен ретроспективный анализ удельного веса молекулярно-цитогенетических методов в диагностике хромосомных аномалий у супругов с бесплодием.

Цитогенетический анализ проводится всем супружеским парам, которые обращаются в Клинику проблем планирования семьи. Наиболее часто как у мужчин, так и у женщин встречаются аномалии гоносом [6].

Применение молекулярно-цитогенетических технологий понадобилось в 11,75% случаев. Большая часть таких случаев (78,2%) требовала применения FISH для выявления мозаицизма гоносом, с целью уточнения соотношения клонов с нормальным и аномальным клоном, выявления

«скрытого мозаицизма». Полученные результаты учитывались при медико-генетическом консультировании в прегравидарной подготовке супружеских пар.

На втором месте по частоте применения молекулярно-цитогенетического метода (15,8%) были случаи уточнения точек разрыва хромосом, задействованных в сбалансированных транслокациях, для этого использовали теломерные ДНК зонды. В таких семьях следующим этапом применения FISH-метода была преимплантационная диагностика хромосомной аномалии: выявление сбалансированного или несбалансированного кариотипа у эмбриона [5, 13].

Еще одной группой пациентов, для которых применяли молекулярно-цитогенетические методы, были носители дополнительной маркерной хромосомы (2,9%). Их идентификация осуществлялась с помощью многоцветовой FISH.

Остановимся на первой группе хромосомных аномалий, наиболее часто встречаемой у супружеских пар с нарушением репродуктивной функции.

Соматический мозаицизм (наличие в организме генетически различных клеточных популяций) может обуславливать внутриутробную задержку развития или гибель плода, рождение ребенка с хромосомной патологией либо с пороками развития [2–4, 10, 22, 23, 35]. У носителей мозаичного клона клиническая картина более стертая, чем у индивидов с полной формой анеуплоидии, наличие стигм минимально [29, 31]. Известны случаи мозаицизма по хромосомам 18 или 21 у фенотипически нормальных родителей детей с анеуплоидией (синдром Эдвардса, Дауна) [15, 24]. Соматический мозаицизм может быть причиной бесплодия.

Мозаицизм по гоносомам чаще всего встречается у носителей синдрома Шерешевского–Тернера, синдрома Клайнфельтера, при синдроме трисомии X. Так, синдром Шерешевского–Тернера в 40–50% случаев обусловлен моносомией по хромосоме X, остальные 50–60% случаев сопровождаются либо структурными перестройками хромосом X или Y, либо мозаицизмом [1]. Среди пациентов с синдромом Клайнфельтера мозаичный клон с дисомией хромосомы X выявляется в 15–20% (как варианты мозаицизма встречаются кариотипы XY/XXY и XX/XXY) [1, 2, 25]. У мужчин с мозаичной формой синдрома Клайнфельтера наблюдают повышенную частоту аномалий гоносом в сперматозоидах (1,23–3,45%) [14, 16, 27]. Для таких пациентов риск рожде-

ния потомства с геномной мутацией повышен [11, 20, 30].

У супружеских пар с нарушением репродуктивной функции преобладают аномалии гоносом, в том числе мозаичные варианты [1, 2]. Выделяют случаи минимального, или «скрытого», мозаицизма (анеуплоидия гоносом в небольшом проценте анализируемых клеток, <10% и даже <6 %) [28, 32]. Следует отметить, что мозаицизм по хромосоме X чаще встречается у женщин после 35 лет [33]. Влияние такого минимального мозаицизма на репродуктивную функцию супругов в настоящее время дискутируется [18, 19, 26, 28, 34].

Такой незначительный клон аномальных клеток трудно выявить при цитогенетическом анализе. Выявление одной клетки с аномальным количеством хромосомы X или Y при проведении стандартного цитогенетического анализа воспринимается цитогенетиками как артефакт и не констатируется в цитогенетическом заключении. Литературные источники показывают большое разногласие не только в определении роли минимального мозаицизма, но и в методологическом подходе (речь идет о количестве анализируемых метафаз для установления факта мозаицизма).

Использование FISH позволяет точно выявить наличие/отсутствие клона (или клонов) клеток с аномальным количеством хромосомы X или Y, а также установить истинное соотношение клонов клеток [14, 27].

Наше исследование показало, что FISH непосредственно на интерфазных клетках является надежным и информативным методом со 100-процентной чувствительностью и специфичностью для быстрого выявления мозаицизма. Также продемонстрирована эффективность применения FISH на интерфазных ядрах для пациентов с минимальным процентом мозаицизма (<10%) гоносом.

Представленный ниже случай демонстрирует ход прегравидарной подготовки супружеской пары в соответствии с результатами цитогенетического и молекулярно-цитогенетического анализов при выявлении низкопроцентного мозаицизма.

В Клинику проблем планирования семьи (Киев, Украина) обратилась супружеская пара в связи с первичным бесплодием (10 лет). Супругу 50 лет, спермиологический анализ показал норму, кариотип: 46,XY, в первом браке двое детей.

Супруге 34 года, рост 1,75 м, масса тела 54,9 кг. Из анамнеза супруги: менархе в 14 лет, менструальный цикл регу-

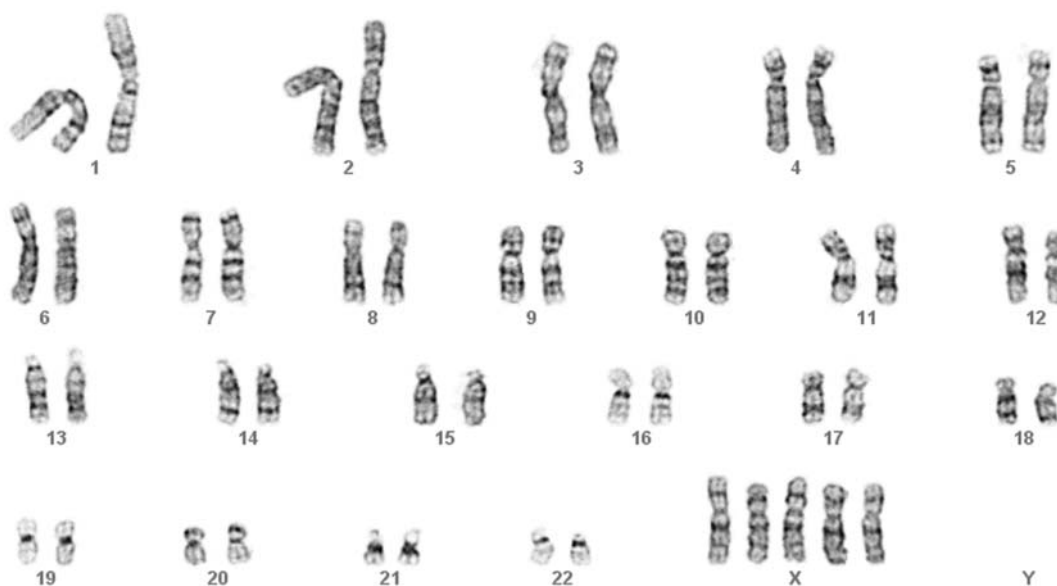


Рис. 1. Кариотип: 49,XXXX. Дифференциальное окрашивание GTG-методом; $\times 1000$. Стрелками указаны дополнительные хромосомы X

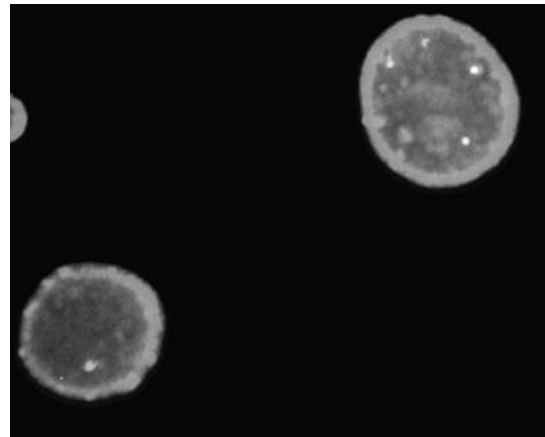
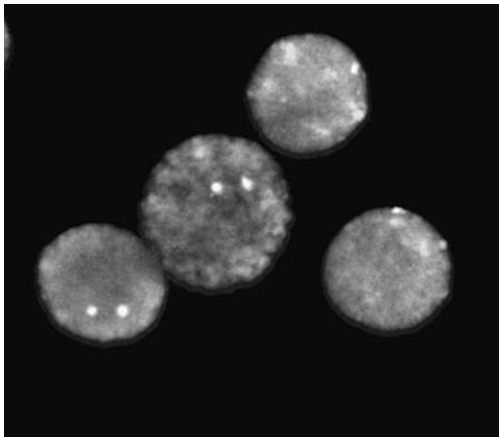


Рис. 2. Результат молекулярно-цитогенетического исследования:

а – интерфазная флуоресцентная in situ гибридизация – ядра с одним, двумя и тремя флуоресцентными сигналами (CEPX маркирован Rhodamin); x1000;
б – интерфазная флуоресцентная in situ гибридизация – ядра с одним и четырьмя флуоресцентными сигналами (CEPX маркирован Rhodamin); x1000

лярный. Экстрагенитальные заболевания: фиброма шеи, хронический холецистит. При обследовании были выявлены: эндометриозные кисты обоих яичников, хронический двусторонний сальпингит, спаечный процесс органов малого таза, эндометриоз органов брюшной полости. В ходе лапароскопии пациентке произведена цистэктомия, коагуляция очагов эндометриоза.

При проведении цитогенетического анализа у супруги был выявлен мозаицизм гоносом. Карิโอтип: 49,XXXXX[1]/47,XXX[1]/46,XX[48] (фото 1).

Молекулярно-цитогенетический анализ на интерфазных ядрах подтвердил наличие клонов клеток с три-, тетра- и пентасомией по хромосоме X, а также выявил клон клеток с моносомией хромосомы X. Запись карิโอ типа после анализа с помощью FISH следующая:

nuc ish Xcen(DXZ1x1)[13]/nuc ish Xcen(DXZ1x3)[9]/nuc ish Xcen(DXZ1x4)[4]/nuc ish Xcen(DXZ1x5)[3]/nuc ish Xcen(DXZ1x2)[511] (фото 2 а, б).

После проведения лечебной программы ЭКО с ICSI была получена одноплодная беременность. Цитогенетический анализ ворсин хориона показал нормальный карิโอ тип у плода во всех проанализированных клетках (всего проанализировано 50 клеток). Беременность закончилась на 34-й неделе рождением девочки: масса тела 2000 г, рост 47 см. Ребенок развивается нормально.

Наш случай свидетельствует о необходимости проведения молекулярно-цитогенетической диагностики супружеским парам с бесплодием при выявлении даже одной клетки с анеуплоидией по хромосоме X или Y стандартным цитогенетическим методом. Результаты, полученные после проведения диагностики с помощью FISH, следует учитывать при медико-генетическом консультировании семьи с целью разработки дальнейшей тактики ведения супружеских пар с проблемами репродукции.

Знание генетических механизмов нарушения репродуктивной функции приобретает особое значение при прекоцепционном обследовании супружеских пар с нарушением репродуктивной функции.

Оптимізація сучасної діагностики хромосомних аномалій, які виявляють у подружніх пар з порушенням репродуктивної функції

Ж.С. Ткаченко, С.В. Денисенко

Аналізуються переваги використання молекулярно-цитогенетичних методів при аналізі хромосомних аномалій у подружніх пар з порушенням репродуктивної функції. Результати молекулярно-цитогенетичного аналізу враховувалися в ході прегравідарної

підготовки. Продемонстровано значення FISH у діагностиці геномних та хромосомних мутацій. Алгоритм прегравідарної підготовки подружніх пар ґрунтувався на результатах молекулярно-цитогенетичного аналізу, що розглянуто на прикладі випадку.

Ключові слова: безпліддя, геномні мутації, мозаїцизм, FISH, оптимізація, прегравідарна підготовка, ДРТ.

Optimization of modern diagnosis of the chromosomal abnormalities, detected in infertile couples

Z.S. Tkachenko, S.V. Denysenko

In the present article we analyze advantages of molecular and cytogenetic methods application in the analysis of chromosomal abnormalities in infertile couples. Results of the molecular and cytogenetic analysis were taken into consideration during the pregravidation preparation. We demonstrated the importance of FISH in the diagnosis of genomic and chromosomal mutations. The algorithm of the pregravidation preparation was based on the results of the molecular and cytogenetic analysis. It is demonstrated on the description of a case.

Key words: infertility, genomic mutations, mosaicism, FISH, optimization, pregravidation preparation, ART.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ворсанова С.Г., Шаронин В.О., Курило Л.Ф. Аномалии половых хромосом при нарушении репродуктивной функции у мужчин // Проблемы репродукции. – 1998. – 2. – С. 12–21.
2. Ворсанова С.Г., Берешева А.К., Казанцева Л.З. и др. Молекулярно-цитогенетическая диагностика хромосомных аномалий у супружеских пар с нарушением репродуктивной функции // Проблемы репродукции. – 1998. – 4. – С. 41–46.
3. Ворсанова С.Г., Юро Ю.Б., Чернышов В.Н. Хромосомные синдромы и аномалии. Классификация и номенклатура. – Ростов-на-Дону, 1999. – 191 с.
4. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Чернышов В.Н. Медицинская генетика. – М., 2006. – 300 с.
5. Денисенко С.В., Дарий А.С., Кононенко М.И., Зерова-Любимова Т.Э. Генетика репродукции. – К., 2008. – 650 с.
6. Денисенко С.В., Дарий А.С., Кононенко М.И., Зерова-Любимова Т.Э. Распределение хромосомных аномалий среди супружеских пар с нарушением репродуктивной функции // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: Материалы VII Российского конгресса Современные технологии в педиатрии и детской хирургии (21–23 октября 2008 г.). – М., 2008. – С. 77.
7. Денисенко С.В., Дарий А.С., Кононенко М.И., Зерова-Любимова Т.Э. Современные технологии в диагностике геномных и структурных хромосомных аномалий у супружеских пар с нарушением репродуктивной функции // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: Материалы IX Российского конгресса Современные технологии в педиатрии и детской хирургии (19–21 октября 2010 г.). – М., 2010. – С. 91.
8. Зерова-Любимова Т.Е., Горovenко Н.Г. Цитогенетичні методи дослідження хромосом людини: Метод рекомендації. – К., 2003. – 25 с.
9. Зерова-Любимова Т.Е., Горovenко Н.Г. Стандарти аналізу препаратів хромосом людини: Метод рекомендації. – К., 2003. – 52 с.

10. Зерова-Любимова Т.Э., Кононенко М.И., Дарий А.С., Денисенко С.В. Значение FISH-метода для выявления «скрытого» мозаицизма по половым хромосомам среди бесплодных супружеских пар // Пробл. репродукции. – 2005. – № 5. – С. 68–73.
11. Зерова-Любимова Т.Э., Кононенко М.И., Дарий А.С., Денисенко С.В. Описание плода с кариотипом 47,XY/46,XY после применения ICSI у супружеской пары с мозаичной формой синдрома Клайнфельтера // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: Материалы IV Российского конгресса Современные технологии в педиатрии и детской хирургии (Москва, 25–27 окт. 2005 г.). – М., 2005. – С. 68–69.
12. Євсєєнкова О.Г., Бришевац Л.Л., Процюк Д.В. и др. Роль застосування цитогенетичного дослідження та генетичного консультування при обстеженні подружніх пар з безділлям, які звернулися до послуг допоміжних репродуктивних технологій // Зб. наукових праць. Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики. – Луганськ, 2010. – Випуск 19. – С. 140–155.
13. Кононенко М.И., Зерова-Любимова Т.Э., Дарий А.С., Денисенко С.В. Случай преимплантационной диагностики структурной перестройки между хромосомами 2 и 5 // Материалы V Российского конгресса Современные технологии в педиатрии и детской хирургии (24–26 октября 2006 г.). – М., 2006. – С. 56–57.
14. Abdelmoula N.B., Amouri A., Portnoi M. et al. Cytogenetics and fluorescence in situ hybridization assessment of sex-chromosome mosaicism in Klinefelter's syndrome // *Ann Genet.* – 2004. – 47. – P. 163–75.
15. Bruye`re H., Rupps R., Kuchinka B. et al. Recurrent trisomy 21 in a couple with a child presenting trisomy 21 mosaicism and maternal uniparental disomy for chromosome 21 in the euploid cell line // *Am.J.Med.Genet.* – 2000. – 94. – P. 35–41.
16. Chevret E., Rousseau S. et al. Increased incidence of hyperhaploid 24,XY spermatozoa detected by three-color FISH in a 46,XY/47,XXY male // *Hum.Genet.* – 1996. – 97. – P. 171–175.
17. Foresta C., Ferlin A., Gianaroli L., Dallapiccola B. Guidelines for the appropriate use of genetic tests in infertile couples // *Eur. J.Hum. Genet.* – 2002. – 10. – P. 303–312.
18. Gekas J., Thepot F., Turleau C. et al. Chromosomal factors of infertility in candidate couples for ICSI: an equal risk of constitutional aberrations in women and men // *Hum. Reprod.* – 2001. – 16. – P. 82–90.
19. Guttenbach M., Koschorz B., Bernthaler U., Grimm T., Schmid M. Sex chromosome loss and aging: in situ hybridization on human interphase nuclei // *Am.J.Hum.Genet.* – 1995. – 57. – P. 1143–1150.
20. Hennebicq S., Pelletier R., Bergues U., Rousseaux S. Risk of trisomy 21 in offspring of patients with Klinefelter's syndrome // *Lancet* – 2001. – 357. – P. 2104–2105.
21. Hungerford D. Leucocytes cultured from small inocul of whole blood and the preparation of metaphase chromosomes by treatment with hypotonic KCl // *Stain Techn.* – 1955. – 40. – P. 333–338.
22. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Chromosomal variation in mammalian neuronal cells: known facts and attractive hypothesis // In: *International review of Cytology. – A Survey of cell Biology.* – 249. – ed. – Jeon K.W. – Academic Press. – Berlin, Heidelberg, London, New York, Paris, Singapore, Sidney, Tokyo. – 2006. – P. 143–191.
23. Kalousek D. Pathogenesis of chromosomal mosaicism and its effect on early human development // *Am.J.Med.Genet.* – 2000. – 91. – P. 39–45.
24. Krishna Murthy D., Farag T. Recurrent regular trisomy-21 in two Bedouin families. Parental mosaicism versus genetic predisposition // *Ann Genet.* – 1995. – 38. – P. 217–224.
25. Mark H., Bai H., Sotomayor E. et al. A variant Klinefelter syndrome patient with an XXY/XX/XY karyotype studied by GTG-banding and fluorescence in situ hybridization // *Exp.Mol.Pathol.* – 1999. – 67. – P. 50–56.
26. Meschede D., Lemcke B., Exeler J. et al. Chromosome abnormalities in 447 couples undergoing intracytoplasmic sperm injection – prevalence, types, sex distribution and reproductive relevance // *Hum Reprod.* – 1998. – 13. – P. 576–582.
27. Morel F., Gallon F., Amice V. Sex chromosome mosaicism in couples undergoing intracytoplasmic sperm injection // *Hum Reprod.* – 2002. – 17. – P. 2552–2555.
28. Peschka B., Leygraaf J., van der Ven K. et al. Type and frequency of chromosome aberrations in 781 couples undergoing intracytoplasmic sperm injection // *Hum Reprod.* – 1999. – 14. – P. 2257–2263.
29. Ringman J.M., Rao N., Cederbaum S. Mosaicism for trisomy 21 in a patient with young-onset dementia // *Arch Neurol.* – 2008. – 65. – P. 412–415.
30. Rives N., Joly G., Machy A. et al. Assessment of sex chromosome aneuploidy in sperm nuclei from 47,XXY and 46,XY/47,XXY males: comparison with fertile and infertile males with normal karyotype // *Mol Hum Reprod.* – 2000. – 6. – P. 107–112.
31. Schinzel A. Catalogue of unbalanced chromosomal aberrations in man // *New York: Walter de Gruyter.* – 2001. – P. 360–368.
32. Scholtes M., Behrend C., Dietzel-Dahmen J. et al. Chromosomal aberrations in couples undergoing intracytoplasmic sperm injection: influence on implantation and ongoing pregnancy rates // *Fertil Steril.* – 1998. – 70. – P. 933–937.
33. Schreurs A., Legius E., Meuleman C. et al. Increased frequency of chromosomal abnormalities in female partners of couples undergoing in vitro fertilization or intracytoplasmic sperm injection // *Fertil Steril.* – 2000. – 74. – P. 94–96.
34. Van der Ven K., Peschka B., Montag M. et al. Increased frequency of congenital chromosomal aberrations in female partners of couples undergoing intracytoplasmic sperm injection // *Hum. Reprod.* – 1998. – 13. – P. 48–54.
35. Youssoufian H., Pyeritz R. Mechanisms and consequences of somatic mosaicism in humans // *Nature* – 2002. – 3. – P. 748–758.

Діагностика безпліддя в сучасних умовах (трубно-перитонеальний фактор)

О.Д. Нікітін, Л.А. Жабіцька

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Безпліддя є однією з найважливіших та складних медико-соціальних проблем, яка привертає увагу вчених та практичних лікарів усього світу. Провідне місце в структурі безплідного шлюбу посідає трубно-перитонеальне безпліддя, яке і на теперішній час є найважчою в плані відновлення репродуктивної функції формою безпліддя. Частота трубно-перитонеального безпліддя коливається від 35 до 60% та виявляється в середньому у половині всіх подружніх пар, які звертаються за приводу лікування безпліддя. При цьому вважається, що 35–40% становить саме трубний фактор, а перитонеальна форма безпліддя спостерігається в 9,2–34% випадків [5, 8, 13].

Відомо, що основною причиною цієї форми безпліддя є спайковий процес, який виникає внаслідок запальних захворювань органів малого таза (ЗЗОМТ), внутрішньоматкових маніпуляцій, у тому числі штучних абортів, перенесених раніше оперативних втручань на органах малого таза і черевної порожнини, ендометріозу [6, 14].

Проблема лікування хворих, які страждають на безпліддя трубно-перитонеального генезу, не втрачає своєї актуальності, незважаючи на широкий арсенал медикаментозних засобів та істотний прогрес у застосуванні ендоскопічних методик адгезіолізу і відновлення прохідності маткових труб. Ефективність лікування трубно-перитонеального безпліддя значно нижче, ніж ендокринного, і становить у середньому 20–25%. Лікування даної патології пов'язано з великими фінансовими затратами і, як правило, вимагає застосування складних методів оперативного втручання, а також використання допоміжних репродуктивних технологій – ДРТ [6, 9, 14].

Частота настання вагітності після реконструктивно-пластичних операцій, виконаних навіть лапароскопічним доступом, не перевищує 21–28% [12, 13].

За даними Operative Laparoscopy Study Group, утворення нових спайкових зрощень після оперативної лапароскопії відбувається тільки у 12% випадків порівняно з 50–93% після лапаротомних операцій. Проте, за останніми повідомленнями В.Д. Федорова та співавторів [15], А.М. Lower і співавторів [29], навіть застосування міні-інвазивних лапароскопічних технологій, хоча і зменшує частоту спайкоутворення, не дозволяє повністю уникнути формування спайок, імовірність утворення яких збільшується з розширенням об'єму адгезіолізу в разі лапароскопічного оперативного втручання.

Незважаючи на високу частоту спайкового процесу, до теперішнього часу не створено єдиної загальноновизнаної і ефективної схеми лікування і профілактики утворення спайок.

Одним із основних етіологічних факторів трубно-перитонеального безпліддя є ЗЗОМТ. Як свідчать результати власних досліджень, проведених у подружніх пар з безпліддям, та аналіз літератури, присвяченої вивченню мікробних агентів, які спричиняють ЗЗОМТ, на даний час найбільш часто виявляють полімікробні асоціації умовно-патогенних та патогенних аеробних і анаеробних мікроорганізмів, у тому числі інфекції, що передаються статевим шляхом (ІПСШ). Саме за наявності ІПСШ (*Chlamidia trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, урогенітальні мікоплазми та ін.) частіше всього розвивається незворотне пошкодження циліндричного епітелію

маткових труб. У 60–85% випадків трубно-перитонеальне безпліддя є наслідком запальних захворювань, що спричинені цими інфекціями [11].

До основних етіологічних факторів, які призводять до анатомо-функціональних змін маткових труб, належать також перенесені оперативні втручання на органах малого таза та черевної порожнини, ендометріоз та внутрішньоматкові маніпуляції.

Підсумовуючи вищезазначене, слід додати, що виділяють дві основні форми патологічних змін маткових труб у разі трубно-перитонеального безпліддя: органічні ураження маткових труб та їх функціональні порушення. Зрозуміло, що найбільш часто спостерігається поєднаний характер порушень, тобто анатомо-функціональна неспроможність маткових труб.

Наведемо фактори, які зумовлюють органічне ураження і непрохідність маткових труб:

- перенесені оперативні втручання на внутрішніх статевих органах (міомектомія, резекція яєчників, лапаротомні операції з приводу тубооваріальних захворювань, трубно-вагітності, кесарів розтин та ін.);
- перенесені оперативні втручання на органах черевної порожнини (апендектомія, хірургічні втручання на ободовій та прямій кишці, операції з приводу кишкової непрохідності, холецистектомія та ін.);
- запальні захворювання статевих органів;
- ендометріоз;
- післяпологові ускладнення;
- внутрішньоматкові маніпуляції (штучні аборти, діагностичні вишкрібання порожнини матки, гідротубації, ускладнення після використання внутрішньоматкової спіралі);
- поліпи та вузли, дивертикули маткових труб.

Причинами функціональних порушень маткових труб можуть бути:

- порушення синтезу стероїдних гормонів;
- порушення синтезу та метаболізму простагландинів;
- порушення функції надниркових залоз;
- фактори, пов'язані зі стресом.

На сьогодні з метою оцінки стану маткових труб застосовується велика кількість методів дослідження, зокрема гістеросальпінгографія (ГСГ), кімопертубація, контрастна гістеросальпінгоскопія (НусоСу), селективна салпінгографія з трубною катетеризацією, гістероскопія, лапароскопія, трансвагінальна гідралапароскопія/фертилоскопія, лапароскопія з салпінгоскопією [4].

Традиційним методом, який застосовується для дослідження прохідності маткових труб, є **гістеросальпінгографія**. ГСГ використовується для діагностики проксимальної чи дистальної трубно-оклюзії та оцінки стану порожнини матки. Результати ГСГ визначаються як патологічні за наявності одно- чи двобічної трубно-обструкції, зміненого трубно-контурі та відсутності виходу контрастної речовини в черевну порожнину.

Однак нещодавно опубліковані результати рандомізованих контрольованих досліджень показали, що ГСГ має досить високу частоту хибнонегативних результатів [36] та низьку чутливість – 0,65 [22, 24]. Дослідженнями

Т.А. Shokeir і співавтори виявлено, що в разі застосування ГСГ для оцінки стану маткових труб хибнопозитивні результати були в у 59% жінок, а хибнонегативні – у 39%. Це підтверджують і власні дослідження. У свою чергу, Г.М. Савельєва і співавтори показали, що більше ніж у 50% випадків при проведенні ГСГ визначити стан маткових труб неможливо. Крім того, у випадку виявлення проксимального трубного блоку складною проблемою є диференціальна діагностика між корнуальним спазмом і справжньою проксимальною трубною обструкцією. Внутрішньовенне застосування гладеньком'язових релаксантів та простагландинів може деякою мірою допомогти виявити спазм у трубі. Однак ці дані не отримали достовірного підтвердження [21].

Низька діагностична цінність ГСГ зумовлена також частими технічними артефактами, які можуть призвести до невірного діагнозу. Так, випадкове потрапляння пухирців повітря в маткову трубу може бути помилково розцінено як поліп. Проходження контрасту в маткові або яєчникові вени іноді помилково приймають за тік рідини по трубі. Крім того, при суттєвій різниці в резистентності між двома трубами контраст проникає в трубу з меншою резистентністю. У такому випадку можна помилково встановити блок маткової труби з більшою резистентністю. Неточне введення цервікальної канюлі призводить до потрапляння контрасту в піхву та до помилкового діагнозу трубної оклюзії. До того ж більшість авторів повідомляють про низьку діагностичну точність ГСГ щодо діагностики перитубарних спайок [22, 36].

Отже, можна стверджувати, що на сьогодні ГСГ може відігравати лише допоміжну роль при дослідженні патології маткових труб, і даний метод слід використовувати як скринінговий у жінок з безпліддям за наявності низького ризику трубної оклюзії. Застосування ГСГ має певну кількість побічних ефектів, головними з яких є тазова інфекція, що трапляється в 1–3% випадків, та больовий синдром [24].

Серед багатьох діагностичних методів деякі автори як альтернативу ГСГ пропонують використовувати *трансвагінальну гідролaparоскопію/фертилоскопію*. Ця процедура звичайно комбінується з гістероскопією та хромогідротубацією. Після пункції заднього склепіння піхви в умовах гідрофлотації за допомогою спеціального троакара й мінілапароскопа можлива пряма візуалізація органів малого таза, оцінка прохідності маткових труб та ступеня поширеності спайкового процесу. Відсутність досліджень, які оцінюють ефективність і прогностичну значимість даного методу, та певна кількість побічних ефектів обмежують широке застосування цього методу у практичній медицині [21].

Кімопертубація – метод, що дозволяє визначити не тільки прохідність маткових труб, але і їх скоротливу активність. До недоліків дослідження належать неспроможність диференціювати прохідність однієї або обох маткових труб.

Ультразвукове дослідження органів малого таза. Загальноприйнятими термінами, що відображають ультразвукове дослідження матки та її придатків, є «соногістерографія», «соносальпінгографія» та «гістеросальпінгосонографія». Хоча М.В. Медведєв та співавтори (1998) вважають більш точним термін «ехогістеросальпінгоскопія».

Важливо пам'ятати, що під час трансвагінальної ехографії маткова труба в нормі (якщо вона не представлена рідинним порожнинним утворенням у вигляді гідро-, піо- чи гематосальпінксу) не візуалізується. Для її візуалізації необхідно заповнення просвіту труби контрастним агентом. Діагностика патологічних змін в порожнині матки (поліп ендометрія, субмукозна лейоміома, синехії, вади розвитку) також значно полегшується за рахунок чіткої границі між ехоконтрастною речовиною і ендометрієм. Крім того, акустичне

посилення відбитого сигналу контрастною речовиною покращує зображення об'єкта.

Використовують анехогенні контрасти (0,9% розчин натрію хлориду, дистильована вода) і гіперехогенні ехоконтрасти. До останніх належить еховіст-200, який є суспензією мікрочастинок D-галактози в концентрації 20 мг/мл у 20% водному розчині. Препарат нетоксичний, не має тератогенних, ембріотоксичних, мутагенних та канцерогенних властивостей.

Гіперехогенні контрастні препарати в жінок з трубним безпліддям використовують для діагностики прохідності маткових труб та визначення рівня оклюзії. Після оцінки стану порожнини матки датчик орієнтують вздовж просвіту маткової труби і послідовно оцінюють заповнення контрастом її інтерстиціального, істмічного, ампулярного відділів.

У свою чергу, у більшості випадків у разі використання анехогенних розчинів закінчення про неможливість маткових труб доводиться робити за непрямими ознаками, що знижує інформативність методу: за появою вільної рідини в проекції придатків матки та в позаматковому просторі. Слід зазначити, що в разі застосування анехогенних контрастів, на відміну від гіперехогенних, значно краще візуалізується порожнина матки та виявляється внутрішньоматкова патологія. Враховуючи різні властивості ехоконтрастів, з метою підвищення ефективності діагностики патологій органів малого таза розроблено метод подвійного контрастування. Проте деякі автори відзначають, що при великому досвіді лікаря та за умов застосування якісної ультразвукової апаратури з 2D та 3D ефектом немає необхідності у застосуванні дорогих контрастних речовин [34].

За допомогою **HyCoSy** виявляється така внутрішньоматкова патологія, як поліпи ендометрія, субмукозна лейоміома, вади розвитку, синехії. Зокрема, діагностична точність виявлення підслизової лейоміоми і поліпів ендометрія даним методом досягає 100%, гіперплазії ендометрія – 87%. При порівняльній оцінці діагностичної значимості гістероскопії, HyCoSy і трансвагінальної ехокопії для оцінки стану порожнини матки, проведеної С. Atalas і співавторами [18], виявлена велика інформативність HyCoSy порівняно з ГСГ та трансвагінальною ехокопією (91% проти 73% та 36% відповідно). Приблизно такі ж дані отримані і іншими дослідниками [27]. С. Atalas і співавтори [18] стверджують про можливість проведення диференціальної діагностики дворогої матки і матки з перетинкою за допомогою HyCoSy.

Отже, можна зробити висновок, що для дослідження порожнини матки і маткових труб HyCoSy є більш інформативним та безпечним методом на відміну від ГСГ [2]. Такі переваги, як неінвазивність, можливість застосування в амбулаторних умовах, відсутність необхідності в анестезії, відсутність ускладнень, відносна технічна простота за наявності досвіду, дешевизна, дозволяють використовувати HyCoSy як скринінговий метод обстеження безплідного подружжя [28].

Однак є дані, що в деяких випадках спроба проведення HyCoSy може виявитися невдалою через зворотний тік рідини з порожнини матки внаслідок облітерації цервікального каналу, а також за наявності множинної лейоміоми матки великих розмірів із субмукозним розташуванням вузлів.

Слід зазначити, що діагностична точність інтерпретації результатів HyCoSy залежить від професійної оцінки отриманих даних. До того ж, візуалізація маткової труби за допомогою HyCoSy обмежена через звивистість труби. Не менш важливим фактором, який знижує точність процедури, є труднощі оцінки току гіперехогенної контрастної речовини з фімбріального відділу труби в черевну порожнину. По-перше, це зумовлено складністю диференціації між гіперехоген-

ною контрастною речовиною і петлями кишечника. А по-друге, важко відрізнити вільний тік контрастної речовини з маткової труби в черевну порожнину від обмеженого спайками рідинного сакатного утворення. Ці недоліки HyCoSy деякою мірою усуваються в разі використання 3D ультразвукового апарату. Однак навіть цей апарат при HyCoSy не дає змоги візуалізувати тазові перитонеальні спайки [20].

Протипоказаннями для проведення HyCoSy, як і інших методів дослідження стану маткових труб, є гострі запальні захворювання генітального тракту і загальні інфекційні процеси, підозра на вагітність, маткова кровотеча.

Хоча деякі автори переконливо демонструють високу інформативність використання наведених вище методів оцінки прохідності маткових труб, власні дослідження вказують на низьку діагностичну точність і специфічність ГСГ і контрастної гістеросальпінгосонографії порівняно з діагностичною лапароскопією.

Для діагностики трубно-перитонеального безпліддя використовується також **гістероскопія**. Даний метод дослідження дає можливість оцінити стан трубно-маткового сполучення та перші декілька міліметрів труби. Проте як показав аналіз даних літератури [31] та результати власних досліджень, гістероскопія відіграє вторинну роль в оцінці трубно-перитонеальної патології. Заслужують на увагу дослідження Р. De Sutter, які показали, що значення виявлених за допомогою гістероскопії у деякого числа обстежених безсимптомних поліпів, міоми або спайок у ділянці трубно-перитонеального отвору, які не діагностуються за допомогою УЗ-дослідження, є не настільки доведеним, щоб вважати їх етіологічними факторами трубно-перитонеального безпліддя [24]. Однак у діагностиці внутрішньоматкової патології гістероскопія є більш ефективним методом порівняно з ГСГ та гістеросальпінгосонографією [31].

Підсумовуючи вищезазначене, можна зробити висновок, що більшість методів діагностики трубно-перитонеального безпліддя мають невелику діагностичну цінність, низькі чутливість і специфічність та, в кращому випадку, можуть бути застосовані як скрінінгові.

Впровадження в широку клінічну практику сучасних ендоскопічних технологій значно підвищило ефективність діагностики трубно-перитонеального безпліддя. Ще в 1972 р. K. Swolin і M. Rosenkrantz показали переваги діагностичної **лапароскопії** (ЛС) над іншими методами дослідження патології маткових труб, зокрема ГСГ. На сьогодні ЛС є золотим стандартом у діагностиці трубно-перитонеального безпліддя. Діагностична точність ЛС у виявленні причини жіночого безпліддя надзвичайно висока та досягає 97,6% [33]. Лапароскопія дозволяє напряму візуалізувати органи малого таза, оцінити прохідність маткових труб та ступінь поширення спайкового процесу. Завдяки відмінній візуалізації, мінімальній травматизації тканин, низькій частоті післяопераційних ускладнень, зниженню частоти спайкоутворення, сприятливому перебігу післяопераційного періоду, швидкому відновленню фізіологічних функцій організму в післяопераційний період та доброму косметичному ефекту, ЛС стала методом, без якого неможливі сучасна діагностика та лікування трубно-перитонеального безпліддя.

Однак ми можемо стверджувати, що нормальне функціонування маткових труб залежить не тільки від анатомічної прохідності маткових труб, що виявляється під час ЛС, але й від стану ендосальпінксу, м'язової стінки, кровопостачання та іннервації маткових труб.

Отже, вимогою до сучасних ендоскопічних технологій та нових діагностичних методів повинно бути забезпечення оцінки не тільки анатомічної прохідності, але й функціональної спроможності маткових труб у цілому.

У пошуку нових методів дослідження функціональної спроможності маткових труб ряд авторів рекомендують

поєднувати **лапароскопію із сальпінгоскопією** [30, 31]. З тих пір, як з'явилося перше повідомлення про можливість сальпінгоскопії під час реконструктивних мікрохірургічних втручань на маткових трубах, підвищився інтерес до сальпінгоскопічної техніки як методу діагностики внутрішньотрубно-перитонеальної патології, що може впливати на репродуктивні наслідки. Так, Antony та співавтори повідомили, що, навіть у разі підтвердження анатомічної прохідності маткових труб та відсутності перитубарних спайок при ЛС, у 25,8% жінок під час сальпінгоскопії виявляються пошкодження слизової оболонки маткових труб різного ступеня [31]. Однак незважаючи на перспективність цього методу, останні повідомлення Y.C. Cheong, T.C. Li показали, що тільки у 57% пацієнток було можливо повністю оцінити стан слизової оболонки маткових труб за допомогою цього методу, що пов'язане з технічними труднощами введення канюлі (10,6%), обмеженою візуалізацією (16,4%) та трубною перфорацією (3,7%) [21]. Крім того, Dechaud і співавтори у своїх дослідженнях не виявили кореляції між патологією слизової оболонки маткових труб, діагностованою під час сальпінгоскопії, та порушенням фертильності [22]. Це зумовлює ту обставину, що сьогодні сальпінгоскопію використовують тільки з дослідницькою метою.

Отже, на теперішній час пріоритетність ЛС як методу діагностики трубно-перитонеального безпліддя не викликає сумніву. Проте незважаючи на широке використання ендоскопічних методів, раціональні підходи до оцінки стану маткових труб на сьогодні ще дискутуються та потребують подальшого дослідження. Потрібні додаткові дослідження для порівняння ефективності різних методів діагностики патології маткових труб.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алыгауси И.Ю. Сравнительная оценка гистеросальпингографии, лапароскопии и гистероскопии в диагностике трубного бесплодия и внутриматочной патологии: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1992.
2. Баканова Д.Н. Возможности фертилологии в диагностике женского бесплодия: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006.
3. Использование лапароскопии у больных трубно-перитонеальным бесплодием / Эндоскопия и альтернативные подходы в хирургическом лечении женских болезней / Под ред. В.И. Кулакова, Л.В. Адамян. – М., 2001. – 308 с.
4. Квициани К.Д. Методы оценки состояния маточных труб у женщин с бесплодием // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 2. – С. 13–15.
5. Краснопольская К.В., Штыров С.В., Мачанските О.В., Чеченова Ф.К. Исходы реконструктивно-пластических операций при трубно-перитонеальной форме бесплодия // Probl. репродук. – 2001. – № 3. – С. 12–15.
6. Кулаков В.И., Овсянникова Т.В. Значение лапароскопии в клинике бесплодия: структура и частота патологии, эффективность лечения // Probl. репродук. – 1996. – № 2. – С. 35–37.
7. Кулаков В.И. Бесплодный брак: Современные подходы к диагностике и лечению. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2005. – 616 с.
8. Манухин И.Б., Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии. – М., 2001.
9. Манухин И.Б., Аксененко В.А. Репродуктивное здоровье у больных воспалительными заболеваниями придатков матки. – Ставрополь, 2002.
10. Панаева Е.Ю. Значение эндоскопических методов в диагностике и лечении бесплодия трубно-перитонеального и эндокринного генеза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Уфа, 1997.
11. Пирогова В.И. Эффективность эндоскопических втручань у лікуванні трубно-перитонеальної неплідності / В.И. Пирогова, І.В. Козловський // Практична медицина: Наук.-практ. журн. – 2005. – Т. 11, № 1. – С. 20–23.
12. Стрижаков А.Н., Каграманова Ж.А., Якубович Д.В. Клинико-иммунологическое обоснование терапии больных острым воспалением придатков матки // Вопр. акуш. и гинекологии, акушерства и перинатол. – 2004. – № 3 (1). – С. 26–29.
13. Сухих Г.Т., Назаренко Т.А. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010.
14. Фандеева Л.В., Здановский В.М., Аншина М.Б. и др. Значение лапаро-

- скопии в диагностике трубно-перитонеального бесплодия // Пробл. репродук. – 1995. – № 1. – С. 44–47.
15. Федоров В.Д. Хирургическая «эпидемиология» образования спаек в брюшной полости / В.Д. Федоров, В.А. Кубышкин, И.А. Козлов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2004. – № 6. – С. 50–53.
16. Aboulgar M.A., Mansour R.T., Serour G.I. // Hum. Reprod. Update. – 1998. – Vol. 4, № 6. – P. 882–890.
17. Abuzeid M.I. // Middle East Fertil. Soc. J. – 1998. – Vol. 2. – P. 5–6.
18. Atalas C, Akarsu C, Aksoy E. et al. // Hum. Reprod. – 1997. – Vol. 13. – P. 487–490.
19. Campo R., Gords S., Brosens I. // Reprod. Biomed. Online. – 2002. – Vol. 2, Suppl. 3. – P. 40–45.
20. Chan C.W. Comparison of three-dimensional hysterosalpingo-contrast-sonography and diagnostic laparoscopy with chromopertubation in the assessment of tubal potency for the investigation of subfertility / C.W. Chan, NG Ernest H.Y., Tang Ol-Shan [et al.] // Acta Obstet Gynecol Scand – 2005. – № 84. – P. 909–913.
21. Cheong Y.C. Evidence-based management of tubal disease and infertility / Y.C. Cheong, Li T.C // Current Obstetrics & Gynaecology – 2005. – № 15. – P. 306–313.
22. Crosignani P.G. Optimal use of infertility diagnostic tests and treatments/ P.G. Crosignani, B.L. Rubin // The ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) Capri Workshop Group. Human Reproduction. – 2007. – Vol. 15, № 3. – P. 723–732.
23. Dechaund H., All Ahmed S.A., Aligier N. et al. // Eur. J. Obstetr. Gynaecol. Reprod. Biol. – 2001. – Vol. 94, № 1. – P. 97–102.
24. De Sutter P. Rational diagnosis and treatment in infertility / P. De Sutter // Best Practice & Research Clinical Obstetrics and Gynaecology – 2006 – Vol. 20, № 5. – P. 647–664.
25. Deichert U., Shlif R., van de Sandt M., Junke I. // Hum. Reprod. – 1989. – Vol. 4. – P. 835.
26. Gords S., Watrelot A., Campo R, Brosens I. // Fertil. and Steril. – 2001. – Vol. 76, № 6. – P. 1238–1241.
27. Kelts M.D., Arice A., Kim A.H. et al. // Fertil. and Steril. – 1997. – Vol. 67. – P. 670–674.
28. Kim A.H., Adamson G.D., Kelts M.D. et al. // Fertil. and Steril. – 1998. – Vol. 69. – P. 841–844.
29. Lower A.M. The impact of adhesions on hospital readmissions over ten years after 8849 open gynaecological operations: an assessment from the Surgical and Clinical Adhesions Research Study / A.M. Lower, R.J. Hawthorn, H. Ellis [et al.] // BJOG. – 2000. – № 107. – P. 855–862.
30. Marana R. The prognostic role of salpingoscopy in laparoscopic tubal surgery / R. Marana, G.F. Catalano, L. Muzii [et al.] // Human Reproduction. – 2000. – Vol. 14, № 12. – P. 2991–2995.
31. Mencaglia L. Endoscopic surgery and diagnosis in infertility management and assisted reproductive techniques / L. Mencaglia // Gynaecological Endoscopy. – 2000. – № 9. – P. 9–17.
32. Muylder X. De // Мйд. Trop. – 1995. – Vol. 55, № 2. – P. 160–164.
33. Okunlola M.A. Assessment of tubal factor contribution to female infertility in a low resource setting: Hysterosalpingography vs. Laparoscopy / M.A. Okunlola, O.J. Adebayo, A.A. Odukogbe [et al.] // Journal of Obstetrics and Gynaecology. – 2005. – Vol. 25, № 8. – P. 803–804.
34. Spalding H., Martikeinen H., Souppila P.A., Tekay A. // Hum. Reprod. – 1997. – Vol. 12. – P. 2261–2264.
35. Strandell A. // Reprod. Biomed. Online. – 2002. – Vol. 2, Suppl. 3. – P. 37–39.
36. Verhoeve H.R. Diagnostic tests in reproductive medicine / H.R. Verhoeve, F. van der Veen // Gynecological and Perinatal Practice. – 2006. – № 6. – P. 20–25.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ПРЕЭКЛАМПСИЯ ИМЕЕТ ГЕНЕТИЧЕСКУЮ ПРИРОДУ

Сотрудники университета Северной Каролины выяснили, что в плаценте женщин, перенесших состояние преэклампсии, содержится повышенное количество определенного гена.

Этот ген связан с регулированием иммунитета человека. Утверждается, что данное открытие поможет лучше ухаживать за пациентками и новорожденными.

У 10 процентов всех беременных женщин наблюдается состояние преэклампсии, 15 процентов всех преждевременных родов вызваны этим нарушением. Симптомы пре-

эклампсии - быстрое увеличение АД, которое может спровоцировать сердечный приступ и отказ органов у беременной. Не так давно ученые предположили, что преэклампсия - это аутоиммунное нарушение, связанное с тем, что иммунитет матери воспринимает плаценту как чужеродное тело и атакует его. Исследователям пока не удалось установить, какие именно механизмы включаются в организме при преэклампсии.

Изучив плаценты у пациенток с преэклампсией, ученые выяснили, что ряд генов, отвечающих за аутоиммунное

распределение, не контролировался организмом. У женщин с преэклампсией их было больше, чем у здоровых. У этих пациенток регулирование энзима, связанного с превращениями сиаловой кислоты, было прекращено. Роль сиаловой кислоты состоит в том, что она покрывает любую клетку человеческого тела и сигнализирует иммунной системе, что эта клетка "своя", а не чужеродная. Когда этот механизм не работает, организм принимается разрушать сам себя.

Источник: <http://dr20.ru>

Вплив кверцетину та тіотриазоліну на зміни бронхоальвеолярного лаважу в щурів під впливом циклофосфану та опромінення

І.Ф. Хурані

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Дослідження присвячено вивченню протекторної дії антиоксидантів кверцетину та тіотриазоліну при хіміопроменевому пошкодженні легень у щурів різних генетичних ліній. Під дією циклофосфаміду і опромінення найбільш виражені пошкодження бронхоальвеолярного епітелію виявлялись у спонтанно-гіпертензивних щурів, найменш виражені – у щурів групи Вістар. Застосування кверцетину та тіотриазоліну значно зменшує дегенерацію епітелію, зменшує кількість еритроцитів, макрофагів та зруйнованих клітин у бронхоальвеолярному лаважі, що найбільш помітно в щурів групи Fisher 344 та спонтанно-гіпертензивних. Це доводить роль генетичних факторів у розвитку постхіміопроменевих пошкоджень і у виборі методу протекторної терапії.

Ключові слова: хіміопроменеві пошкодження легень, бронхоальвеолярний лаваж, тіотриазолін, кверцетин.

Комбіноване та комплексне лікування раку молочної залози, що включає в себе хіміотерапію та променевою терапію, супроводжується великою кількістю ускладнень та побічних ефектів, серед яких пошкодження легень виявляється більш ніж у 50% пацієнток. Кінцевим результатом токсичного впливу цитостатиків і опромінення на легеневу тканину є розвиток пневмофіброзу [1].

В основі ксенобіотичної дії променевої терапії, у тому числі на легеневу тканину, лежить вільнорадикальне окиснення ліпідів й білків, яке вважається універсальним механізмом пошкодження клітин [4]. Більшість протипухлинних препаратів у присутності кисню утворюють вільні радикали, що призводить у разі поєднання променевої і цитостатичної терапії до кумуляції їх токсичних ефектів. Саме тому в розробці протекторної терапії останнім часом велике значення надається антиоксидантному захисту органів і тканин.

Нашу увагу привернули потужні антиоксидантні властивості кверцетину та тіотриазоліну. Кверцетин володіє значним спектром фармакологічних ефектів і широко застосовується в медицині [2]. Його антиоксидантна дія пов'язана зі структурними особливостями препарату й зумовлена здатністю проникати крізь клітинні мембрани, захищати їх ліпідний шар, блокувати пероксидацію ліпідів й інактивувати вільні радикали [6]. Високою мембраностабілізуючою, антиоксидантною та протизапальною дією володіє і тіотриазолін, що робить застосування цих препаратів в якості пульмопротекторів особливо привабливим.

Метою дослідження було вивчити протекторні властивості кверцетину і тіотриазоліну на моделі експериментального постхіміопроменевого пневмофіброзу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводилось на білих лінійних щурах-самцях масою 200–300 г трьох генетичних ліній (Fisher 344, Wistar, спонтанно-гіпертензивні). Тварини були розподілені на кілька груп: А – контрольна; В – щури, яким опромінювали легені; С – щури, яким вводили внутрішньочеревно циклофосфамід; D – щури, яким опромінювали легені і вводили циклофосфамід; E – щури, яким опромінювали легені і які

отримували кверцетин та тіотриазолін; F – щури, яким вводили внутрішньочеревно циклофосфамід і які отримували кверцетин та тіотриазолін; G – щури, яким опромінювали легені, вводили циклофосфамід і які отримували кверцетин та тіотриазолін. У кожній групі було по 10 щурів різних генетичних ліній (1 – Fisher 344, 2 – Wistar, 3 – спонтанно-гіпертензивних).

Опромінення протягом 5 днів проводилось на дистанційному гамма-терапевтичному апараті «FCC8000 Cobalt60-F», активність джерела А=3872Ки на момент опромінення. Сумарна вогнищева доза склала 40 Гр.

Циклофосфамід вводили внутрішньочеревно в дозі 100 мг/кг двічі на добу, кверцетин у дозі 10 мг/кг та тіотриазолін у дозі 50 мг/кг вводили 1 раз на добу через шлунковий зонд.

Під час дослідів тварини отримували напівсинтетичний раціон, що забезпечувало надходження оптимальних кількостей незамінних нутрієнтів.

Виведення тварин з експерименту проводилось на 30-ту добу під каліпсоловим наркозом (75 мг/кг п/ш) шляхом декапітації. Проводився бронхолегеневий лаваж теплим (37 °C) ізотонічним розчином натрію хлориду з наступним цитологічним дослідженням центрифугату. Використовували фарбування препаратів за Романовським–Гімзою [3, 5].

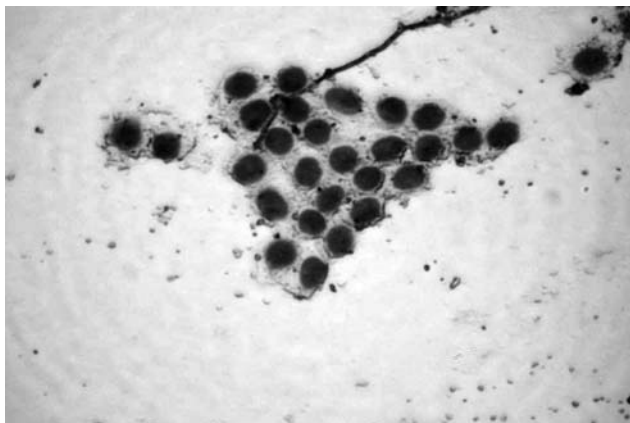
РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За оцінкою клітинного складу компонентів бронхолегеневого лаважу в щурів різних генетичних ліній суттєвих відмінностей не виявлено. У всіх щурів контрольної групи незалежно від лінії в препаратах переважав нормальний призматичний епітелій, поодинокі макрофаги та еритроцити (мал. 1).

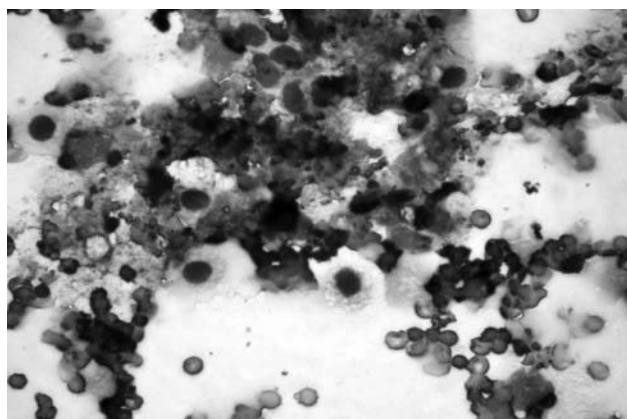
Як нами було показано в попередніх дослідженнях, після опромінення щурів у різних генетичних ліній були виявлені помітні розбіжності як у загальних проявах променевих реакцій, так і в цитологічній картині бронхоальвеолярного лаважу. Цитологічні зміни проявились дистрофією призматичного епітелію, появою пінистих макрофагів та сплющеного епітелію і були найбільш вираженими у спонтанно-гіпертензивних щурів (мал. 2).

У разі поєднання опромінення із введенням циклофосфаміду токсичні ефекти значно посилились: виявлялися виражена дегенерація епітелію бронхів та альвеол, збільшення кількості пінистих макрофагів, еритроцитів, метаплазованих та зруйнованих клітин призматичного епітелію в бронхоальвеолярному лаважі, а також розвиток мукозитів. Найбільш вираженими цитологічні зміни також були у спонтанно-гіпертензивних щурів, а найменш вираженими – у щурів групи Вістар, що доводить залежність радіо- і хіміорезистентності легеневої тканини щурів від генетично зумовлених факторів (мал. 3).

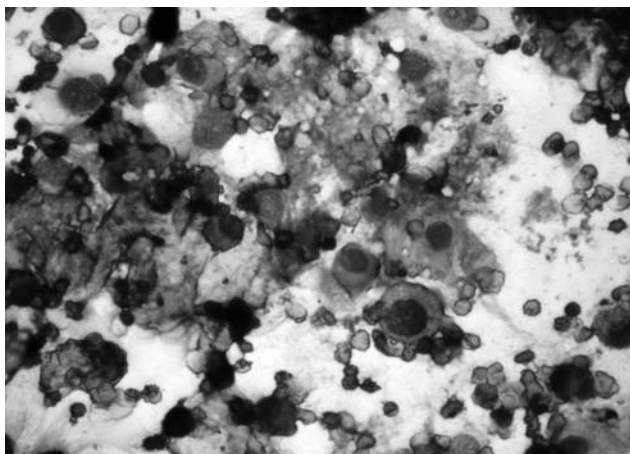
Застосування препаратів кверцетину та триазоліну, які володіють значним антиоксидантним та імуномодулюючим потенціалом, сприяє підвищенню резистентності тканин та



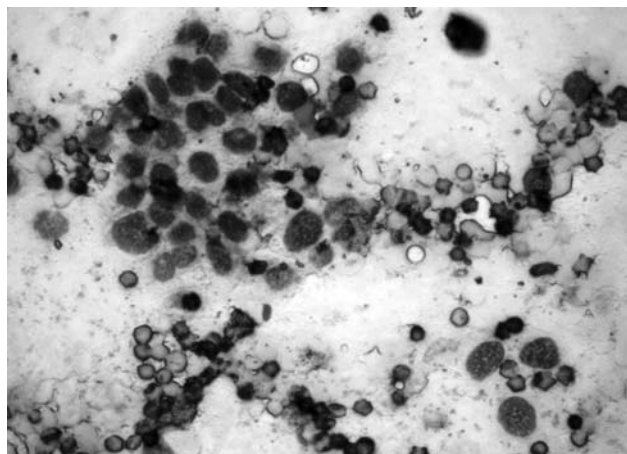
Мал. 1. Група А (контроль). Клітини призматичного епітелію. Фарбування за Романовським-Гімзою. Зб. 40x10



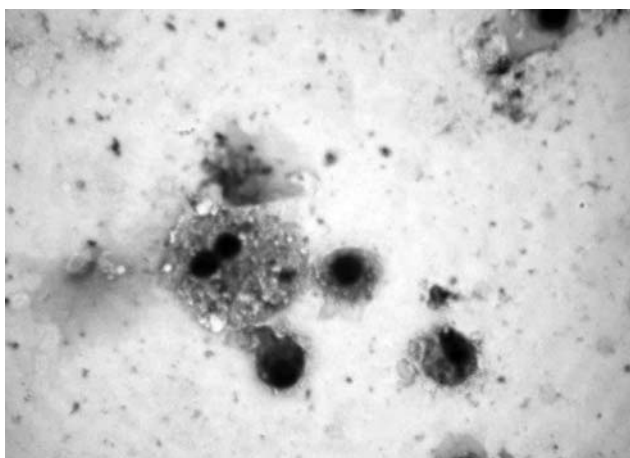
Мал. 2. Група В-3 (спонтанно-гіпертензивні, опромінення). На тлі клітин призматичного епітелію з явищами дистрофії та дегенерації поодинокі пінисті макрофаги, еритроцити. Фарбування за Романовським-Гімзою. Зб. 40x10



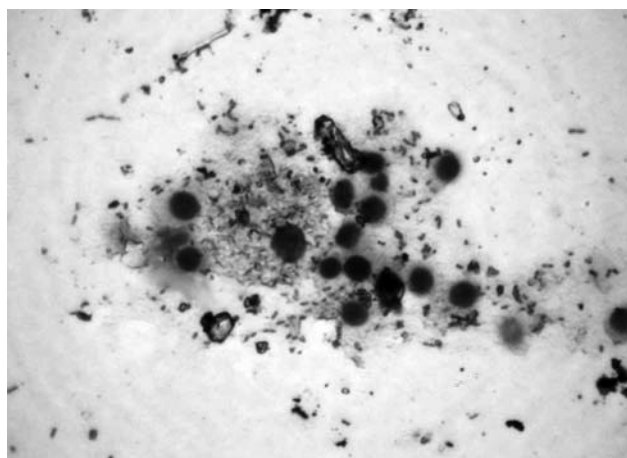
Мал. 3. Група D-3 (спонтанно-гіпертензивні, опромінення+циклофосфамід). Численні макрофаги та еритроцити на тлі зруйнованих клітин призматичного та альвеолярного епітелію. Фарбування за Романовським-Гімзою. Зб. 40x10



Мал. 4. Група E-1 (Fisher 344, опромінення+кверцетин та тіотриазолін). Призматичний епітелій з незначними явищами дистрофії. Фарбування за Романовським-Гімзою. Зб. 40x10



Мал. 5. Група F-3 (спонтанно-гіпертензивні, циклофосфамід+кверцетин та тіотриазолін). Двоядерний макрофаг на тлі незначної дистрофії призматичної епітелію. Фарбування за Романовським-Гімзою. Зб. 40x10



Мал. 6. Група G-3 (спонтанно-гіпертензивні, опромінення + циклофосфамід + кверцетин та тіотриазолін). Поодинокий макрофаг на тлі незначної дегенерації призматичного епітелію та мікрофлори. Фарбування за Романовським-Гімзою. Зб. 40x10

їх антиоксидантному захисту. Це проявилось зниженням деструктивних процесів у легеневій тканині, зумовлених опроміненням. Так, за даними цитологічного дослідження бронхоальвеолярного лаважу виявлено значне зменшення вираженості дистрофії призматичного епітелію, кількості пінистих макрофагів і пошкоджених епітеліальних клітин в усіх групах щурів.

Особливо помітною протекторна дія кверцетину та тіотриазоліну була в групі Fisher 344 та спонтанно-гіпертензивних щурів (мал. 4).

Введення щурам кверцетину та тіотриазоліну на тлі застосування циклофосфаміду значно зменшило розвиток мукозитів. Так, кон'юнктивітів у групі тварин Fisher 344 не спостерігалось зовсім, а в групі спонтанно-гіпертензивних щурів їх кількість зменшилась від 6 до 3 випадків. Діарейний синдром, який був найбільш вираженим у спонтанно-гіпертензивних щурів, також значно зменшився, а у тварин групи Fisher 344 майже не спостерігався. Щурі стали більш активними, у них зменшилась полідипсія і тахіпноє. У щурів лінії Вістар прояви інтоксикації під впливом циклофосфаміду були мінімальними, тому застосування кверцетину та тіотриазоліну не мало особливого ефекту, хоча відзначалось незначне прискорення приросту маси тіла тварин.

У цитологічних мазках виявлено зменшення кількості пінистих макрофагів та метаблазованого епітелію, особливо в групі спонтанно-гіпертензивних щурів (мал. 5).

Як і в попередніх випадках найбільш помітними були зміни в препаратах спонтанно-гіпертензивних щурів та щурів лінії Фішер, меншою мірою у щурів лінії Вістар.

Застосування кверцетину та тіотриазоліну на тлі поєднання опромінення з введенням циклофосфаміду значно зменшило токсичний вплив обох методів.

Так, гематурія, яка з'являлась на третій день після опромінення і введення циклофосфаміду в усіх групах щурів, у групі Вістар не спостерігалась взагалі, а в групах Фішер та спонтанно-гіпертензивних щурів скоротилась від 5 до 2–3 днів.

Діарея, що найбільш тривалою та вираженою була в групі спонтанно-гіпертензивних щурів, під впливом протекторів значно зменшилась. Удвічі зменшилась частота алопеції: з 4 до 2 тварин групи Фішер і з 10 до 6 спонтанно-гіпертензивних щурів. При цьому площа ділянок з випадінням шерсті також значно зменшилась.

Кількість тварин з кон'юнктивітом також зменшилась: у спонтанно-гіпертензивних щурів з 8 до 5, у щурів групи Фішер з 3 до 1; у групі Вістар кон'юнктивіт не спостерігався. У щурів лінії Вістар прояви інтоксикації були порівняно з Fisher 344 і спонтанно-гіпертензивними щурами значно меншими, тому і протекторна дія кверцетину та тіотриазоліну була менш помітною.

Звертає на себе увагу зменшення кількості еритроцитів, макрофагів та зруйнованих клітин під впливом кверцетину та тіотриазоліну, що найбільш помітним було у спонтанно-гіпертензивних щурів (мал. 6).

Отже, резистентність щурів різних генетичних ліній до пошкоджувальної дії опромінення і циклофосфаміду, а також до протекторного впливу кверцетину та тіотриазоліну різна, що доводить роль генетичних факторів у розвитку постхіміопроменевих пошкоджень.

ВИСНОВКИ

1. Під впливом ксенобіотичних факторів, таких, як опромінення і введення циклофосфаміду, у щурів різних генетичних ліній розвиваються токсичні ефекти різного ступеня вираженості.

2. Найбільш виражені мукозити, алопеція, геморагічний цистит та дегенерація бронхоальвеолярного епітелію виявля-

ються у спонтанно-гіпертензивних щурів, найменш виражені – у щурів лінії Вістар.

3. Застосування в якості протекторів кверцетину та тіотриазоліну попереджує розвиток постхіміопроменевих пошкоджень дихальної системи щурів. Найбільш вираженим протекторний ефект був у групах Fisher 344 та спонтанно-гіпертензивних щурів.

Вивчення ролі генетичних факторів у розвитку постхіміопроменевих легневих пошкоджень у хворих на рак молочної залози може стати новим напрямком фундаментальних наукових досліджень, що допоможуть у виборі протекторної терапії й дозволить розробити ряд профілактичних заходів у клінічній практиці.

Влияние кверцетина и тиотриазолина на изменения бронхоальвеолярного лаважа у крыс под влиянием циклофосфана и облучения И.Ф. Хурани

Исследование посвящено изучению протекторного действия антиоксидантов кверцетина и тиотриазолина при химиолучевом повреждении легких у крыс разных генетических линий. Под действием циклофосфамида и облучения наиболее выраженные повреждения бронхоальвеолярного эпителия выявлялись у спонтанно-гипертензивных крыс, наименее выраженные – у крыс группы Вистар. Применение кверцетина и тиотриазолина значительно уменьшает дегенерацию эпителия, уменьшает количество эритроцитов, макрофагов и разрушенных клеток в бронхоальвеолярном лаваже, что наиболее заметно у крыс группы Fisher 344 и спонтанно-гипертензивных. Это доказывает роль генетических факторов в развитии постхимиолучевых повреждений и в выборе метода протекторной терапии.

Ключевые слова: химиолучевые повреждения легких, бронхоальвеолярный лаваж, тиотриазолин, кверцетин.

Influence of quercetin and thiotriazoline on bronchoalveolar lavage changes in rats under the influence of cyclophosphane and irradiation I.F. Hourani

The research is devoted to the study of protective effect of antioxidants quercetin and thiotriazoline during chemoradiation lung damage in rats of different genetic lines. Under the action of cyclophosphamide and irradiation the most severe damages of bronchoalveolar epithelium were discovered in spontaneously-hypertensive rats, the least severe – in the Wistar rat group. Quercetin and thiotriazoline application significantly reduces epithelial degeneration, reduces the number of erythrocytes, macrophages and destroyed cells in the bronchoalveolar lavage, what is the most noticeable in the group of rats Fisher 344 and in spontaneously-hypertensive rats. It proves the role of genetic factors in the development of postchemoradiation damages and in choosing a protective therapy.

Key words: chemoradiotherapy lungs damages, bronchoalveolar lavage, Thiotriazoline, Quercetin.

ЛІТЕРАТУРА

1. Воротынцева Н.С. Рентгенопульмонология / Н.С. Воротынцева, С.С. Голев. – М.: МИА, 2009. – 280 с.
2. Корекція ендотеліальної дисфункції, викликаній впливом γ -опромінення, за допомогою розчинного та ліпосомального кверцетину / О.В. Кислова, А.Л. Сапатий, І.Г. Купновицька та ін. // Фізіологічний журнал. – 2006. – № 3. – С. 78–81.
3. Петрова А.С. Цитологическая диагностика опухолей и предопухолевых процессов. – М.: Медицина, 1985. – 304 с.
4. Труфанов Г.Е. Лучевая терапия / Г.Е. Труфанов, М.А. Асатурян, Г.М. Жаринов. – М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2007. – 192 с.
5. Филиппов В.П. Бронхоальвеолярный лаваж при диффузных поражениях легких. – М.: Медицина, 2006. – 80 с.
6. Carvalho K. The natural flavonoid quercetin ameliorates cerulein-induced acute pancreatitis in mice / K. Carvalho, T. Morais, T. Melo et al. // Biol. Pharm. Bull. – 2010. – Vol. 33 (8). – P. 1534–1539.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»

1. 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).
2. 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).
3. 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.
4. 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.
5. Ф.И.О. автора, название статьи, резюме и ключевые слова подаются на русском, украинском и английском языках.
6. 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, желательнее 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).
7. Таблицы должны быть компактными. Название столбцов и строк должны соответствовать их содержанию, текст подается без сокращений.
8. Список цитированной литературы подается в соответствии с общепринятыми правилами оформления.
9. В статье не допускается сокращения слов, кроме общепринятых в научной литературе. Все измерения подаются в системе единиц СИ.
10. Статья должна содержать практические выводы и рекомендации для клиницистов.
11. Редакция оставляет за собой право редактировать статьи.
12. При несоблюдении указанных требований оформления статьи, редакция возвращает ее авторам без рассмотрения.
13. Статья должна быть записана в формате WORD-97, 98, 2000–2003; размер шрифта — 12 пунктов.
14. 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.

«Медицинский издательский дом «Профессионал», e-mail: office@zdr.kiev.ua

НАШИ ПРАВИЛА:

из букв в помеченных клетках сложите ключевое слово и пришлите на адрес редакции на открытке с пометкой «КОНКУРС КРОССВОРДОВ», ЗЖ №3 или на электронную почту редакции office@zdr.kiev.ua

**до 10 июня 2011 г.
(по почтовому штемпелю).**

По телефону, факсу и другими способами ответы не принимаются. Не забудьте указать свои имя, фамилию и точный адрес.

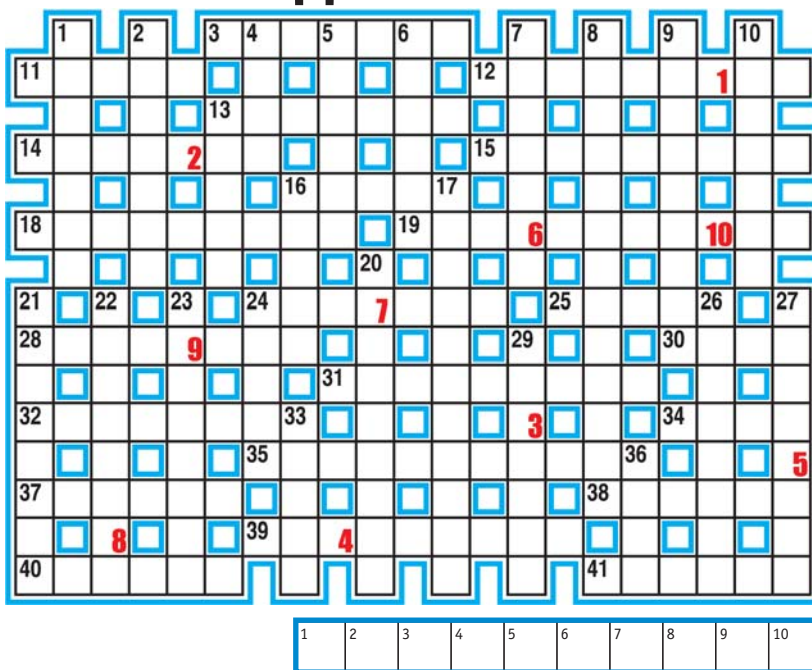
Победители конкурса кроссвордов опубликованного в журнале «Здоровье женщины» №1/2011

1. Тихонов В.Т., г. Донецк
2. Антоненко А.А., г. Киев
3. Колесниченко Н.И., г. Львов
4. Савченко А.О., г. Симферополь
5. Яценко Д.А., г. Киев.

Первые пять счастливиц, кто правильно разгадает кроссворд, получат приз – банное полотенце



КРОССВОРД



ПО ГОРИЗОНТАЛИ:

3. Острый тиреодит.
11. Один из самых востребованных одно-разовых медицинских инструментов.
12. Женский врач.
13. Специалист по профилактике, диагностике и лечению деформаций и нарушений функций костно-мышечной системы.
14. Опущение или выпадение органов малого таза.
15. Наличие и повышенное содержание жироподобных соединений в крови.
16. Характерный звук при бруксизме.
18. Грубая составляющая продуктов растительного происхождения; незаменима для желающих всегда оставаться в хорошей форме.
19. Дар, объединяющий Вангу и Вольфа Мессинга.
24. Рубец как субпродукт.
25. Ребенок-всезнайка.
28. Эта диета набирает все большую популярность. Согласно ей, продукты делятся на три цветовые группы: красную, желтую и зеленую.
30. Остров Свободы с высочайшим уровнем врачебных услуг.
31. Для оптимиста - это всего лишь неудачный вариант дороги к победе.
32. Комплекс упражнений для тренировки гибкости.
34. Минимальная единица речи.
35. Физиологическое явление восприятия двух разных цветовых тонов как одинаковых при их пристальном рассмотрении в течение некоторого времени.
37. Простофиля, разиня, бездельник, озорник.
38. Разложение.
39. Характерное мешковидное расширение кровеносного сосуда, возникающее вследствие перерастяжения и истончения его стенок.
40. Соль азотной кислоты.

41. Упругое и прочное синтетическое волокно, добавляемое в чулочные изделия и женское белье.

ПО ВЕРТИКАЛИ:

1. Внутриматочное средство контрацепции.
2. Аспирин как химическое соединение.
4. Туловище человека.
5. Наведение чистоты.
6. Местное малокровие, чаще обусловленное сосудистым фактором (сужением или полной обтурацией просвета артерии), приводящее к временной дисфункции или стойкому повреждению ткани или органа.
7. Этот материал используется в качестве оболочки и содержимого имплантов.
8. Воспаление брюшины, покрывающей сигмовидную кишку.
9. Желчегонное средство.
10. Все то, что улучшает настроение.
13. И морфин, и героин, и кодеин.
16. Фиброзный рак.
17. Комплекс теорий и методов, предназначенных для объяснения роли бессознательного в жизни человека. Разработан З. Фрейдом.
20. Чревоугодие.
21. Стероидный гормон, производимый в основном фолликулярным аппаратом яичников у женщин.
22. Поливитаминный препарат.
23. Сорт мяса.
24. Меланхолия.
26. Один из наистарейших грязевых курортов, расположенный в 13 км от центра Одессы.
27. Омертвление органа, части тела вследствие нарушения кровообращения.
29. Преобразование какой-либо стороны общественной жизни, при сохранении основ его политического или экономического уклада.
33. Четвёртый по величине город в Турции.
36. Климатический курорт в Крыму.

Обраний...
проти вірусів, бактерій, пухлинних клітин _



Лаферобіон

Випускається у формі ін'єкцій та супозиторіїв

Рекомбінантний інтерферон альфа 2-в



Р.П. супозиторіїв № 534109-30020000 від 20.07.09
Р.П. ін'єкцій: № 228/09-30020000 від 20.07.09



Україна, 03680, м. Київ, вул. Миколи Амосова, 9
тел./факс: (044) 529-21-93, www.biofarma.ua

АКТОВЕГИН®

NYCOMED



Мощный
универсальный
антигипоксикант
для профилактики
и лечения
ишемического
поражения
органов и тканей

ЭНЕРГИЯ ЖИЗНИ

- Высокая эффективность и безопасность, доказанная многолетней клинической практикой
- Прогнозируемый эффект в составе комплексной терапии
- Широкий выбор лекарственных форм



Препарат 2006 и 2010 года
в VII и XI Национальном
рейтинге «ПАНАЦЕЯ»



Р.с. №№UA/9047/07/01, UA/9047/02/01, UA/9047/04/01, UA/9047/01/01, UA/9047/06/01, UA/9047/03/01, UA/9047/05/01
ООО «Никомед Украина»: Украина, 03150, г. Киев, ул. Красноармейская, 55Г
Тел.: +38 (044) 200 38 18, факс: +38 (044) 200 38 16.