

# Здоровье женщины

ISSN 1992-5921

№3 (99) '2015

ЖУРНАЛ ВЫХОДИТ  
С ФЕВРАЛЯ 1998 ГОДА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ 10

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ  
РЕПРОДУКТИВНОЙ  
МЕДИЦИНЫ 14

ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ  
ИНФЕКЦИЯ: АКТУАЛЬНАЯ  
ПРОБЛЕМА СОВРЕМЕННОЙ  
ГИНЕКОЛОГИИ 21

СПАЕЧНЫЙ ПРОЦЕСС  
В ГИНЕКОЛОГИИ 42

ДЕФИЦИТ ВИТАМИНА D  
И ЕГО СОВРЕМЕННАЯ  
ЛАБОРАТОРНАЯ  
ДИАГНОСТИКА 88

ХРОНИЧЕСКИЙ ВИРУСНЫЙ  
ГЕПАТИТ С: ВЛИЯНИЕ  
НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ 124

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ПРЕНАТАЛЬНАЯ  
ДИАГНОСТИКА ПРАВСТОРОННЕЙ  
И ДВОЙНОЙ ДУГИ АОРТЫ 140

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

наиболее  
доступный препарат  
в пересчете на 100 мг<sup>2</sup>



уникальная форма капсул,  
единая для перорального и  
вагинального путей введения<sup>1</sup> все эффекты прогестерона,  
необходимые для физиологического  
сохранения беременности<sup>1,4</sup>

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



**BESINS**  
HEALTHCARE  
Innovating for Well-being

<sup>1</sup> Инструкция по применению препарата  
<sup>2</sup> «Жанте-Кристин» Фармацевтический комбинат «Южная Россия»  
Заявка на регистрацию: Форма прогестерона в дозированной форме  
за период 2014 года (на 100 мг) при пересчете на 100 мг (прогестерон) и 100 мг (дидрогестерон) в сутки  
<sup>3</sup> 2014-2015 гг.  
<sup>4</sup> World J Gynecol 2014; 5(1): 1-10

Полная информация содержится в инструкции для медицинского использования препарата  
«Информация для профессиональной деятельности специалистов здравоохранения»



9 771992 592002 >

# diclofenac natrium Диклоберл®

„Золотий” стандарт  
проти запальної терапії!<sup>1,2</sup>

Збалансований  
інгібітор ЦОГ<sup>3</sup>

Достовірно вища  
ефективність, ніж у  
селективного  
інгібітора ЦОГ-2  
мелоксикама<sup>4</sup>

Показує однакову  
гастроінтестинальну  
переносимість в  
порівнянні з  
селективним  
інгібітором ЦОГ-2  
мелоксикамом<sup>5</sup>



Не впливає на  
метаболізм  
хряща<sup>6</sup>

Наявність  
ін'єкційної форми,  
таблеток,  
ретардних капсул  
та ректальних  
свічок<sup>7</sup>

Можливість  
індивідуального  
підбору дози

В комбінації з кардіопротекторними дозами АСК диклофенак показує  
низький ризик гастроінтестинальних ускладнень у порівнянні з іншими  
НПЗП (в тому числі селективними інгібіторами ЦОГ-2)<sup>8</sup>

Інформація про рецептурний лікарський засіб для професійної діяльності спеціалістів в галузі охорони здоров'я.

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТС М01А В05.

Склад: Супозиторії: 1 супозиторій містить диклофенаку натрію 100 мг або 50 мг; Таблетки: 1 таблетка, вкрита оболонкою, кишковорозчинна, містить диклофенаку натрію 50 мг; Ампули: 1 мл розчину для ін'єкцій містить 25 мг (1 ампула містить 3 мл розчину для ін'єкцій, що дорівнює 75 мг диклофенаку натрію); Капсули: 1 капсула тверда пролонгованої дії містить диклофенаку натрію 100 мг.

Показання. Для лікування запальних та дегенеративних форм ревматизму, ревматоїдного артриту, анкілозуючого спонділіту, остеоартриту, спонділоартриту, вертебрального болювого синдрому, несуглобового ревматизму, гострих нападів подагри, ниркової та біліарної колики, болю та набряку після травм і операцій (Диклоберл® N 75), тяжких нападів мігрені (Диклоберл® N 75).

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

Спосіб застосування та дози. Дозування диклофенаку натрію залежить від тяжкості перебігу захворювання і інтервал доз, що рекомендуються, становить 50-150 мг диклофенаку натрію на добу, для чого застосовують різні лікарські форми препарату Диклоберла із різним вмістом діючої речовини. Рекомендується застосовувати мінімальну ефективну дозу препарату протягом найкоротшого періоду часу. При комбінованому застосуванні різних лікарських форм препарату максимальна добова доза не повинна перевищувати 150 мг диклофенаку натрію. У тяжких випадках добову дозу Диклоберл® N 75 можна збільшити до двох ін'єкцій по 75 мг, Диклоберл® супозиторії 100 мг – 1 раз на добу, супозиторії 50 мг – 1-3 рази на добу, таблетки 50 мг – 1-3 рази на добу. В умовах нападу мігрені загальна добова доза диклофенаку не має перевищувати 175 мг.

Побічні реакції. Біль у грудях, набряки, інфаркт міокарда, інсульт, порушення кровотворення (анемія, лейкопенія, тромбоцитопенія), панцитопенія, агранулоцитоз), головний біль, сонливість, нечіткість зору та диплопія, шум у вухах, нудота, блювання, діарея, незначні кровотечі, диспепсія, метеоризм, спазми шлунка, утворення виразок, гастрит, стоматит, запор, панкреатит, екзема, еритема, реакції гіперчутливості, такі як шкірний висип та свербіж, алергічний васкуліт, астма, підвищення рівня трансаміназ у крові, психотичні реакції, депресія, тривожність, нічні жахіливі сновидіння, безсоння.

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® супозиторії 100 мг від 02.08.2013 №684 та 50 мг від 29.10.2010 №930, Диклоберл® 50 таблетки від 30.05.2012 №403, Диклоберл® N 75 від 10.07.2014 №483, Диклоберл® ретард від 17.08.2012 №641). Перед застосуванням та/або призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.

Виробник Диклоберл® супозиторії 50 мг та 100 мг, таблетки 50 мг, Диклоберл® ретард: Берлін-Хемі АГ (Менаріні груп), Плінкер Вер 125, 12489 Берлін, Німеччина.

Виробник Диклоберл® N 75: А.Менаріні Мануфактурінг Логістіке енд Сервісес С.р.Л. Біа Сете Санті 3, 50131 Флоренція, Італія.

<sup>1</sup> Pavelka K. A comparison of the therapeutic efficacy of diclofenac in osteoarthritis: a systematic review of randomised controlled trials. *Current Medical Research and Opinion*. 2012 Jan;28(1):163-78.

<sup>2</sup> Ukrainian IMS and PharmXplorer (Morian) data 2013, АТС3 М01А, (UN, molecules): Diclofenac is the most often prescribed NSAID (M01A) in the Ukraine.

<sup>3</sup> Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA and Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* Vol. 96, pp. 7563-7568, June 1999. *Pharmacology*.

<sup>4</sup> Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, Alegre C, Baumelou E, Bagaud B, Dequeker J, Isomaki H, Littlejohn G, Mau J, Papaiozoglou S. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. *International ME-LISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. Br J Rheumatol* 1998 Oct;37(10):1142.

<sup>5</sup> Dreiser RL, Le Parc JM, Velicet P and Lieu PK. Oral meloxicam is effective in acute sciatica: two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. *Inflamm.res.* 50, Supplement 1 (2001), S17-S23.

<sup>6</sup> Blot L, Marcellis A, Devogelaer J-P, Manicourt D-H. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. *British Journal of Pharmacology* (2000) 131, 1413-1421.

<sup>7</sup> Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® супозиторії 100 мг від 02.08.2013 №684 та 50 мг від 29.10.2010 №930, Диклоберл® 50 таблетки від 30.05.2012 №403, Диклоберл® N 75 від 09.08.2011 №490, Диклоберл® ретард від 17.08.2012 №641).

<sup>8</sup> Lanas A, Garcia-Rodriguez LA, Arroyo MT, Gomollon F, Feu F, Gonzalez-Perez A, Zapata E, Bastida G, Rodrigo L, Santolaria S, Guell M, de Argila CM, Quintero E, Borda F, Pique JM and on behalf of the Investigators of the Asociacion Española de Gastroenterología (AEG). Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. *Gut* 2006;55:1731-1738.

\* Дослідження "in-vitro".

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою:  
Представництво виробника "Берлін-Хемі АГ" в Україні, 02098, м. Київ, вул. Березняківська, 29,  
тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89



**BERLIN-CHEMIE**  
**MENARINI**



# ФУЦИС®

(флуконазол)  
таблетки 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг  
дисперговані таблетки ДТ 50 мг  
гель 5 мг/г

## Лідер в Україні серед препаратів флуконазолу<sup>1</sup>



ПАНАЦЯ  
ПРЕПАРАТ  
РОКУ 2014



ПАНАЦЯ  
ПРЕПАРАТ  
РОКУ 2013





ПАНАЦЯ  
ПРЕПАРАТ  
РОКУ 2011



ПАНАЦЯ  
ПРЕПАРАТ  
РОКУ 2009



 Виробник:  
«Кусум Хелтхкер ПБТ. ЛТД»  
тел.: (044) 495-82-88  
www.kusumhealthcare.com

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

UA/7617/01/01  
UA/7617/01/02  
UA/7617/01/03  
UA/7617/01/04  
UA/7617/02/01  
UA/7617/03/01

<sup>1</sup> Згідно з даними системи дослідження ринку «Фармстандарт» компанії «МОРІОН» у березні 2015 р.

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

**ФУЦИС® 150 мг № 1** Р.П. МОЗ України № UA/7617/01/03. **Склад.** 1 таблетка містить флуконазолу 150 мг. **ФУЦИС®** Р.П. МОЗ України № UA/7617/01/01, № UA/7617/01/02, № UA/7617/01/03, № UA/7617/01/04. **Склад.** 1 таблетка містить флуконазолу 50 мг, 100 мг, 150 мг або 200 мг. **ФУЦИС® ДТ** Р.П. МОЗ України № UA/7617/02/01. **Склад.** 1 таблетка містить флуконазолу 50 мг. **ФУЦИС®** Р.П. МОЗ України № UA/7617/03/01. **Склад.** 1 г гелю містить 5 мг флуконазолу.

**Назва і місцезнаходження виробника.** КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПБТ. ЛТД. SP 289 (A), Rico Indl. Area, Sporanki, Bhiwadi (Raj.), India. **Фармакотерапевтична група.** Протигрибкові засоби. Код АТС J02A C01. **Показання для застосування.** **Фуцис® 150 мг № 1:** гострий вагінальний кандидоз, кандидозний баланіт. **Фуцис® 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, Фуцис® ДТ:** кандидоз слизових оболонок, включаючи кандидоз ротоглотки та кандидоз стравоходу; кандидурія, хронічний кандидоз шкіри і слизових оболонок; хронічний атрофічний кандидоз (кандидоз, спричинений використанням зубних протезів); гострий або рецидивуючий вагінальний кандидоз; кандидозний баланіт; дерматомікози, включаючи мікоз стоп, мікоз гладенької шкіри, паховий дерматомікоз; різнобарвний лишай та кандидозні інфекції шкіри; дерматофитний оніхомікоз; криптококовий менінгіт; коцидіодомікоз; інвазивні кандидози; профілактика рецидивів вагінального кандидозу (4 або більше випадки на рік); профілактика кандидозних інфекцій у пацієнтів із тривалою нейтропенією. **Діти.** Препарат можна застосовувати дітям віком від 5 років. Кандидоз слизових оболонок (кандидоз ротоглотки, кандидоз стравоходу), інвазивний кандидоз, криптококовий менінгіт, профілактика кандидозних інфекцій у пацієнтів зі зниженим імунітетом. **Фуцис® гель:** дерматомікози, спричинені дріжджами та дерматофітами, а саме: епідермофітія стоп, трихофітія гладенької шкіри, пахові епідермофітії, різнобарвний лишай, інфекції, спричинені Candida. **Противпоказання.** **Фуцис® 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, Фуцис® ДТ:** гіперчутливість до флуконазолу гіперчутливість до флуконазолу, інших азольних сполук або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; одночасне застосування флуконазолу та терфенадину пацієнтам, які застосовують флуконазол багаторазово у дозах 400 мг/добу та вище; одночасне застосування флуконазолу та інших лікарських засобів, що подовжують інтервал QT та метаболізуються за допомогою ферменту CYP3A4 (наприклад, цизаприду, астемізолу, пімозиду, хінідину та еритроміцину). **Фуцис® гель:** підвищена чутливість до флуконазолу або азольних сполук, близьких до нього за хімічною структурою. **Побічні ефекти.** **Фуцис® 50 мг, 100 мг, 150 мг, 200 мг, Фуцис® ДТ.** Центральна та периферична нервова система: головний біль, запаморочення, судороги, порушення смаку. Серцево-судинна система: подовження інтервалу QT, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует». Травна система: біль у животі, діарея, диспепсія, нудота, блювання. Печінка/жовчовидільна система: підвищення рівню аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази, холестаза, жовтяниця. Імунна система: анафілаксія, включаючи ангіоневротичний набряк, набряк обличчя та свербіж шкіри, кропив'янка. Шкіра та її придатки: висипання, свербіж, медикаментозний дерматит, кропив'янка. **Фуцис® гель:** можливе подразнення шкіри.

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



# НАСОЛОДА ЧИСТОТОЮ І ЛЕГКІСТЮ



**YURIA-PHARM**

ІНСТРУКЦІЯ по застосуванню виробу медичного призначення. Вагінальний гель на основі гіалуронової кислоти. GYNODEK (ГІНОДЕК). Склад. GYNODEK (ГІНОДЕК) – вагінальний гель, до складу якого входить декаметоксин та гіалуронова кислота. Гель має однорідну, білу консистенцію, без запаху. Склад: Вагінальний гель на основі гіалуронової кислоти 0,5%, 5 мл у контейнері полімерному, містить Декаметоксин 1,0 мг. Гіалуронат натрію 25,0 мг. Лактатний буфер рН 3,8-4,5 до 5,0 мл. Вагінальний гель на основі гіалуронової кислоти 1,0%, 5 мл у контейнері полімерному, містить Декаметоксин 1,0 мг. Гіалуронат натрію 50,0 мг. Лактатний буфер рН 3,8-4,5 до 5,0 мл. Вагінальний гель на основі гіалуронової кислоти 1,5%, 10 мл у контейнері полімерному, містить Декаметоксин 1,5 мг. Гіалуронат натрію 100,0 мг. Лактатний буфер рН 3,8-4,5 до 10,0 мл. Вагінальний гель на основі гіалуронової кислоти 2,0%, 10 мл у контейнері полімерному, містить Декаметоксин 2,0 мг. Гіалуронат натрію 150,0 мг. Лактатний буфер рН 3,8-4,5 до 10,0 мл. Вагінальний гель на основі гіалуронової кислоти 1,5%, 10 мл у шприці попередньо заповненому містить Декаметоксин 2,0 мг. Гіалуронат натрію 150,0 мг. Лактатний буфер рН 3,8-4,5 до 10,0 мл. Для профілактики інфекційно-залежного запалення статевих органів. Профілактика інфекцій – засадиляє усадкаєть в порожнині та в каналі цервікалі перед оперативними втручаннями, малі діаметричних операції, перед пологами, штучним перериванням вагітності, до та після кесарячення ВМС. Склад: що утворюється суспензією слизової оболонки піни (страфічний злам слизової оболонки у постменопаузній період, подразнення, печіння, свербеж висхідна частина сиринжової, заповнюють шлунково-шлункового тракту, прийоми антибіотиків, гормонів, контрацептивів). Для поліпшення гігієни полових, для замісту промислових під час природних полових. При передрадянських пологах, після розриву амніотичного мішка. Профілактика інфекцій, які передаються статевим шляхом. Месамідаї. GYNODEK (ГІНОДЕК) – вагінальний гель, до складу якого входить декаметоксин та гіалуронова кислота. Гель підтримує рН та вологість слизової піни, запобігаючи формуванню нормальної мікрофлори, захищає від різних інфекцій, усуває дискомфорт та свербіж в статевих органах. Декаметоксин чинить антимікробну, протигрибкову дію та концентрується на цитоплазматичній мембрані (ЦПМ) мікробної клітини і в'ядається з фосфоліпидними групами ліпідів мембран, порушуючи проникність ЦПМ мікроорганізму. Декаметоксин викликає стійку відсутність мікроорганізмів стійких до антибіотиків. Декаметоксин не всмоктується слизовою оболонкою, не ушкоджує шарики та ранино поверхню. Гіалуронова кислота має властивість в'язувати воду, чим забезпечує підтримку вологості в слизовій оболонці піни, проявляє регенеруючу та ранозагоювальні властивості, а також покращує відривковий процес в слизовій оболонці піни. Протікозанні. Підвищує нервову чутливість комонентів, що входить до складу піни. Склад застосування в домі. Тільки для інтравагінального застосування! Контейнер полімерний містить два або три гелеві шарики (в залежності від об'єму контейнеру), їх не потрібно змивати до використання. Рекомендується додати при статі, що утворюється суспензією слизової оболонки піни та інфекційно-залежного запалення статевих органів (спалити) 2-3 рази на добу, курс лікування – 10 днів. Для профілактики інфекційно-залежного запалення статевих органів і вагітності та після операцій (реконструкція драл статевих органів). Для поліпшення гігієни полових, для замісту промислових під час природних полових, при передрадянських пологах, після розриву амніотичного мішка рекомендація додати статі 5-10 мл. Гель входить під час вагітності в об'єктність, під час полових, починаючи з першого вагінального об'єктування. При вагітності вагінальному об'єктуванню необхідна кількість 3-5 мл гелю на стертину уранітну і рівномірно розподіляти цю кількість по полових шляхах. Додатково введення гелю слід проводити через 15-30 хвилин після розриву амніотичного мішка. Кількість, необхідна для одних полових, в середньому становить від 10 до 30 мл гелю. Для профілактики інфекцій, що передаються статевим шляхом, рекомендується застосовувати GYNODEK (ГІНОДЕК) щодня після завершення статевих актів. Використання. Використовувати тільки вагінально. Не використовувати всередині, якщо немає терміну придатності або пошкодження упаковки. При вагітності та годуванні груддю перед застосуванням проконсультуватися з вашим лікарем. Не слід застосовувати, якщо є алергія на будь-які компоненти, термін придатності, зрок, умови зберігання. Зберігати в сухому, захищеному від світла, недоступному для дітей місці при температурі не вище 30°C. Не заморожувати. Назва та адреса виробника: ТОВ «Юрія-Фарм» Україна, 03000, м. Київ, вул. М. Антоновича, 101/В | +38044 275-02-42, на завод: ТОВ «Юрія-Фарм» Україна 18000, м. Черкаси, вул. Вербового, 100. Реєстраційне посвідчення № 136577/2014 від 16.10.2014



## ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ 3 (99)/2015

### УЧРЕДИТЕЛИ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ  
УКРАИНЫ

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

ГУ «ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ, АКУШЕРСТВА  
И ГИНЕКОЛОГИИ НАМН УКРАИНЫ»

ГУ «УКРАИНСКИЙ ИНСТИТУТ  
СТРАТЕГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ  
МЗ УКРАИНЫ»

ЩЕРБИНСКАЯ Е.С.

БАХТИЯРОВА Д.О.

### АДРЕС ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ И ТЕЛЕФОНЫ РЕДАКЦИИ И ИЗДАТЕЛЕЙ

Украина, 03039, Киев, а/я 36

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

+38(067) 233-75-91

E-mail: office@zdr.kiev.ua; woman@d-line.org.ua

### НАШ ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС: 74598

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

Тираж – 5500 экз.

Периодичность издания – 10 номеров в год.  
Журнал зарегистрирован в Государственном  
комитете информационной политики, телевидения и  
радиовещания Украины. Свидетельство о  
регистрации КВ №20930-10730ПР от 29.08.2014 г.

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

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

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

### РЕКОМЕНДОВАНО

Ученым советом Национальной медицинской  
академии последипломного образования  
им. П.Л. Шупика. Протокол № 4 от 8.04.2015 г.

Подписано к печати 30.04.2015 г.

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

Типография «УКРДРУК.ЮА»,

г. Киев, ул. Мельникова, 186, тел. (044) 255-19-25

© Министерство здравоохранения Украины, 2015

© Национальная медицинская академия  
последипломного образования им. П.Л. Шупика, 2015

© ГУ «Институт педиатрии, акушерства и  
гинекологии НАМН Украины», 2015

© Щербинская Е.С.

© Бахтиярова Д.О.

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК УКРАИНЫ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ

ГУ «ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ, АКУШЕРСТВА  
И ГИНЕКОЛОГИИ НАМН УКРАИНЫ»

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

ГУ «УКРАИНСКИЙ ИНСТИТУТ СТРАТЕГИЧЕСКИХ  
ИССЛЕДОВАНИЙ МЗ УКРАИНЫ»

## ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ HEALTH OF WOMAN

### Всеукраинский научно-практический журнал

ИЗДАЕТСЯ ПРИ ПОДДЕРЖКЕ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ  
МЕДИЦИНСКИХ НАУК УКРАИНЫ,

АССОЦИАЦИИ АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ УКРАИНЫ,

АССОЦИАЦИЯ ПЕРИНАТОЛОГОВ УКРАИНЫ,

УКРАИНСКОГО ИНСТИТУТА СЕКСОЛОГИИ И АНДРОЛОГИИ

### ГЛАВНЫЙ НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ

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

### ГЛАВНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

**Р. А. Моисеенко**,  
д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой  
детской неврологии и медико-социальной  
реабилитологии НМАПО им. Шупика

### ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

### ЭКСПЕРТНАЯ ГРУППА РЕЦЕНЗЕНТОВ

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

### НАУЧНЫЕ КОНСУЛЬТАНТЫ

**Б. М. Венцковский**, член-корр. НАМН  
Украины, д-р мед. наук, профессор  
**И. И. Горпинченко**, д-р мед. наук,  
профессор – консультант рубрики  
«Женская сексология»  
**В. В. Подольский**, д-р мед. наук, профессор  
**Г. А. Слабкий**, д-р мед. наук, профессор  
**Научные редакторы**  
**А. Е. Дубчак**, д-р мед. наук, профессор  
**Г. К. Степанковская**, д-р мед. наук,  
профессор

### ДИРЕКТОР ПО РЕКЛАМЕ

И. Н. Лукавенко

### ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

А. А. Попильнюк

### РЕКЛАМА

И. В. Арестович

Е. О. Панова

### ЛИТЕРАТУРНЫЙ РЕДАКТОР

Е. Я. Котляр

### КОРРЕКТОР

Л. В. Сухих

### ДИЗАЙН И ВЕРСТКА

С. О. Обедникова

**Председатель  
редакционной коллегии**  
В. В. Каминский

### Редакционная коллегия

Т. В. Авраменко  
В. М. Астахов  
П. Н. Баскаков  
В. А. Бенюк  
В. В. Бережной  
О. А. Берестовой  
В. И. Бойко  
Б. М. Венцковский  
И. Б. Венцковская  
И. Б. Вовк

**Л. И. Воробьева**

Ю. В. Вороненко  
В. А. Владимиров  
Н. А. Геньки  
И. З. Гладчук  
И. С. Глазков  
Е. П. Гнатко  
О. В. Горбунова  
Ф. В. Дахно  
З. М. Дубоссарская  
Е. А. Дудина  
Т. Д. Задорожная  
В. Н. Запорожан  
Л. И. Иванюта  
С. О. Иванюта  
Л. Д. Калюжная  
В. Н. Коломейчук  
Т. В. Лещева

И. С. Лукьянова

Л. Г. Назаренко

Л. И. Омельченко

С. И. Осташко

С. П. Писарева

В. А. Потапов

В. Н. Прилепская (Россия)

А. Г. Резников

Т. Г. Романенко

О. В. Ромашенко

Н. Н. Рожковская

А. Я. Сенчук

С. Н. Сергиенко

А. И. Соловьев

А. А. Суханова

Т. Ф. Татарчук

Р. А. Каченко

В. А. Товстановская

Л. Е. Туманова

А. Г. Цыпкун

В. К. Чайка

Л. И. Чернышова

И. И. Хаца

З. А. Шкиряк-Нижник

Е. Е. Шунько

А. М. Юзько

С. Н. Янюта

Н. Е. Яроцкий



# СОДЕРЖАНИЕ 3 (99)/2015

## ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

- Проблема тютюнопаління у світогляді сучасного лікаря акушера-гінеколога  
С.Г. Біляєв, Л.Г. Назаренко .....10

## АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

- Актуальные вопросы репродуктивной медицины .....14
- Анемии при заболеваниях женской репродуктивной системы  
Н.И. Стуклов .....18
- Папіломавірусна інфекція: актуальна проблема сучасної гінекології  
Л.І. Воробйова .....21
- Сучасний погляд на проблему передчасних пологів у жінок, які споживають опіатні ін'єкційні наркотики  
В.В. Камінський, М.В. Зеленська .....25

## ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Эффективность живых лактобактерий в комбинации с низкой дозой эстриола для восстановления вагинальной флоры после антиинфекционной терапии и предотвращения рецидивов и реинфекций  
E. Ozkinay, M.C. Terek, M. Yayci, R. Kaiser, P. Grob, G. Tuncay .....29

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Особенности сократительной деятельности матки при спонтанных родах у первородящих  
Л.Г. Агакишиева, Э.М. Алиева, Н.В. Аббасова .....35
- Особенности ведения беременности и родоразрешения на фоне острого панкреатита (клинический случай)  
О.В. Голяновский, В.И. Мамчич, Л.А. Журавлева, А.Б. Шутка, И.Д. Галич, М.А. Бачинская .....38
- Спаечный процесс в гинекологии  
М.В. Медведев .....42
- Декскетопрофен – инструмент периоперационного обезболивания  
С.В. Сокологорский .....47
- Хірургічне лікування овариоварикоцеле III ступеня з мінімального доступу у жінок репродуктивного віку  
А.М. Григоренко, С.Б. Чечуга, Г.А. Сілін .....53
- Ведение пациенток с осложненной формой эктопии шейки матки  
Л.А. Озолина .....56

## Офісна гістероскопія – питання профілактики запальних ускладнень

- М.Й. Малачинська .....60
- Порівняльні дані щодо якості підготовки кишечника до колоноскопії (власне дослідження)  
Т.В. Дужа, В.В. Хохлова, Л.Л. Слободенюк .....63
- Роль преіндукції під час проведення індукованих пологів  
С.І. Жук, Н.В. Пехньо, О.В. Марущак .....66
- Бактеріальний вагіноз – терапевтичний погляд на проблему  
О.М. Гопчук .....71

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Диференційований підхід до діагностики і корекції повторної плацентарної дисфункції  
В.І. Бойко, К.М. Лопатка .....76
- Стан мікробіоценозу статевих шляхів у вагітних з ентеровірусною інфекцією  
М.І. Антонюк, Н.О. Ємець, Х.В. Зарічанська .....78
- Ретроспективне оцінювання особливостей секреції стрес-асоційованих та гіпофізарно-тиреоїдних гормонів при перенесеній вагітності  
І.А. Жабченко, З.Б. Хомінська, Г.Е. Яремко, Т.М. Коваленко, І.С. Ліщенко .....81
- Напівкількісний спосіб візуального оцінювання об'єму післяпологової крововтрати  
А.В. Чернов .....83

## ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Дефіцит вітаміну D та його сучасна лабораторна діагностика  
В.Б. Зафт, А.А. Зафт, Ж.О. Клімова, І.В. Бойко, В.В. Галицька, О.В. Рикова .....88

## ГИНЕКОЛОГИЯ

- Опыт применения фитопрепарата Агнукастон у пациенток с недостаточностью функции желтого тела и гиперпролактинемией  
В.П. Сметник, Л.Б. Бутарева .....92
- Пухирний занесок – клінічні аспекти діагностично-лікувальної тактики  
М.Й. Малачинська .....96
- Efficiency rating povidone-iodine in patients before surgery CIN II  
G.V. Chayka, O.A. Taran, T.V. Lobastova .....99
- Зміни активності внутрішньоклітинних транспортних АТФ-азних систем при гіперплазіях ендометрія у жінок з екстрагенітальною патологією  
М.В. Гроховська .....102



# ПОЛИЖИНАКС ПОЛИЖИНАКС ВИРГО НЕОМИЦИН+ПОЛИМИКСИН В+НИСТАТИН

-  **надежно и бережно действует при бактериальном вагините и кандидозе** <sup>1, 2, 4, 5, 9</sup>
-  **действует на возбудителей наиболее распространенных инфекций** <sup>3, 4, 5, 7, 8</sup>
-  **оказывает противовоспалительное действие без гормонов** <sup>3, 8</sup>
-  **для лечения и профилактики послеоперационных и послеродовых осложнений** <sup>1, 2, 6</sup>



**БАЛАНС между  
ЭФФЕКТИВНОСТЬЮ и  
БЕРЕЖНЫМ ОТНОШЕНИЕМ  
к экосистеме влагалища**

Две лекарственные формы для женщин разного возраста

P.C.Nr UA/10193/01/01 Наказ МОЗ № 1019 от 29.12.2014.  
№ UA/7254/01/01 Наказ МОЗ №545 від 07.08.2014

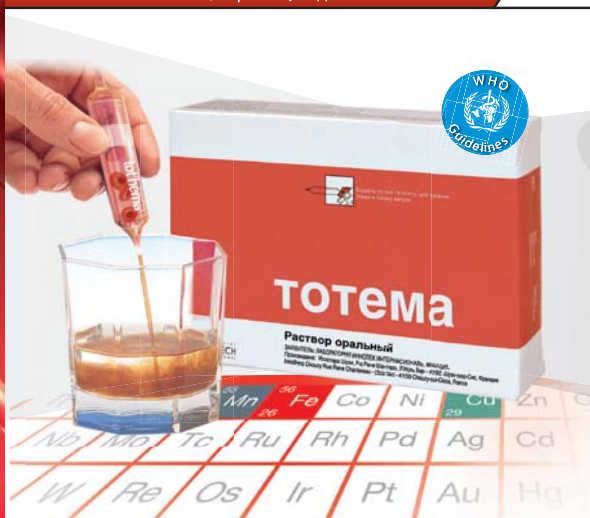
1. Bruhat M A Place association mycosiques vaginites mixtes Rev fr Gynecol Recherche en Obstétrique et Gynécologie. Paris, 10 décembre 2009.
  2. Инструкция по медицинскому применению препарата Полижинакс и Полижинакс Вирго.
  3. HAS 2009. Commission de la transparence. Avis du 1er avril 2009. Polygynax® capsule vaginale et Polygynax® Virgo capsule vaginale.
  4. Serov V N. Using Polygynax® to treat non-specific bacterial and fungal vaginitis. Russian Gyneco-Obstetrical Journal Association. 2001; 1:64-67.
  5. Bergogne-Bérézin E. Flores vaginales normales, vaginites et vaginosis bactériennes : diagnostic et thérapeutique. Antibiotiques 2007;9:139-144.
  6. Summary of product characteristics (SPC) Polygynax® revised in July 2008.
  7. Nosoco.tech. Mesures In-vitro de l'activité de 2 antibiotiques et d'un antifongique vis-à-vis de 17 souches bactériennes. Évaluation de leur association au sein de plusieurs spécialités pharmaceutiques à usage gynécologique. Lyon 25 février 2009.
  8. Kira E F. Multicentre, controlled, randomised comparative trial to evaluate efficacy and safety of the preparation Polygynax®, vaginal capsules and preparation Tergynan®, vaginal tablets in non-specific vaginitis treatment. Internal report Innotech International, 2008. Russian Gyneco Obstetrical Journal Association
  9. Vagoras A, Sestakauskas K. Occurrence of "mixed vaginitis" - evidence in literature. 6th ESIDOG Conference Leuven 28-31 August 2008. Abstract.
- Характеристики препарата смотри на стр. 140

Железодефицитная анемия

## Тотема

Железа глюконат, марганец, медь

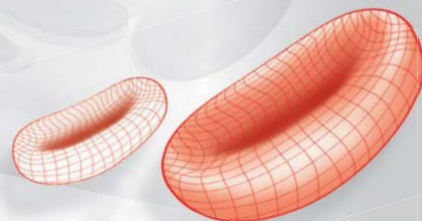
## эффективное и удобное лечение для пациентов всех возрастов



- Уникальный состав
- Доказанная клиническая эффективность <sup>3,4,5,6</sup>
- Быстрая абсорбция<sup>6</sup> (Fe<sup>2+</sup> + Cu)
- Хорошая переносимость <sup>3,7</sup>
- Соответствует требованиям ВОЗ<sup>8</sup> к препаратам железа для лечения железодефицитных состояний
- Удобное дозирование
- Приятный вкус тутти фрутти



**Fe<sup>2+</sup>** + **Cu** + **Mn**  
50 mg    0,70 mg    1,33 mg



- 3 - 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
- 4 - Kovrigina ES, et al. Modern methods of diagnostics of iron deficiency anemia in pregnant women and evaluation criteria of ferrotherapy efficacy. Gynecology - 2005 Vol. 7/2
- 5 - Mtvarelidze Z. et al. Efficacy of totéma® in the treatment of iron deficiency anemia in early childhood with concomitant copper deficiency. Georgian Med News 2005; (121):68-71.
- 6 - Mitchev N. et al. Treatment of iron deficiency anaemia with ferrous gluconate Akush Ginekol (Sofia). 2004;43 Suppl 3:43-8.
- 7 - BSG. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. BSG Guidelines in Gastroenterology. May 2005.
- 8 - WHO Model Lists of Essential Medicines. 17th list, march 2011.

**Склад лікарського засобу:** 1 ампула (10 мл) містить заліза (у вигляді заліза глюконату) 50 мг; марганцю (у вигляді марганцю глюконату) 1,33 мг; міді (у вигляді міді глюконату) 0,7 мг. **Фармакотерапевтична група.** Протиземні засоби. Препарати заліза, різні комбінації. Код АТС В03А Е10. Комбінований препарат, який містить основні мікроелементи, необхідні для підтримання процесу кровотворення. **Показання для застосування.** Залізодефіцитна анемія. Профілактичне лікування залізодефіциту у вагітних жінок, недоношених немовлят, близнюків або дітей, які народжені жінками з дефіцитом заліза. Якщо раціон харчування не містить достатньої кількості заліза. **Спосіб застосування та дози.** Лікування залізодефіцитної анемії: дорослим призначають по 100-200 мг заліза на добу, тобто 2-4 ампули препарату; дітям віком від 1 місяця, препарат призначають із розрахунку 5-10 мг заліза на 1 кг маси тіла на добу. Тривалість курсу лікування повинна бути достатньою для корекції анемії та відновлення депо заліза в організмі. Тривалість лікування залізодефіцитної анемії звичайно становить 3-6 місяців у залежності від виснаженості депо заліза і може бути за необхідності подовжена, якщо не було усунуто причину анемії. Для лікування залізодефіциту застосовують вдвічі меншу дозу препарату ніж для лікування анемії. **Профілактика анемії та залізодефіциту:** для профілактики анемії в період вагітності препарат призначають вагітним із розрахунку по 50 мг елементарного заліза (1 ампула) на день протягом другого та третього триместрів вагітності, або починаючи з 4-го місяця вагітності. **Побічні ефекти.** З боку шлунково-кишкового тракту: нудота, печія, запор, діарея. Можливе тимчасове забарвлення випорожнень у чорний колір, що не має клінічного значення та ніяких наслідків для здоров'я. Можлива тимчасова зміна кольору зубної емалі, яка не має ніяких наслідків для здоров'я і зникає після закінчення лікування. Для запобігання такому явищу достатньо розвести розчин препарату у відповідному напої та під час застосування не тримати його довго у ротовій порожнині. Можливі алергічні реакції (свербіж, висипання, кропив'янка, анафілактична реакція); біль у животі, блювання. **Категорія відпуску.** Без рецепта.

Р.П. № UA/7854/01/01 наказ МОЗ № 752 від 23.08.2013



**Представительство «Лаборатория Иннотек Интернасьональ»  
Киев 01001, ул. М. Житомирская, 6, тел.: (044) 278-06-38**

Материал является специализированным и адресован специалистам здравоохранения. Предназначен для использования в профессиональной деятельности медицинских или фармацевтических работников. Правовой режим информации, изложенной в этом издании или при распространении материала на специализированных мероприятиях, в первую очередь определяется Законом Украины «О научно-технической информации» №3322-XII от 25.06.1993 г.



# СОДЕРЖАНИЕ 3 (99)/2015

**Васкулоендотеліальний фактор росту та ендотеліозалежна дилатація у хворих із синдромом полікістозних яєчників з різною масою тіла**  
Л.А. Могильницька .....105

**Клініко-епідеміологічна характеристика жінок фертильного віку – мешканок промислового регіону України, що перенесли артіфіційний аборт, та особливості використання ними методів контрацепції**  
В.В. Подольський .....110

**Прогнозування виникнення дисфункції яєчників у пацієнок з лейоміомою матки великих розмірів після емболізації маткових артерій**  
Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей, Л.А. Васильченко .....115

## **TORCH-ИНФЕКЦИИ И ЗППП**

**Оцінювання стану сексуального здоров'я жінок з хронічними запальними захворюваннями органів малого таза, зумовленими хламідіями**  
О.В. Ромащенко, В.В. Білоголовська,  
М.О. Щербак .....121

**Хронический вирусный гепатит С: влияние на течение беременности**  
В.А. Бойко, С.А. Симачева .....124

**Протефлазид®: специфическая активность в доклинических исследованиях, эффективность и безопасность применения в клинической практике при заболеваниях, вызванных вирусом папилломы человека (систематический обзор)**  
В.В. Каминский, М.Н. Шалько, [Л.И. Воробьева],  
О.В. Ромащенко, А.И. Гриневич .....128

## **ПЕРИНАТОЛОГИЯ И НЕОНАТОЛОГИЯ**

**Ультразвуковая пренатальная диагностика правосторонней и двойной дуги аорты (анализ 56 наблюдений)**  
Н.П. Веропотвелян, А.А. Бондаренко .....140

**Повторний кесарів розтин: діагностика і профілактика перинатальної патології, відновлення репродуктивного здоров'я**  
Ю.П. Вдовиченко, І.М. Шлапак .....153

**Изменение показателей фетоплацентарного комплекса у пациенток с задержкой внутриутробного развития плода и антенатальными потерями в анамнезе**  
Т.И. Слюсарь, О.Н. Пилипенко, О.А. Джеломанова,  
И.И. Левченко .....156

**Оптимізація тактики допоміжних репродуктивних технологій у пацієнок після різних методів оперативного лікування патології шийки матки**  
С.М. Николішин .....159

## **БЕСПЛОДИЕ И ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ**

**Сравнительная оценка эффективности применения микронизированного прогестерона перорально, интравагинально и сублингвально в циклах вспомогательных репродуктивных технологий и в I триместре наступивших беременностей**  
Е.Н. Борис, А.В. Каминский, В.В. Суменко,  
Л.Н. Онищик, А.В. Сербенюк .....162

**Активний клінічний сонографічний скринінг щитовидної та грудної залоз у жінок з вторинною неплідністю та ранніми репродуктивними втратами в анамнезі**  
О.Д. Дубенко .....169

**Клиническое значение выявления тромбофилии у пациенток с бесплодием и неудачами экстракорпорального оплодотворения**  
В.И. Линников .....175

**Особливості анамнезу жінок з безпліддям та з різними типами субмукозних вузлів**  
О.Л. Пісарєва .....182

### ***Уважаемые авторы!***

С 1 марта 2015 г. публикация статей в журнале «Здоровье женщины» осуществляется на платной основе

100 грн./1800 знаков.








Bionorica®

Порушення менструального циклу?

# Циклодинон®

-  нормалізує менструальний цикл<sup>1</sup>
-  відновлює гормональну рівновагу<sup>2</sup>
-  не містить гормонів<sup>3</sup>



**Таблетки, вкриті оболонкою:** 1 таблетка містить 4 мг екстракту плодів прутняку звичайного натиного сухого (Fructus Agni casti) (7-11 : 1), (екстрагент етанол 70 % (об/об), Краллі **оральні:** 100 г крапель містить 0,240 г (240 мг) екстракту плодів прутняку звичайного натиного сухого (Fructus Agni casti) (7-11 : 1), (екстрагент етанол 70 % (об/об)).  
**Показання.** Порушення менструального циклу і/або безпліддя пов'язане з недостатністю жовтого тіла. **Застосування.** Препарат приймають по 1 таблетці 1 раз на день. Лікування триває протягом 3 місяців без перерви на час менструації. **Протипоказання.** Не можна застосовувати у випадку підвищеної чутливості до плодів прутняку звичайного або до будь-якого із допоміжних компонентів препарату. **Особливі застереження.** У випадку виникнення болю або набухання молочних залоз, а також при порушеннях менструального циклу рекомендується проконсультуватися з лікарем, оскільки ці симптоми можуть свідчити про захворювання, що потребує медичного дослідження. **Застосування у період вагітності або годування груддю.** Не можна застосовувати у період вагітності або годування груддю (може спричинити зменшення лактації). **Побічні реакції.** Після застосування лікарських засобів, які містять плоди прутняку звичайного, повідомлялось про такі симптоми, як головний біль, свербіж або шлунково-кишковий дискомфорт, який проявляється нудотою, болем у ділянці шлунка. Можливі прояви підвищеної чутливості у вигляді висипу, кропив'янки, набряку Квінке, утруднення дихання та ковтання.




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

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

## Розкриваючи силу рослин

Запалення нирок? Цистит?

# Канефрон® Н

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



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

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

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

**Виробник:** Бйонорика (Німеччина)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Необходимый минимум – 90% правильных ответов.

Врачам, приславшим 90% и более правильных ответов, будут высланы сертификаты  
Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика.

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

**За правильные ответы на тесты  
к статье: «Синдром задержки  
развития плода (клиническая лекция)  
(Т.Г. Романенко, І.П. Мельничук,  
М.В. Хименко)**

Кужель Н.А.  
Матвиенко Л.А.

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

Кужель Н.А.  
Селиверстов А.Е.

**За правильные ответы  
на тесты к статье:  
«Внутрішньоутробна інфекція –  
ведення вагітності (клиническая  
лекция)» (Т.Г. Романенко,  
М.В. Хименко,  
І.П. Мельничук)**

Стельмахова И.А.

**За правильные ответы  
на тесты к статье:  
«Сучасні погляди на етіологію,  
патогенез та лікування**

**лейоміоми матки у жінок  
репродуктивного віку  
(Огляд літератури)»  
(А.Г. Корнацька, І.І. Ракша,  
І.С. Колесніченко, Г.В. Чубей)**

Артеменко Е.И.  
Артюх Л.П.  
Николишин З.В.  
Обложко С.В.  
Раснюк Л.П.  
Рылов А.И.  
Садова М.А.  
Шустик Р.П.

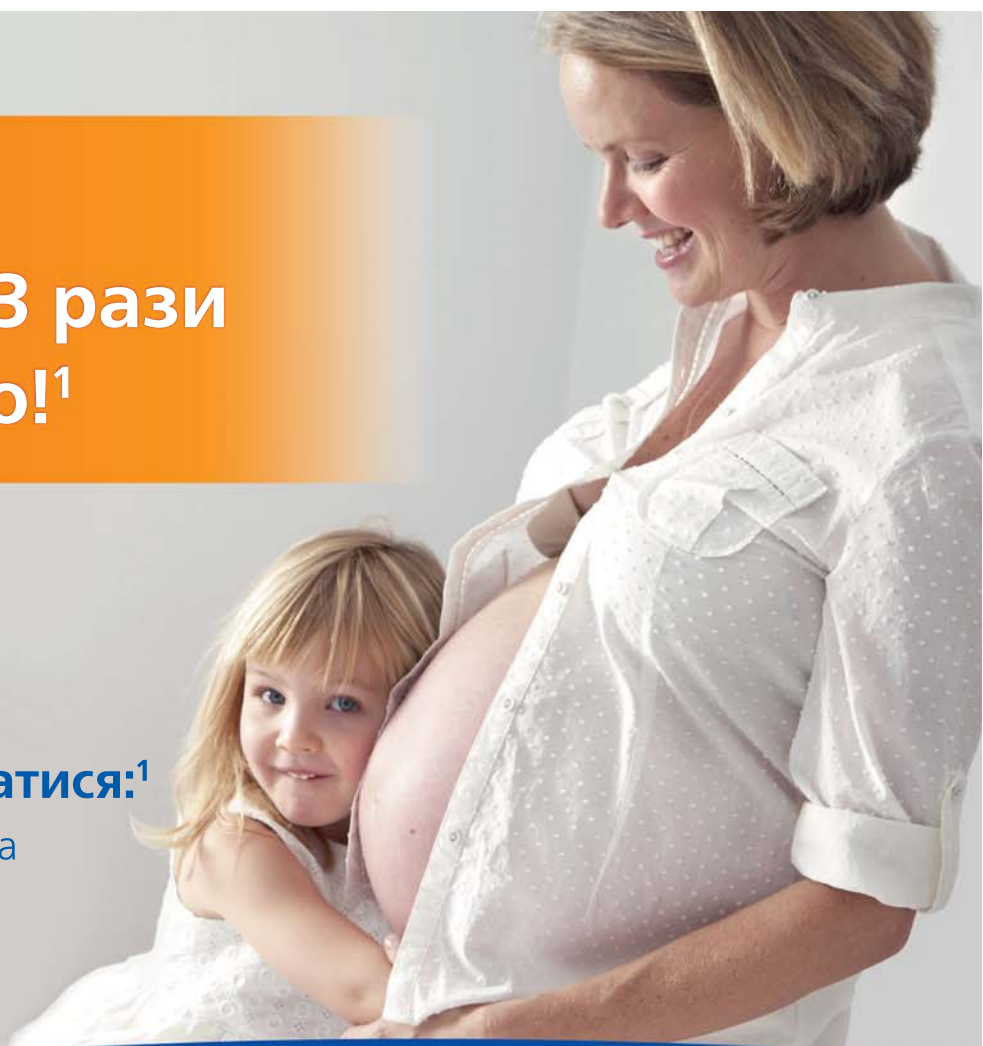
**Получение данных сертификатов необходимо для прохождения аттестации,  
подтверждения врачебной категории и сертификата врача-специалиста,  
что дает право продолжать врачебную деятельность.**



# Вагітна жінка потребує у 2–3 рази більше магнію!<sup>1</sup>

## Дефіцит магнію під час вагітності дуже небезпечний і може супроводжуватися:<sup>1</sup>

- уповільненням росту плода
- передчасними пологами та викиднем



### Прояви дефіциту магнію у вагітної<sup>1</sup>

- **Стан підвищеної нервово-психічної збудливості:** дратівливість, схильність до стресу, прояви тривожності, безсоння, астенія
- **Ознаки підвищеної м'язової збудливості:** болі у попереку, судоми (частіше литкових м'язів), підвищення тонуусу матки

До зачаття рідко яка жінка турбується про рівень магнію в організмі, тому дефіцит магнію у вагітних дуже поширений. Нормального раціону харчування може виявитися недостатньо для задоволення зростаючої потреби в магнії у вагітної жінки.<sup>1</sup> МАГНЕ-В<sub>6</sub> — оригінальний французький препарат від компанії Санофі, спеціально призначений для лікування підтвердженого дефіциту магнію.<sup>2,3</sup>

## МАГНЕ-В<sub>6</sub> допомагає нормалізувати вміст магнію в організмі<sup>2,3</sup>



### Дорослим:

6–8 таблеток, поділених на 2–3 прийоми на добу (під час їди, запиваючи великою кількістю води)<sup>2</sup>



### Дорослим:

3–4 ампули, поділені на 2–3 прийоми на добу (під час їди, розчинивши в ½ склянки води)<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Громова О.А., Торшин І.О. Магній и пиридоксин: основы знаний. — 2009.

<sup>2</sup> Інструкція для медичного застосування препарату МАГНЕ-В<sub>6</sub>, таблетки, вкриті оболонкою. Наказ МОЗ України № 406 від 13.07.2011. Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/5476/02/01 від 13.07.2011.

<sup>3</sup> Інструкція для медичного застосування препарату МАГНЕ-В<sub>6</sub>, розчин для перорального застосування. Наказ МОЗ України № 632 від 03.10.2011. Реєстраційне посвідчення в Україні № UA/5476/01/01 від 03.10.2011.

Реклама лікарського засобу для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів. А також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. ТОВ «Санофі-Авентіс Україна», Київ, 01033, вул. Жиланська, 48–50а, тел.: +38 (044) 354 20 00, факс: +38 (044) 354 20 01, www.sanofi.ua www.stressa-net.com.ua

SAUA.MGR.15.03.0018.

# Проблема тютюнопаління у світогляді сучасного лікаря акушера-гінеколога

С.Г. Біляєв, Л.Г. Назаренко

Харківська медична академія післядипломної освіти

У статті наведені сучасні дані стосовно актуальної проблеми медицини – перинатальних аспектів негативного впливу продуктів згоряння тютюну. Висвітлено епідеміологічні, біохімічні, імунологічні, патоморфологічні, клінічні аспекти впливу тютюнопаління на перебіг вагітності, пологів, стан плода і новонародженого.

**Ключові слова:** тютюнопаління, вагітність, пологи, перинатальна медицина.

Клінічну медицину на рубежі XXI сторіччя характеризує зміна етіологічних пріоритетів у патології людини. Поряд із традиційно важливими генетичними, психосоціальними, інфекційними факторами, які впливають на здоров'я та тривалість життя, в останнє десятиріччя, зокрема, стала очевидною наростаюча значущість так званих аддиктивних процесів, – пристрастей або залежностей. Серед них особливе місце посідає споживання тютюну. За даними ВООЗ саме тютюнопаління є одним з провідних чинників загального комплексу хвороб людини у XXI сторіччі. Незважаючи на впровадження у різних країнах світу глобальних програм боротьби з цим явищем, тютюнопаління є другим за значущістю фактором смертності у сучасному суспільстві, а від хвороб, що спричинені впливом тютюну, гине кожна десята доросла людина. Кожні 8 с у світі трапляється один летальний випадок внаслідок паління, а кожну годину тютюн вбиває 140 мешканців Європейського регіону [6]. Усе це свідчить про необхідність формування у сучасного лікаря світогляду на активне первинне попередження безпосередніх наслідків і непрямих проявів споживання тютюну. Беззаперечно, важливою передумовою цього має бути володіння на професійному рівні знаннями з цієї проблематики, а також надання пацієнту інформації, виходячи з власного прикладу, про здоровий спосіб життя. Загальну ситуацію у нашій країні засвідчують дані Національного звіту державної служби статистики України за 2012 рік, згідно з яким в Україні спостерігається постійне підвищення смертності, у структурі якої переважають хвороби системи кровообігу (65,8%) та новоутворення (14%). Ризик розвитку цих захворювань безпосередньо пов'язаний з тютюнопалінням, адже більше половини осіб з коронарною хворобою є курцями [6].

Міжнародна класифікація хвороб 10-го перегляду виділяє тютюнопаління в окрему нозологічну одиницю (F17). Отже, паління слід розглядати як хворобу, а нікотинову залежність – як патологічний стан, який потребує діагностики та відповідного лікування. Вплив тютюнового диму на організм людини активно вивчається і достатньо широко висвітлений у літературі. Численні дослідження на великому клінічному матеріалі дозволяють констатувати, що практично всі органи та системи зазнають шкідливого впливу продуктів згоряння тютюну.

Перебіг вагітності, пологів і післяпологового періоду на фоні тютюнопаління є предметом наукового інтересу вітчизняних і закордонних спеціалістів. Особливий інтерес викликає зв'язок тютюнопаління з передчасними пологами, бо ці ускладнення є найважливішими у структурі розладів репро-

дуктивного здоров'я [25]. Установлено, що як активне, так і пасивне тютюнопаління, значно підвищує ризик мимовільних абортів і передчасних пологів, при цьому підтверджено взаємозв'язок паління і зазначених ускладнень не тільки у самої жінки-курця, але й у її дитини [2, 30]. На користь цього припущення свідчать результати експериментальних досліджень, в яких виявлене вірогідне скорочення терміну гестації при підвищенні навантаження тварин тютюновим димом [15]. Припинення паління під час вагітності достовірно знижує ризик зазначених ускладнень у більш пізніх термінах гестації [24].

Механізм дострогового переривання вагітності пов'язують із тим, що нікотин значно посилює чутливість міометрія до ендогенного окситоцину завдяки активізації окситоцинових рецепторів і посилення синтезу м'язової РНК, а підвищення концентрації естрадіолу та зниження прогестерону неминуче призводить до вкорочення тривалості терміну гестації [15].

Заслужують на увагу дослідження, присвячені вивченню ліпідного спектра крові у жінок-курців і, зокрема, обміну холестерину, що є попередником статевих стероїдів, порушення синтезу яких може безпосередньо впливати на перебіг гестаційного процесу. Підвищення концентрації загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів високої (ЛПВЩ) і низької щільності (ЛПНЩ) під час вагітності є фізіологічним явищем [26]. Одночас, підвищення концентрації загального холестерину і ЛПНЩ на фоні паління призводить до відносного зниження рівня ЛПВЩ, що слід розцінювати, як порушення транспорту холестерину. Наслідком цього, по-перше, може бути порушення синтезу стероїдних гормонів, по-друге, підвищення індексу атерогенності та відкладання холестерину на стінках судин. У кожному разі, підвищення рівня ЛПНЩ, поряд зі зниженням ЛПВЩ асоціюється зі зниженням оваріальної функції, а зміни рівня холестерину у сироватці крові є чинником ризику передчасних пологів та ускладнень вагітності [9, 19].

Важливим внеском до структури невиношування та репродуктивних втрат на фоні паління можуть бути зміни імунного гомеостазу, що визначають порушення імунного нагляду у системі мати-плід та відбиваються відхиленням імуномодуляторних субпопуляцій, зменшенням хелперно-супресорного співвідношення (CD4+/CD8+) за рахунок відносного підвищення концентрації CD8+ [16].

Найчастішим ускладненням на фоні тютюнопаління є мимовільний аборт пізнього терміну або передчасні пологи, які перебігають з передчасним розривом плодових оболонок [14]. Такі події, які найчастіше поєднуються з олігогідрамніоном, пов'язують із порушенням сольового балансу в амніотичній рідині, а також активацією запального каскаду у хоріодецидуальній тканині, що супроводжується синтезом прозапальних цитокінів, активацією нейтрофільних гранулоцитів, синтезу простагландинів та металопротеїназ. Простагландини провокують скорочення міометрія, а металопротеїнази – ослаблення міцності плодових оболонок [29]. До цього призводять зміни в імунній системі курців, що проявляються зниженням хелперно-супре-



сорного співвідношення, зменшенням продукції імуноглобулінів класів G, A, M, що разом із підвищенням рівня ЦІК та змінами вмісту інтерлейкінів у шийці матки, не тільки призводить до порушень імунного захисту при інфекційному ураженні нижніх відділів генітального тракту та безпосереднім чином відображується на міцності амніотичної оболонки, але і знижує протидію організму екзогенним антигенам у цілому [13]. Слід також зазначити, що підвищення, на фоні куріння, рівня імуноглобулінів класу E, поряд із наведеними вище порушеннями у популяції Т-лімфоцитів та підвищенні рівня ЦІК, зв'язують не тільки ризик дострокового переривання вагітності, але й алергічні стани у матері та її дитини у майбутньому [27].

У зв'язку з тим, що до складу тютюнового диму входить велика кількість окису вуглецю, стає очевидним зв'язок між ризиком розвитку анемії під час вагітності та тютюнопалінням [12].

Вплив тютюнопаління на частоту і тяжкість ранніх токсикозів і гіпертензивних ускладнень під час вагітності остаточно не з'ясований. Поширеною є думка про те, що паління знижує ризик нудоти і блювання у I триместрі гестації. За іншими даними, паління не чинить будь-якого впливу на частоту ранніх токсикозів [23]. Що стосується гіпертензивних розладів, то згідно з численними літературними даними, тютюнопаління є фактором, що призводить до розвитку цієї патології та обтяжує її перебіг [7].

Відомо, що важливу роль у розвитку ускладнень гестаційного періоду відіграє судинний фактор. У зв'язку з цим є підстави стверджувати про наявність зв'язку між палінням і патологією плаценти. Установлено відсутність статистично значущої різниці об'єму і маси плацент у вагітних-курців та жінок, що не палять [20]. Однак мікроскопічні дослідження плаценти на фоні паління виявили такі зміни, як фокальний некроз синцитію, ущільнення строми ворсин, периваскулярна депозиція колагену, нерівномірне стовщення базальної субендотеліальної мембрани, кальцинування міжворсинчастого простору, а також зменшення просвіту і вірогідне зменшення об'ємної частки судин у порівнянні з плацентами жінок, що не палять [3, 18]. У результаті впливу шкідливих факторів зовнішнього середовища на вагітну, до яких відносять і тютюнопаління, спочатку реакція судин термінальних ворсин плаценти носить компенсаторний характер, що проявляється у переміщенні капілярів до периферії, збільшенні їхньої площини за рахунок зростання їхньої кількості і розширення просвіту. Потім компенсаторні можливості знижуються за рахунок інволютивно-дистрофічних змін плаценти, що віддзеркалюється у збільшенні числа безсудинних, склерозованих, фібриноїдних ворсин, появі їхніх незрілих форм [4]. Постійне та тривале вдихання забрудненого повітря у подальшому призводить до пригнічення компенсаторно-приспосувальних можливостей плаценти. Описані анатомічні зміни асоціюються з порушенням ензиматичної і синтетичної функції органа: з пригніченням синтезу амінокислот і гормонів, що у свою чергу призводить до синдрому затримки розвитку плода, невиношування та передчасних пологів [18].

Крім морфологічних змін, численні літературні дані свідчать про вірогідний взаємозв'язок тютюнопаління із передлежанням та передчасним відшаруванням плаценти, що створює небезпеку кровотечі і закономірно відображується на наслідках вагітності та пологів [17]. Заслугує на увагу оцінка відсотка зростання ризику патології плаценти у вагітних з 6-річним стажем тютюнопаління відносно жінок, які не палять: передлежання +143%, передчасне відшарування +72%, обширні інфаркти +37% [22]. Морфофункціональні зміни у плаценті закономірно призводять до дисфункції органа та синдрому затримки розвитку

внутрішньоутробного плода різного ступеня тяжкості [14]. Ситуація ускладнюється тим, що нікотин проникає через плацентарний бар'єр, про що свідчить виявлення його метаболітів у тканинах плода. У результаті цього розвивається функціональна плацентарна недостатність, що супроводжується компенсованим дистресом плода вже через 2 год після впливу тютюнового диму. Погіршення стану внутрішньоутробного плода на фоні активного або пасивного тютюнопаління матері підтверджується вірогідним зниженням показників біофізичного профілю [5].

В експериментальному дослідженні встановлено, що нікотин впливає на процеси формування серцево-судинної системи плода та сповільнює процеси осифікації у кістковому скелеті [1]. Діти, народжені від матерів, що палять, мають істотно меншу масу тіла і зріст при народженні та значно нижчу оцінку за шкалою Апгар [7, 12]. З гіпоксичним та токсичним ефектами тютюнового диму при палінні матері пов'язують стимуляцію ембріонального еритропоезу, що згодом призводить до поліцитемічного синдрому та анемії новонародженого [31]. Крім того, наслідками паління матері для немовляти є недостатній розвиток дихальної системи, зниження вентиляційної функції легенів, що призводить до розвитку гіпоксії, а внаслідок токсичного ураження нервової системи можливе підвищення м'язового тону, дратівливості, а також небезпека виникнення церебрального паралічу і синдрому раптової смерті новонародженого [14].

У результаті проведених експериментальних досліджень встановлено, що сам по собі нікотин, який вводять щурам щодня у другій половині вагітності, не спричиняє досить чіткої зміни у функціональному стані піддослідних тварин, що пов'язане із компенсаторно-захисною реакцією на тривале шкідливе втручання. Однак при пред'явленні до організму підвищених вимог, таких, як функціональні або екстремальні навантаження, може виникати дефіцит компенсаторно-захисних можливостей материнського організму, що неминуче тягне за собою порушення трофіки плода [8].

Таким чином, у плода на фоні тютюнопаління матері мають місце численні порушення обмінних, гемодинамічних процесів і факторів росту, що відбивається на його адаптаційних можливостях у постнатальний період. Цим пояснюються висока ймовірність дистресу плода у пологах та гірші прогнози для здоров'я немовляти у порівнянні з дітьми, що народжені матерями, які не палять [32]. Є повідомлення про більш серйозні відхилення у внутрішньоутробному розвитку плода на фоні паління майбутньої матері. Токсична дія тютюнового диму у пренатальний період асоціюється з тяжкими порушеннями розвитку нервової системи, що проявляється істотним зменшенням фронтальної частки головного мозку та об'єму мозочка у недоношених новонароджених [21]. Спостерігаються випадки полідактилії, синдактилії, адактилії, які виявилися вірогідно пов'язаними з інтенсивним палінням під час вагітності [21].

Зміни у перебігу гестаційного періоду на фоні тютюнопаління закономірно стають передумовою негативного впливу цієї шкідливої звички на процес пологів, а отже і на особливості розродження. Численні повідомлення, присвячені даному питанню, дозволяють констатувати наявність достовірного зв'язку між рівнем нікотинного навантаження під час вагітності та величиною крововтрати у пологах, а також ризиком венозного тромбозу, тромбоемболії та геморагічних ускладнень [11]. Перебіг пологового акту у жінок-курців частіше ускладнюється слабкістю пологових сил, стрімкими пологами, а також дискоординованою пологовою діяльністю. Підвищений ризик оперативного розродження пояснюють тим, що паління під час вагітності та обтяжений соматичний анамнез є факторами ризику слабкості пологової діяльності, пов'язаного з цим медикаментозного стиму-

лювання пологів і, як наслідок, високою ймовірністю оперативного розродження [28].

Повідомлення про особливості перебігу післяпологового періоду у жінок-курців нечисленні. За даними літератури, суттєвої різниці у процесі інволюції матки після пологів у жінок-курців і некурців не виявляється, незалежно від способу розродження. Тим часом, тютюнопаління на фоні вагітності значно знижує продукцію пролактину, що негативно відображується на якості грудного вигодовування [10].

Таким чином, зв'язок між тютюнопалінням та ускладненнями перебігу вагітності і пологів є безперечним і доведеним. Проте, клінічний досвід свідчить, що більшість жінок не є щирими у визнанні цієї шкідливої звички при спілку-

ванні з медичним працівником, передусім, це стосується тих, хто знаходиться в періоді гестації.

## ВИСНОВКИ

Виходячи з чисельної наукової і практичної інформації щодо перинатальної значущості проблеми тютюнопаління, слід зазначити, що висвітлення теоретичних питань патогенетичних механізмів впливу, а також практичних аспектів прогнозування та можливої корекції негативних наслідків токсичної дії продуктів згоряння тютюну має стати однією із найважливіших складових у процесі навчання фахівців акушерів-гінекологів, виховання в них світогляду, спрямованого на боротьбу з цим явищем.

### Проблема табакокурения в мировоззрении современного врача акушера-гинеколога С.Г. Беляев, Л.Г. Назаренко

В статье приведены современные данные, касающиеся актуальной проблемы медицины, – перинатальных аспектов негативного влияния продуктов сгорания табака. Освещены эпидемиологические, биохимические, иммунологические, патоморфологические, клинические аспекты влияния табакокурения на течение беременности, родов, состояние плода и новорожденного.

**Ключевые слова:** табакокурение, беременность, роды, перинатальная медицина.

### The problem of tobacco smoking in the outlook of the modern obstetrician-gynecologist S.G. Belyaev, L.G. Nazarenko

The article presents modern data concerning actual problems of medicine – perinatal aspects of the negative impact of tobacco combustion products. Presented epidemiological, biochemical, immunological, pathological, and clinical aspects of the impact of smoking on pregnancy, childbirth, the fetus and newborn.

**Keywords:** tobacco smoking, pregnancy, childbirth, perinatal medicine.

## Сведения об авторах

**Беляев Сергей Георгиевич** – Кафедра генетики, акушерства, гинекологии и медицины плода Харьковской медицинской академии последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58; тел.: (0572) 93-00-72

**Назаренко Лариса Григорьевна** – Кафедра генетики, акушерства, гинекологии и медицины плода Харьковской медицинской академии последипломного образования, 61176, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58; тел.: (0572) 93-41-87

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Влияние никотина на систему мать-плод при воздействии в течение всей беременности / Г.А. Шевелева, А.П. Кириющенков, Н.И. Шеина, И.В. Силантьева // Фармакология и токсикология. – 1984. – Т. 47, вып. 3. – С. 78–83.
2. Геревич Г.И. Тютюнопаління та його вплив на перебіг вагітності, пологів, стан плода і новонародженого: Автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / Г.И. Геревич. – К., 2005. – 24 с.
3. Губина-Вакулик Г.И. Патологические и компенсаторные изменения в плаценте при различных вариантах табакокурения в семье / Г.И. Губина-Вакулик, С.Г. Беляев // Здоровье женщины. – 2009. – № 2. – С. 103–106.
4. Кошелева Н.Г. Влияние экологических факторов на состояние и развитие плода и новорожденного / Н.Г. Кошелева, И.И. Евсюкова // Сов. медицина. – 1991. – № 12. – С. 29–33.
5. Норбге Г.К. Биофизический профиль плода при пассивном курении беременной: автореф. дис. на соиск. учен. степени канд. мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология» / Г.К. Норбге. – К., 1991. – 20 с.
6. Основні причини високого рівня смертності в Україні: дослідження управління розвитку людини у регіоні Європи та Середньої Азії [Електронний ресурс]. – К., 2012. – Режим доступу: URL: <http://siteresources.worldbank.org/UKRAINE/INUKRAINI-ANEXTN/Resources/PrichinySmertnostivUkrainiUKR.E.pdf>. – Заголовок з екрану.
7. Подольский В.В. Табакокурение и его влияние на течение беременности, родов, состояние плода и новорожденного / В.В. Подольский, Г.И. Геревич, Ю.С. Федунив // Здоровье женщины. – 2005. – № 2. – С. 13–15.
8. Филимонов В. Г. Исследование некоторых показателей функционального состояния организма матери и плода при воздействии никотина / В.Г. Филимонов, Г.А. Шевелева, Н.В. Стрельченко // Акушерство и гинекология. – 1982. – № 9. – С. 35–38.
9. Чайка В.К. Невынашивание беременности: проблемы и тактика лечения / В.К. Чайка, Т.М. Демина. – Донецк : Вебер, 2001. – 260 с.
10. Baxter J. Which mothers wean their babies prematurely from full breastfeeding? An Australian cohort study / J. Baxter, A.R. Cooklin, J. Smith // Acta Paediatr. – 2009. – Vol. 98, № 8. – P. 1274–1277.
11. Bodnar L.M. Predictors of pregnancy and postpartum haemoglobin concentrations in low-income women / L.M. Bodnar, A.M. Siega-Riz, L. Arab // Public. Health Nutr. – 2004. – Vol. 7, № 6. – P. 701–711.
12. Briggs M.M. Comparing pregnancy in adolescents and adults: obstetric outcomes and prevalence of anemia / M.M. Briggs, W.M. Hopman, M.A. Jamieson // J. Obstet. Gynaecol. Can. – 2007. – Vol. 29, № 7. – P. 546–555.
13. Cervical anti-inflammatory cytokine concentrations among first-trimester pregnant smokers / H.N. Simhan, S.N. Caritis, S.L. Hillier, M.A. Krohn // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 193, № 6. – P. 1999–2003.
14. Cigarette smoking-threat from first days of life / E. Gajewska, R. Malak, E. Mojs, W. Samborski // Przegl. Lek. – 2008. – Vol. 65, № 10. – P. 709–711.
15. Hormonal changes accompanying cigarette smoke-induced preterm births in a mouse model / S.P. Ng, B.G. Steinetz, S.G. Lasano, J.T. Zelikoff // Exp. Biol. Med. – 2006. – Vol. 231, № 8. – P. 1403–1409.
16. Influence of smoking cessation on airway T lymphocyte subsets in COPD / E. Roos-Engstrand, B. Ekstrand-Hammarström, J. Pourazar [et al.] // COPD. – 2009. – Vol. 6, № 2. – P. 112–120.
17. Iron deficiency anemia, cigarette smoking and risk of abruptio placentae / D.L. Arnold, M.A. Williams, R.S. Miller [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Res. – 2009. – Vol. 35, № 3. – P. 446–452.
18. Jauniaux E. Morphological and biological effects of maternal exposure to tobacco smoke on the feto-placental unit / E. Jauniaux, G.J. Burton // Early Hum. Dev. – 2007. – Vol. 83, № 11. – P. 699–706.
19. Lipid profile of women with premature ovarian failure / E.A. Knauff, H.E. Westerveld, A.J. Goverde [et al.] // Menopause. – 2008. – Vol. 15, № 5. – P. 919–923.
20. Maternal passive smoking and its effect on maternal, neonatal and placental parameters / K.N. Ramesh, M.K. Vidyadaran, Y.M. Goh [et al.] // Med. J. Malaysia. – 2005. – Vol. 60, № 3. – P. 305–310.
21. Maternal Smoking during Pregnancy and Regional Brain Volumes in Preterm Infants / M. Ekblad, J. Korkeila, R. Parkkola [et al.] // J. Pediatr. – 2009. – Vol. 156, № 2. – P. 185–190.
22. Naeye R.L. The duration of maternal cigarette smoking, fetal and placental disorders / R.L. Naeye // Early Hum. Dev. – 1979. – Vol. 3, № 3. – P. 229–237.



23. Nausea and vomiting in pregnancy: maternal characteristics and risk factors / C. Louik, S. Hernandez-Diaz, M.M. Werler, A. A. Mitchell // Paediatr. Perinat. Epidemiol. – 2006. – Vol. 20, № 4. – P. 270–278.
24. Polakowski L.L. Prenatal smoking cessation and the risk of delivering preterm and small-for-gestational-age newborns / L.L. Polakowski, L.J. Akinbami, P. Mendola // Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 114, № 2, pt. 1. – P. 318–325.
25. Pregnancy disorders that lead to delivery before the 28th week of gestation: an epidemiologic approach to classification / T.F. McElrath, J.L. Hecht, O. Dammann [et al.] // Am. J. Epidemiol. – 2008. – Vol. 168, № 9. – P. 980–989.
26. Pregnancy-related hyperlipidemia and endothelial function in healthy women / H. Saarelainen, T. Laitinen, O.T. Raitakari [et al.] // Circ. J. – 2006. – Vol. 70, № 6. – P. 768–772.
27. Relationships among prenatal aeroallergen exposure and maternal and cord blood IgE: project ACCESS / J.L. Peters, S.F. Suglia, T.A. Platt-Mills [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2009. – Vol. 123, № 5. – P. 1041–1046.
28. Robson S.J. Management of subsequent pregnancy after an unexplained stillbirth / S.J. Robson, L.R. Leader // J. Perinatol. – 2010. – Vol. 30, № 5. – P. 305–310.
29. Role of cytokines in preterm labor and birth / J.S. Park, C.W. Park, C.J. Lockwood, E.R. Norwitz // Minerva Ginecol. – 2005. – Vol. 57, № 4. – P. 349–366.
30. The effect of smoking on reproductive failures in couples examined in the Genetic Outpatient Clinic at Dr. A. Jurasz University Hospital in Bydgoszcz / M. Pasiczka, G. Przybylski, O. Haus, G. Ludwikowski // Med. Pr. – 2009. – Vol. 60, № 2. – P. 117–123.
31. The effect of tobacco smoking during pregnancy on concentration of prohepcidin and some parameters of iron metabolism in matched-maternal cord pairs / M. Cheichowska, L. Lewandowski, J. Ambroszkiewicz [et al.] // Przegl. Lek. – 2008. – Vol. 65, № 10. – P. 474–478.
32. The effects of smoking on labour after uncomplicated pregnancy: a comparison between the progress and outcome of labour in 400 smokers and 400 matched non-smokers / R.R. Guirgis, A.D. Clark, P. Hogston [et al.] // J. Obstet Gynaecol. – 1997. – Vol. 17, № 2. – P. 149–152.

Статья поступила в редакцию 15.04.2015

## ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ

(один или несколько правильных вариантов ответов на каждый вопрос)

1. Яке місце, за даними ВООЗ, посідає тютюнопаління серед факторів смертності у сучасному суспільстві?

- Перше
- Друге
- Третє.

2. Переважно за рахунок яких хвороб спостерігається підвищення смертності в Україні?

- Хвороби системи кровообігу
- Новоутворення
- Інфекційні захворювання.

3. Механізм дострокового переривання вагітності у випадку тютюнопаління під час вагітності пов'язують із:

- Зниженням продукування естрогенів
- Підвищенням концентрації окису вуглецю у крові вагітної
- Зниженням опору організму жінки екзогенним інфекціям
- Посиленням чутливості міометрія до ендогенного окситоцину
- Зниженням концентрації прогестерону в крові вагітної.

4. Зміни обміну холестерину в організмі вагітної на фоні тютюнопаління характеризуються:

- Зниженням концентрації ЛПВЩ
- Підвищенням індексу атерогенності
- Підвищенням концентрації загального холестерину та ЛПНЩ
- Зниженням концентрації тригліцеридів.

5. Найчастіше дострокове переривання вагітності у жінок-курців починається з:

- Передчасного відшарування плаценти
- Переймоподібного болю внизу живота
- Передчасного вилиття навколоплідних вод.

6. Вплив тютюнопаління на частоту і тяжкість ранніх токсикозів проявляється у вигляді:

- Зниження ризику нудоти і блювання у I триместрі гестації
- Підвищення ризику нудоти і блювання у I триместрі гестації
- Вплив тютюнопаління на частоту і тяжкість ранніх токсикозів відсутній.

7. Перебіг пологового акту у жінок-курців частіше ускладнюється:

- Еклампсією
- Передчасним відшаруванням плаценти
- Слабкістю пологових сил
- Стрімкими пологами
- Дискоординованою пологовою діяльністю
- Передчасним вилиттям навколоплідних вод.

8. Перебіг післяпологового періоду у жінок-курців ускладнюється:

- Субінволюцією матки
- Ендометритом
- Кровотечею
- Ускладнень, пов'язаних з тютюнопалінням, немає.

9. Період лактації у жінки, яка палила під час вагітності, характеризується:

- Гіпогалактією
- Зниженням якості грудного молока
- Гіпогалактією і зниженням якості грудного молока
- Будь-які зміни відсутні.

## Актуальные вопросы репродуктивной медицины

26–27 марта в г. Днепропетровске прошло одно из самых крупных и ярких событий 2015 г. в сообществе акушеров-гинекологов: Научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные вопросы репродуктивной медицины», организованная Министерством здравоохранения Украины, Ассоциацией акушеров-гинекологов и Днепропетровской медицинской академией. Мероприятие проходило в «Меноре» – крупнейшем центре культурной и деловой жизни г. Днепропетровска и Украины, аналогов которому нет в мире. Мраморные залы уникального архитектурного сооружения вместили более 800 делегатов из всех регионов Украины.

Делегатов поприветствовал главный внештатный акушер-гинеколог МЗ Украины, доктор медицинских наук, профессор Вячеслав Владимирович Каминский, сделав акцент во вступительном слове на состоянии репродуктивного здоровья женского населения и проблеме бесплодия в Украине.

Мы надеемся, что проведение подобной конференции акушеров-гинекологов в патристическом г. Днепропетровске в дальнейшем станет хорошей традицией, основой укрепления конструктивных связей между врачами Украины, ближнего и дальнего зарубежья, позволит нашим коллегам из различных регионов страны обменяться передовым опытом и выработать стратегию дальнейшего улучшения репродуктивного здоровья населения Украины.



Столь масштабное мероприятие в такое сложное для страны время было проведено на самом высоком уровне благодаря сотрудникам кафедры под руководством профессора Валентина Александровича Потапова, возглавляющего кафедру и Днепропетровскую областную ассоциацию акушеров-гинекологов на протяжении многих лет. Валентин Александрович открыл конференцию словами благодарности за оказанное доверие и проявленный интерес докторов к конференции: «В то время, когда Украина переживает трудные времена, эта конференция – свидетельство воплощения в жизнь главного ее лозунга – Украина уверенно отстаивает свое будущее и мировые ценности.

После приветствия делегатов неожиданно, вопреки ожиданиям врачей, в зале погас свет, зазвучала музыка, и на экране ожила история любви из песка, которая закончилась, как и положено в счастливой семье, рождением долгожданного и любимого малыша. Такое открытие конференции лишний раз напомнило о главной роли женщины на Земле – продолжение рода, а также благородной специальности акушеров-гинекологов, которые делают все возможное, а порой и невозможное, чтобы женщина познала радость материнства.

После приветствия делегатов неожиданно, вопреки ожиданиям врачей, в зале погас свет, зазвучала музыка, и на экране ожила история любви из песка, которая закончилась, как и положено в счастливой семье, рождением долгожданного и любимого малыша. Такое открытие конференции лишний раз напомнило о главной роли женщины на Земле – продолжение рода, а также благородной специальности акушеров-гинекологов, которые делают все возможное, а порой и невозможное, чтобы женщина познала радость материнства.



В этой статье мы представим несколько докладов из пленарного заседания.

Доклад академика НАМН Украины Александра Григорьевича Резникова был посвящен гиперандрогенным состояниям и репродуктивной функции женщин (потенциальные риски и пути их преодоления).

Присутствие мужских поло-

вых гормонов (андрогенов) в организме женщины обусловлено их важной физиологической ролью. Тестостерон и андростендион образуются в яичниках и коре надпочечников. Они служат незаменимыми субстратами для синтеза эстрогенов, активируют либидо, проявляют анаболические эффекты в мышцах, костной ткани, стимулируют эритропоэз. Действие андрогенов в органах-мишенях реализуется через специфические клеточные белки-рецепторы. Однако регуляция секреции, транспорта и метаболизма андрогенов нередко дает сбой, вследствие чего могут развиваться гиперандрогенные состояния.

Патогенное влияние андрогенов проявляется на всех уровнях системы гипоталамус–гипофиз–яичники, нарушая эндокринную и генеративную функции. В гипоталамических центрах нейроэндокринной регуляции андрогены тормозят секрецию гонадотропин-рилизинг-гормона, в гипофизе – его способность стимулировать секрецию гонадотропных гормонов в яичниках вызывает склерозирование оболочки, образование фолликулярных кист.

Наряду с истинной гиперандрогенией (ГА), обусловленной гиперсекрецией андрогенов яичниками или надпочечниками (СПКЯ – синдром поликистозных яичников, адреногенитальный синдром, опухоли), достаточно часто встречаются и другие формы ГА – транспортная, рецепторная, метаболическая, ятрогенная. Существуют и вторичные ГА, сопровождающие гипотиреоз, гиперпролактинемию, болезнь Кушинга и др. ГА – это состояние, которое проявляется в виде различной гинекологической патологии (СПКЯ, нарушения менструального цикла, недостаточность лютеиновой фазы, бесплодие), дерматитов (гирсутизм, акне, себорея, алоpecia) и значительно повышает риск развития рака матки и яичников, сердечно-сосудистой патологии, сахарного диабета 2-го типа, ожирения.

### Гормональная фармакотерапия гиперандрогенных состояний

Гормонально-активные опухоли яичников и надпочечников подлежат немедленному удалению, пролактиномы гипофиза лечат разными методами. Что же касается хирургических методов лечения СПКЯ, то они почти полностью уступили место фармакотерапии, не говоря уже о других формах ГА. Как правило, медикаментозное лечение начинают с назначения комбинированных оральных контрацептивов (КОК), желателно содержащих антагонисты рецепторов андрогенов (антиандрогены). По химическому строению различают стероидные и нестероидные антиандрогены. К стероидным относятся ципротерона ацетат (ЦПА) и другие препараты прогестинового ряда.

### ГА в аспекте функциональной тератологии

ГА значительно снижает вероятность зачатия и осложняет беременность, а также создает риски для развития плода женского пола и формирования его нейроэндокринной системы и сексуального поведения в половозрелом возрасте. Более того, возрастает риск невынашивания беременности, преждевременных родов, гестозов, мертворождений. Преодолевая плацентарный барьер и воздействуя на еще не зрелый мозг плода женского пола, андрогены нарушают его половую дифференциацию, программируя развитие мозга по мужскому типу. Эти нарушения в будущем манифестируют в виде СПКЯ, нарушений менструального цикла, ановуляции и даже гомосексуальной ориентации. Отмечаются отклонения в функционировании иммунной системы, метаболические расстройства. Как свидетельствуют результаты на-



ших экспериментальных исследований, страдает и адаптивная функция системы гипоталамус–гипофиз–кора надпочечников.

Эти факты вписываются в концепцию функциональной тератологии, предметом которой является изучение отдаленных последствий нарушений раннего программирования развития центральной нервной системы (ЦНС), нейроэндокринной, иммунной и других функциональных систем плода. Например, клинические наблюдения свидетельствуют о повышении риска гомосексуального поведения и других репродуктивных аномалий у взрослых мужчин, матери которых и, соответственно, их плоды во II триместре беременности испытали продолжительный и сильный стресс. Причиной синдрома пренатального стресса является снижение секреции тестостерона семенниками плода под влиянием индуцированного стрессом выброса опиоидов и последующего уменьшения секреции гипофизарного лютеинизирующего гормона. Вследствие андрогенного дефицита в критический период развития мозга он не получает необходимой стимуляции тестостероном и формируется по генетически детерминированному женскому типу.

Результаты наших экспериментальных исследований свидетельствуют, что «феминизация» полового поведения самцов лабораторных животных может быть следствием применения известного гипотензивного средства – блокатора кальциевых каналов нимодипина.

Справедливости ради следует подчеркнуть, что в современной медицине доклиническое изучение безопасности препаратов, предназначенных для применения в период беременности, базируется на исследовании эмбрио- и фетотоксичности, их тератогенных эффектов, игнорируя отдаленные последствия. Поэтому необходимо проявлять максимальную осторожность при назначении таких лекарственных средств (ЛС), в том числе препаратов прогестинового ряда.

### Природный гормон прогестерон и его место в прегравидарной подготовке и сохранении беременности при ГА

**Задача акушера-гинеколога состоит в эффективной и безопасной для матери и плода прегравидарной подготовке и сохранении беременности.**

В этом вопросе целесообразно обратиться к врачам, чья специальность и ежедневная деятельность посвящены исключительно борьбе с бесплодием и сохранению беременности. Репродуктологи являются экспертами в области бесплодия и сохранения беременности, ведь женщина, длительно страдающая бесплодием и решившаяся на циклы ВРТ ради счастья материнства, идет на определенные риски и немалые финансовые затраты. Каждая попытка может быть последним шансом забеременеть и родить ребенка. Соответственно в протоколы ВРТ будут включены самые эффективные и максимально безопасные препараты. **На XVI Международном конгрессе по репродукции (г. Берлин, 18–21 марта) ведущий репродуктолог одной из лучших европейских клиник вспомогательных репродуктивных технологий, профессор Питер Плато (г. Брюссель) представил данные всемирного опроса, проведенного в 408 клиниках в 82 странах на пяти континентах, опубликованные в 2014 г.; в 77% случаев использовался интравагинально введенный микронизированный прогестерон (самый назначаемый – Утрожестан). Это не случайно, потому что при таком способе введения прогестерон быстро всасывается, избегает первичного пассажа через печень, адресно доставляется к матке и демонстрирует относительно стабильную физиологическую концентрацию в крови. Частота назначения инъекционных форм сократилась до 5% (вместо 13% еще в 2009 г.), а пероральных форм гестагенов – до 0,5%. Согласитесь, слож-**

### ПОЧЕМУ ТАК ВАЖНО МНЕНИЕ РЕПРОДУКТОЛОГОВ ПРИ ВЫБОРЕ ТЕРАПИИ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ?



но представить, что репродуктологи не заинтересованы в сохранении столь желаемых беременностей и используют в своей практике менее эффективные препараты. Именно поэтому репродуктологи включают вагинальный микронизированный прогестерон в международные протоколы.

Хотелось бы также отметить еще несколько докладов, прозвучавших на XVI конгрессе по репродукции, который в этом году состоялся 18–21 марта в г. Берлине. **Жан Карло Ди Ренцо (профессор, почетный генеральный секретарь Международной федерации акушерства и гинекологии (FIGO) в своем докладе представил европейские протоколы (опубликованные им в январе текущего года), согласно которым рекомендуется проводить сонографическое исследование шейки матки всем женщинам с одноплодной беременностью с 19-й по 24-ю неделю гестации и назначать вагинальный прогестерон в форме геля или мягких капсул (200 мг Утрожестана) на ночь всем женщинам с длиной шейки матки <25 мм до 36 нед и 6 дней с целью профилактики ПР. В дополнение к докладу Ди Ренцо Sonia S. Hassan (профессор отделения акушерства и гинекологии отдела материнской и фетальной медицины, г. Детройт, США) изложила экономическую выгоду, которая была получена от внедрения скрининга шейки матки: 19 млн долларов США на каждые 100 тыс. женщин. А главное, такой простой рутинный метод и недорогая профилактика спасут тысячи семей от трагедий. Sonia S. Hassan также анонсировала начало клинических исследований относительной эффективности прогестерона при вынашивании двойни.**

Все-таки хотелось бы напомнить, что независимо от способа синтеза прогестерона он является естественным гормоном, поскольку его молекулярная структура абсолютно идентична молекуле прогестерона, вырабатываемой яичниками и надпочечниками. Все остальные прогестины, как бы незначительно они не отличались по химическому строению от прогестерона, принято называть синтетическими. К ним относятся дидрогестерон, левоноргестрел, диеногест и др. И это принципиально важно, ведь даже незначительные моди-

Symposium Progesterone from conception to delivery: the multifaceted role in biology and therapy (Session of the PREIS school Educational program)



**Di Renzo Gian Carlo (IT)** Introductory remarks: is progesterone and old story just revisited?



**Platteau Peter (BE)** Progesterone in IVF and OHSS



**Hassan Sonia (US)** Natural progesterone for prevention preterm delivery



фикации структуры молекулы могут резко изменить ее химические и токсические свойства, как видно на примере сравнения воды ( $H_2O$ ) и перекиси водорода ( $H_2O_2$ ).

**Не менее существенно, что в качестве природного гормона прогестерон a priori наиболее безопасен в отношении здоровья плода.** Утрожестан биоидентичен прогестерону и обладает всеми эффектами прогестерона, необходимыми для физиологического сохранения беременности.

По данным 9 рандомизированных исследований прогестерон не оказывал отрицательного влияния на мать и плод.

Оценивая возможные риски от применения любых других препаратов для сохранения беременности, всегда следует помнить, что их полезные эффекты представляют собой лишь верхушку айсберга, а в глубине могут скрываться неожиданные «сюрпризы» негативных отдаленных последствий для плода.



Одним из наиболее ярких был доклад «Фетоплацентарная недостаточность: в поисках фантома» **доктора медицинских наук, профессора Сергея Николаевича Занько (г. Витебск, Беларусь).**

Задержка роста плода (ЗРП) – осложнение беременности, при котором фетометрические показатели и/или масса тела плода не достигают минимальных значений для соответствующего срока гестации.

Наличие ЗРП определяет более высокую неонатальную заболеваемость, которая в 8 раз выше, чем у новорожденных с нормальной массой тела, частота осложнений со стороны ЦНС регистрируется в 15,9% случаев. Также известно, что у детей, рожденных с гипотрофией, на 40% повышен риск заболевания сахарным диабетом 2-го типа, в 3 раза повышен риск развития артериальной гипертензии, метаболического синдрома в зрелом возрасте.

По данным ВОЗ число новорожденных с гипотрофией колеблется от 31,1% в Центральной Азии до 6,5% в развитых странах Европы. В США частота ЗРП варьирует от 3% до 7%. В связи с этим ранняя и достоверная диагностика ЗРП во время беременности потенциально позволит снизить частоту неблагоприятных перинатальных исходов, а также вероятность появления с возрастом таких заболеваний, как сахарный диабет, артериальная гипертензия и метаболический синдром. Методы клинической диагностики ЗРП в настоящее время включают пальпацию живота, измерение высоты стояния дна матки, ультразвуковую фетометрию, ультразвуковое определение предполагаемой массы плода. **Систематический обзор в Cochrane Database of Systematic Reviews показал, что рутинное проведение фетометрии после 24 нед у беременных группы низкого риска не улучшает перинатальные исходы у данных пациенток.** Использование биофизических тестов, включающих индекс амниотической жидкости, доплеровское исследование, кардиотокографию и биофизический профиль плода, малоэффективно для диагностики ЗРП.

Ни один акушер-гинеколог в мире не вылечил состояние, которое определяется как ЗРП, потому что оно представляет собой «внутриутробный шок» в виде синдрома «полиорганной недостаточности плода». За этим следует редукция клеток, которая не подлежит восстановлению во внеутробном состоянии, а значит, ведет к заболеваемости, инвалидности и смертности таких детей. Единственным реальным путем профилактики подобных состояний является гормональная поддержка таких беременных в первой половине беременности в сроки плацентации – 6–8 нед и 16–18 нед беременности.

В наших исследованиях и национальных протоколах для этих целей используют микронизированный вагинальный прогестерон Утрожестан. Его применение можно начинать с прегравидарной подготовки в группах риска развития фетоплацентарной недостаточности и продолжать в первой половине беременности, перекрывая приведенные ранее сроки беременности.

Чрезвычайно важно при выборе препарата понимать, что нередко у этих пациенток применение прогестерона целесообразно во второй половине беременности как метод гормонального или сочетанного токолиза, если присоединяется угроза преждевременного прерывания беременности, что наблюдается достаточно часто. В этом случае должен соблюдаться принцип: одна беременность – один прогестерон. И этим препаратом может и должен быть Утрожестан, поскольку он имеет разрешительную нормативную базу во второй половине беременности.

Учет срока беременности, на котором диагностирована ЗРП, важен для определения времени и пути родоразрешения. По нашему мнению, представляется рациональным выделение сроков 22–27, 28–34 и свыше 34 нед беременности. Такое деление позволяет стратифицировать пациенток по возникающему риску неблагоприятных перинатальных исходов при родоразрешении в данные сроки беременности, а также определить объем диагностических и терапевтических мероприятий, направленных на снижение данных рисков. Представляется, что предложенный дифференцированный подход к диагностике и тактике ведения беременности, подразумевающий параллельный учет данных анамнеза, имеющихся факторов риска формирования ЗРП, особенностей течения беременности, срока беременности, данных динамического наблюдения за состоянием плода, может оказаться полезным для практического здравоохранения с целью определения времени и характера родоразрешения пациенток с гипотрофией плода и тем самым улучшить перинатальные и отдаленные исходы.



Об особенностях клинической фармакологии у беременных рассказал **профессор по научной и лечебной работе Днепропетровской медицинской академии МЗ Украины, доктор медицинских наук, профессор Виталий Иосифович Мамчур.**

Согласно статистическим данным свыше 80% женщин принимают во время беременности один или несколько лекарственных препаратов как по назначению врача, так и самостоятельно. Реальные показатели свидетельствуют о том, что практически каждая женщина в период беременности принимает от 3 до 8 ЛС.

Иногда эмбриону (плоду) за период своего развития приходится контактировать более чем с десятком различных препаратов, что, естественно, не может быть для него безразличным.

### Особенности распределения ЛС у беременных

Изменения объема циркулирующей крови, количества воды, жира, клубочковой фильтрации, содержания белков в плазме влияют на скорость и эффективность распределения ЛС.

Также поступление ЛС в организм плода и амниотическую жидкость приводит к снижению концентрации некоторых ЛС в плазме крови беременных (по сравнению с небеременными).

Во время беременности отмечают разнонаправленное изменение активности многих печеночных ферментов. Сниже-



ние активности изофермента цитохрома P450 1A2 приводит к прогрессивному увеличению периода полувыведения кофеина (в I триместре беременности он равен 5,3 ч, во II – 12 ч и в III – 18 ч).

Проницаемость плаценты возрастает к 32–35 нед беременности.

Стрессовые ситуации, гестозы могут повышать проницаемость плаценты.

При сахарном диабете, преэклампсии, артериальной гипертензии на поздних сроках беременности происходит относительное уменьшение скорости плацентарного кровотока, что, с одной стороны, ограничивает поступление ЛС к плоду, с другой – снижает их содержание в оттекающей крови.

Обмен ксенобиотиками (лекарствами в том числе) между матерью и плодом происходит главным образом через плаценту.

Кроме того, ЛС абсорбируются через кожу плода или через пищеварительный тракт из проглоченной амниотической жидкости.

Конъюгаты, экскретируемые почками плода, могут реабсорбироваться, что приводит к рециркуляции некоторых ЛС и удлинению их действия на плод.

Есть 3 фактора, которыми каждый из нас должен руководствоваться, назначая тот или иной препарат: эффективность, безопасность и стоимость, но когда речь идет о здоровье матери и плода, безопасность ЛС для плода должна быть ведущим критерием выбора.

**1. Безопасность:** по моему мнению, гестагеном выбора во время беременности должна быть молекула, которая синтезируется в организме беременной, – прогестерон.

**2. Эффективность** (доказательная база самого высокого уровня – I-A) прогестеронов в профилактике преждевременных родов, а также выбор вагинальной формы в качестве ведущей формы репродуктологами при сохранении беременности.

Если говорить о форме выпуска, безусловно, пероральный способ более удобен по сравнению с вагинальным, однако есть ряд существенных недостатков данного способа (первичное прохождение через печень, нестабильный гормональный фон), к этому необходимо добавить физиологические особенности организма во время беременности: замедленная моторика пищеварительного тракта, более высокая вероятность возникновения тошноты и рвоты, что отражается на сложности дозирования препарата, а следовательно, и на прогнозе его эффективности. Если мы посмотрим на побочные эффекты, то при использовании **вагинальной формы Утрожестана** наблюдается только ряд местных побочных эффектов, все остальные – при пероральном применении, перечень которых гораздо меньше, чем при пероральном применении дидрогестерона.

Хочу напомнить, что при парентеральном введении прогестерона его концентрация в матке в 8 раз ниже, чем при вагинальном применении. Что же касается сублингвального пути, то необходимо учесть уменьшение биодоступности препарата при подобном использовании в сравнении с парентеральным, а также тот факт, что часть препарата при таком пути попадает в пищеварительный тракт со слюной. Таким образом, указанные пути введения прогестерона целесообразны для повышения его концентрации в плазме крови.

**Утрожестан – уникальная форма капсул, единая для перорального и вагинального путей введения**



**Возможность перейти на альтернативный способ применения**

Инструкция по применению Утрожестан UA 2651/01 и 02 от 13.09.2013.

Если же речь идет о невынашивании и концентрации гормона в матке, то я, как и репродуктологи во всем мире, считаю вагинальный путь введения наиболее эффективным.

**3. Фармакоэкономическая целесообразность.**

Мы выбрали европейский путь развития, а это страховая медицина, одним из главных критериев которой является стоимость суточной дозы и курса терапии.

Если принять, что курс терапии сопоставим в пересчете на биоэквивалентные дозировки (10 мг дидрогестерона и 100 мг прогестерона) и рассчитать суточную дозу терапии, то получается следующее: есть самый дорогой препарат вагинального прогестерона с единственной дозировкой 100 мг, все остальные препараты сопоставимы по цене за упаковку (подчеркиваю, что часто мы обращаем внимание на стоимость упаковки, а не суточной терапии). Но в упаковке дидрогестерона содержится 20 таблеток (10 сут терапии при дозе 20 мг/сут), в упаковке вагинального микронизированного прогестерона (ВМП) польского производителя (50 мг) – 30 таблеток по 50 мг (1500 мг), а в упаковке Утрожестана – 30 таблеток (3000 мг). При этом пациентке понадобится купить 2 упаковки Утрожестана или 3 упаковки дидрогестерона. Содержание 1 блистера Утрожестана (1500 мг) по дозировке равно количеству содержания прогестерона в упаковке ВМП. Таким образом, ВМП при незначительно меньшей стоимости за упаковку на 30–40% дороже в пересчете на суточную дозу терапии. Причем Утрожестан – единственный препарат прогестерона, имеющий единую форму выпуска капсул для вагинального и перорального применения. Это дает возможность перейти при необходимости на пероральный прием, не покупая другой пероральный препарат. Иными словами, Утрожестан – это физиологическое сохранение беременности за доступную стоимость.

И завершил свое выступление Виталий Иосифович следующими словами: «Тактику использования синтетических прогестинов необходимо оставить в XX веке. Молекула дидрогестерона не зарегистрирована в США в отличие от прогестерона (категория В). В XXI веке врачи имеют возможность выбирать безопасные препараты в репродуктивной фармакотерапии».

*Подготовил Сергей Лазаренко*

Часть фото- и видеоматериалов вы можете просмотреть на сайте <http://drmedvedev.com/>

# Анемии при заболеваниях женской репродуктивной системы

Н.И. Стуклов

Российский университет дружбы народов, г. Москва  
«ПОЛИКЛИНИКА»; № 3; 2014; стр. 1-3.

Статья посвящена исследованию причин развития анемий и их характеристик у пациентов с гинекологическими и онкогинекологическими заболеваниями. Автором описаны изменения в анализах крови у 309 пациенток с патологией женской репродуктивной системы. Полученные данные свидетельствуют, что вероятность выявления анемии зависит не от патологической кровопотери, характерной для некоторых заболеваний, а от локализации патологического процесса и его формы. В общем, анемии при доброкачественных заболеваниях соответствую критериям железодефицитной анемии и адекватно лечатся препаратами железа. Наоборот, при злокачественных заболеваниях у женщин, несмотря на гипохромный характер анемии, лечение эффективно только при использовании препаратов эритропоэтина в сочетании с препаратами железа, что связано с неадекватной продукцией эндогенного эритропоэтина.

**Ключевые слова:** анемия у женщин, гинекологические заболевания, онкогинекологические заболевания, железодефицитная анемия, препараты железа, неадекватная продукция эритропоэтина, лечение эритропоэтином.

**Ж**енщины репродуктивного возраста являются группой риска по развитию анемии, что связано с наличием у них физиологической кровопотери, снижающей запасы железа в депо [1, 2]. В качестве основной причины развития железодефицитной анемии в указанной группе рассматриваются обильные менструации, которые, как правило, связаны с наличием гинекологической патологии [3]. Помимо гиперполименореи возможны также ациклические кровянистые выделения из половых путей и маточные кровотечения, которые могут быть клиническим проявлением заболеваний эндометрия, миомы матки, рака шейки матки, наблюдаются у 70% больных раком тела матки, в сочетании с анемией наиболее характерны для саркомы матки, являются частыми симптомами гранулезоклеточной опухоли яичников [4]. В настоящее время хорошо изучено угнетающее воздействие злокачественных опухолей на кроветворение [5]. Таким образом, анемии при гинекологической и онкогинекологической патологии развиваются по причине нарушения как гемоглобинообразования в связи с дефицитом железа, так и депрессии кроветворения. Для характеристики таких анемий в современной клинической практике используются понятия железодефицитной анемии (ЖДА), анемии хронической болезни (АХБ), анемии злокачественного новообразования (АЗН). Принципиально данные анемии отличаются наличием или отсутствием абсолютного дефицита железа, адекватностью выработки эндогенного эритропоэтина (ЭПО) и наличием того или иного заболевания [6–10].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование включены данные, полученные при обследовании и лечении 309 больных, которые разделены на пациенток с доброкачественными заболеваниями (гинекологические больные (патология эндометрия, миома матки, заболевания шейки матки, яичников), n=132) и пациенток со злокачественными заболеваниями женской репродуктивной системы (онкогинекологические больные (рак вульвы, шейки матки, эндометрия, саркома матки, опухоли яичников), n=177). Больные обследованы у гинеколога, онкогинеколога, проанализированы

лабораторные данные: концентрация гемоглобина (Hb), среднее содержание гемоглобина в эритроците (МСН), сывороточное железо (СЖ), ферритин сыворотки (ФС), ЭПО, ретикулоциты (ret%) [11–14].

Критерии ЖДА: гипохромная анемия (Hb<120 г/л, МСН<27 пг) и абсолютный дефицит железа (СЖ<12 мкмоль/л, ФС<30 мкг/л) в сочетании с установленным фактом патологической кровопотери (гиперполименорея, менометроррагия). Критерии АХБ: гипо- или нормохромная анемия (Hb<120 г/л, МСН?27 пг), отсутствие абсолютного дефицита железа (повышение ФС>30 мкг/л), неадекватно низкая продукция ЭПО степени тяжести анемии – отношение определяемого к предполагаемому (О/П) log ЭПО<0,9 в сочетании доказанным хроническим воспалительным заболеванием (инфекция, гиперпластические заболевания, доброкачественные опухоли). Критерии АЗН: аналогично АХБ, но в сочетании доказанной злокачественной опухоли [11, 14, 15].

Коррекцию анемии гинекологических больных проводили пероральными препаратами двухвалентного железа по 100 мг дважды в сутки (в пересчете на атомарное железо) [16–18]. При выборе пероральных средств для лечения ЖДА у взрослых рекомендуется использовать неорганические соли или жидкие формы органических солей железа, например Тотема, которые более предпочтительны, поскольку всасывание происходит на большей поверхности при меньших локальных концентрациях. По результатам проведенных нами исследований [19, 20] Тотема быстро повышает уровень гемоглобина и хорошо переносится пациентами, благодаря наличию в составе глюконата железа в сочетании с медью и марганцем. Медь участвует в механизмах активного транспорта железа, утилизации железа в тканях и антиоксидантной защите клеток. Марганец участвует в транспорте железа внутрь клеток, синтезе гемоглобина и антиоксидантной защите митохондрий. Прием Тотема вызывает в 2–3 раза меньше побочных эффектов, чем сульфаты железа, что увеличивает приверженность к лечению [21].

У онкогинекологических больных также использовали препараты двухвалентного железа изолированно и в сочетании с рекомбинантным человеческим эритропоэтином (рч-ЭПО) в дозе 10 000 МЕ 3 раза в неделю [5, 15]. Эффективность лечения анемии оценивали через 4 нед после его начала при доброкачественных и через 8 нед при злокачественных заболеваниях женской репродуктивной системы. В качестве критериев эффективности использовали:

- 1) прирост Hb за время лечения;
- 2) улучшение субъективного состояния больных до и после лечения по наличию жалоб на слабость, головокружение и одышку (у онкогинекологических больных);
- 3) количество больных, которым проведены гемотрансфузии в течение 8 нед после начала наблюдения (у онкогинекологических больных).

**Цель исследования:** определение характеристик анемии при патологии половой сферы у женщин для поиска наиболее адекватного метода ее коррекции.

## Собственные результаты

Исследовали распространенность анемии в общей группе гинекологических больных, которая выявлена у 50 из 132 паци-



енток (38%). Определили наиболее частую причину развития анемии у гинекологических больных – это миома матки. При заболевании миомой матки относительное количество больных с анемией составило 15 из 23 (65%), что статистически значимо выше, чем в общей группе ( $p < 0,001$ ), хотя клинически выраженные менометроррагии наблюдали только у 4 больных (17,5%). Среди пациенток с фоновыми и предраковыми заболеваниями шейки матки без патологических кровотечений выявили 14 из 44 (32%) обследованных с низкой концентрацией гемоглобина (Нб). При доброкачественных и пограничных опухолях яичников анемию отметили у 12 из 31 больной (39%), а кровянистые выделения из половых путей были только у двух пациенток (6%). У 9 из 34 пациенток (26%) с гиперпластическими заболеваниями эндометрия также были низкие значения Нб, из которых основной причиной его снижения являлась гиперполименорея у 14 из 20 больных (70%) с гиперплазией эндометрия и у 4 из 6 больных (66,6%) с полипами эндометрия.

Таким образом, анемию выявили при патологической кровопотере, которая является закономерным следствием гиперпластических процессов эндометрия, и у больных миомой матки, заболеваниями шейки матки и яичников без выраженной патологической кровопотери (физиологический менструальный цикл), наиболее часто анемия выявляется при миоме матки.

В целом, анемию при гинекологических заболеваниях определили как железodefицитные – гипохромные гиперрегенераторные анемию с низким содержанием сывороточного железа и ферритина, что доказано (средним МСН, равным  $25,51 \pm 4,13$  пг, значимой корреляцией Нб – МСН ( $r = 0,35$ ,  $p < 0,05$ ), повышением  $ret$  до  $24,5 \pm 0,35\%$ , снижением СЖ до  $4,3 \pm 0,72$  мкмоль/л, ФС до  $7,4 \pm 3,6$  мкг/л). Выявили снижение количества эритроцитов ( $p < 0,05$ ) при сохранной и неизменной менструальной функции у больных с миомой матки больших размеров и/или быстрым ростом и тяжелой дисплазией шейки матки (СIN III) по сравнению с другими обследованными с миомой матки и легкой дисплазией шейки матки (СIN I) соответственно, несмотря на схожие показатели Нб и МСН в этих группах. Неадекватно низкое содержание ЭПО степени тяжести анемии (О/П  $\log$  (ЭПО)  $< 0,9$ ) доказано у 67% гинекологических больных с анемией.

У 90 из 177 пациенток (51%) со злокачественными опухолями женской репродуктивной системы выявили анемию до начала противоопухолевого лечения. Содержание Нб  $< 120$  г/л определили у 25 из 70 больных раком тела матки (36%), у 32 из 49 пациенток с раком шейки матки (65%), у 57% больных саркомой матки (4 из 7) и раком яичников (24 из 42), у 5 из 9 обследованных с раком вульвы (56%). Снижение концентрации Нб непосредственно не связано с хронической кровопотерей, что видно на примере рака тела матки, где анемия развивается статистически реже, чем в общей группе ( $p < 0,001$ ), хотя по проведенному анализу клинических проявлений кровопотеря как клинический симптом заболевания является наиболее характерной именно при данной патологии (в 63%). Кровянистые выделения и маточные кровотечения в дебюте заболевания выявили у 56 из 155 больных (36%) в общей группе, у большинства (33 из 52) пациенток с раком тела матки и 19 из 41 больной (47%) раком шейки матки. При сравнении показателей периферической крови между группами с и без кровянистых выделений не получили различий по тяжести анемии.

Проанализированы данные гематологических и биохимических показателей у онкогинекологических больных. Выявили снижение продукции эритроцитов (значимая корреляция Нб – RBC ( $r = 0,5$ ,  $p < 0,001$ ), снижение  $ret$  до  $4,7 \pm 3,1\%$ ) на фоне неадекватной продукции ЭПО, которую доказали по положительной корреляции Нб - ЭПО ( $r = 0,65$ ) и прямой зависимости показателей по уравнению линейной регрессии ( $\log$  ЭПО  $= 0,01 \times \text{Нб} - 0,06$ ). Железodefицитный характер анемии в группе он-

когинекологических больных подтвердили низким средним МСН ( $27,38 \pm 3,65$  пг) и значимой корреляцией Нб – МСН ( $r = 0,4$ ,  $p < 0,01$ ), низким содержанием ФС ( $34,3 \pm 16,5$  мкг/л), нехарактерным для АЗН.

Таким образом, анемия при злокачественных заболеваниях женской репродуктивной системы является анемией злокачественных новообразований, но с выраженным дефицитом железа как абсолютного, так и функционального характера.

Проведен анализ эффективности лечения анемий, связанных с доброкачественными и злокачественными заболеваниями женской репродуктивной системы. Прирост концентрации гемоглобина у гинекологических больных на фоне препаратов железа не зависел от тяжести анемии, в среднем был 30 г/л через месяц после начала терапии, однако разброс составил от 10 до 50 г/л/месяц. Длительность лечения составила от 3 до 6 мес. В работе доказана эффективность использования препаратов железа у больных с анемией, обусловленной доброкачественными заболеваниями женской репродуктивной системы, поэтому они (предпочтительно жидкие органические формы, такие как Тотема) могут рекомендоваться всем пациенткам данной группы в качестве первой линии терапии.

Учитывая наличие как гипохромии, так и признаков АХБ, лечение АЗН у онкогинекологических больных данной группы проводилось по двум схемам, указанным ранее. Результаты лечения в группе, получившей препараты рч-ЭПО в сочетании с пероральными препаратами железа, выявили статистически значимое уменьшение процента пациенток с симптомами анемии со 100% до 57% ( $p < 0,01$ ). Наоборот, у пациенток, которым не проводили патогенетически обоснованную коррекцию анемического синдрома, определили достоверное снижение концентрации Нб с  $97,5 \pm 7,3$  г/л до  $82,5 \pm 15,6$  г/л ( $p < 0,01$ ), увеличение количества больных, которым в течение 8 нед наблюдения проведены гемотрансфузии с 0% до 40% ( $p < 0,01$ ). Таким образом, подтверждена эффективность использования препаратов рч-ЭПО и пероральных препаратов железа при лечении анемии у больных злокачественными заболеваниями женской репродуктивной системы. Такая схема лечения, с учетом имеющихся литературных данных, может быть рекомендована этим пациенткам.

### Заключение и практические рекомендации

Доказан, прежде всего, железodefицитный характер анемии у гинекологических больных, хотя не подтверждена связь анемии с патологической кровопотерей. Установлено, что данные состояния часто сопровождаются неадекватно низкой продукцией ЭПО степени тяжести анемии (в 67%), снижением продукции эритроцитов при гиперпластических и диспластических процессах, что доказывает смешанный генез анемии (ЖДА+АХБ) при доброкачественных заболеваниях.

Особенности анемии онкогинекологических больных – это АЗН с доказанной неадекватной выработкой ЭПО степени тяжести анемии, характеризующаяся гипохромией эритроцитов, что может быть связано с особенностью злокачественных заболеваний женской репродуктивной системы – частыми кровянистыми выделениями и маточными кровотечениями в дебюте заболевания, то есть с дефицитом железа.

Для лечения анемии при гинекологических заболеваниях требуется длительное (не менее 3 мес) использование препаратов двухвалентного железа в лечебной дозе с обязательной оценкой эффективности. У онкогинекологических больных с анемией при отсутствии показаний к гемотрансфузионной терапии доказана необходимость использования препаратов рч-ЭПО в дозе 10 000 МЕ подкожно 3 раза в неделю в сочетании с пероральными препаратами двухвалентного железа в лечебной дозе. Однако такое лечение не может использоваться изолированно, а требует обязательного лечения основного заболевания.

**Анемія при захворюваннях жіночої репродуктивної системи**  
**Н.І. Стуклов**

Стаття присвячена дослідженню причин розвитку анемії та їхніх характеристик у пацієнтів з гінекологічними і онкогінекологічними захворюваннями. Автором описані зміни в аналізах крові у 309 пацієток з патологією жіночої репродуктивної системи. Отримані дані свідчать, що вірогідність виявлення анемії залежить не від патологічної крововтрати, характерної для деяких захворювань, а від локалізації патологічного процесу та його форми. Загалом, анемії при доброякісних захворюваннях відповідають критеріям залізодефіцитної анемії і адекватно лікуються препаратами заліза. Навпаки, при злоякісних захворюваннях у жінок, не дивлячись на гіпохромний характер анемії, лікування ефективне лише при використанні препаратів еритропоєтину у поєднанні з препаратами заліза, що пов'язане з неадекватною продукцією ендogenous еритропоєтину.

**Ключові слова:** анемія у жінок, гінекологічні захворювання, онкогінекологічні захворювання, залізодефіцитна анемія, препарати заліза, неадекватна продукція еритропоєтину, лікування еритропоєтином.

**Anemia in women's reproductive system diseases**  
**N.I. Stuklov**

The article investigates the causes of anemia and their characteristics in patients with gynecological cancer and gynecological diseases. The author describes the changes in blood tests from 309 patients with pathology of the female reproductive system. The findings suggest that the probability of anemia depends not on the pathological blood loss, characteristic of certain diseases, and the localization of the pathological process and its shape. In general, anemia in benign diseases meet the criteria of iron deficiency anemia and adequately treated with iron. Conversely, malignant diseases in women, despite the nature hypochromic anemia, treatment is only effective when used in combination preparations of erythropoietin with iron, which is associated with inadequate endogenous erythropoietin production.

**Key words:** anemia in women, gynecological diseases, gynecological cancer diseases, iron deficiency anemia, iron supplements, inadequate production of erythropoietin, treatment with erythropoietin.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. The prevalence of anaemia in women: a tabulation of available information. Geneva, World Health Organization, 1992 (WHO/MCH/MSM/92.2).
2. Шеффер Р.М., Гаше К., Хух Р, Крафт А. Железное письмо: рекомендации по лечению железодефицитной анемии // Гематол. и трансфузиол., 2004; 49 (4): 40–48.
3. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И., Ночевкин Е.В. Железодефицитные состояния в гинекологической и акушерской практике // Русский медицинский журнал, 2003; 11 (16): 941–945.
4. Стуклов Н.И., Козинец Г.И., Леваков С.А, Огурцов П.П. Анемии при хронических заболеваниях // Клиническая онкогематология. 2012; 5 (4): 296–304.
5. Рукавицын О.А. Актуальные вопросы диагностики и лечения анемии при хронических заболеваниях // Клиническая онкогематология. 2012; 5 (4): 296–304.
6. Козинец Г.И., Сарычева Т.Г., Луговская С.А. и др. Гематологический

атлас: настольное руководство врача-лаборанта. – М.: Практическая медицина; 2008.

7. Долгов В.В., Луговская С.А., Морозова В.Т., Почтарь М.Е. Лабораторная диагностика анемий: Пособие для врачей. Тверь: Губернская медицина. – 2001.
8. Луговская С.А., Козинец Г.И. Гематология пожилого возраста. – Тверь: Триада, 2010.
9. Румянцев А.Г., Тарасова И.С., Чернов В.М. Железодефицитные состояния: причины развития, диагностика и лечение // Медицинский научный и учебно-методический журнал. – 2006; 34: 3–26.
10. Демихов В.Г. Анемии беременных: дифференциальная диагностика и патогенетическое обоснование терапии: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2003.
11. Луговская С.А., Почтарь М.Е. Современная оценка состояния эритрона и метаболизма железа // Клиническая лабораторная диагностика, 2002; 9: 16.
12. Левина А.А., Цибульская М.М., Щербинина С.П., Романова Е.А., Ма-

мукова Ю.И. Диагностическое значение комплексного исследования показателей метаболизма железа в клинической практике // Гематология и трансфузиология. – 2005. – № 5. – С. 23–28.

13. Deicher R., Horl W.H. New insights into the regulation of iron homeostasis. Eur. J. Clin. Inv. 2006; 36: 301–308.
14. Козинец Г.И., Погорелов В.М. и др. Кровь: Клинический анализ. Диагностика анемий и лейкозов. Интерпретация результатов. Практ. Руководство. – М.: Медицина XXI, 2006.
15. Румянцев А.Г, Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Эритропоэтин в диагностике, профилактике и лечении анемий. – М.: Медпрактика, 2003.
16. Тарасова И.С., Чернов В.М. Принципы выбора препарата для лечения железодефицитной анемии у детей // Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии, 2006; 10 (34): 3–26.
17. Тарасова И.С., Чернов В.М. Факторы, определяющие правильность и эффективность лечения детей с железодефицитной анемией // Вопро-

сы практической педиатрии. 2011; 6 (3): 49–53.

18. Стуклов Н.И., Семенова Е.Н. Лечение железодефицитной анемии. Что важнее, эффективность или переносимость? Существует ли оптимальное решение? // Журнал международной медицины, 2013; 1 (2): 47–55.
19. Семенова Е.Н., Кунина М.Ю., Стуклов Н.И. Сравнение эффективности терапии железодефицитной анемии низкими дозами препарата Тотема и высокими дозами препарата Сорбифер // Гематология и трансфузиология. Материалы II Конгресса гематологов России. – 2014. – № 1. (Приложение 1) – С. 117–118.
20. Семенова Е., Кунина М., Стуклов Н. Роль меди и марганца в метаболизме железа // Врач. – 2013. – № 12. – С. 47–53.
21. Стуклов Н.И. Мета-анализ данных переносимости питьевой формы глюконата железа (II), меди и марганца (препарат Тотема) при лечении железодефицитной анемии у детей и взрослых // Земский врач. – 2012. – № 4. – С. 11–20.



# Папіломавірусна інфекція: актуальна проблема сучасної гінекології

**Л.І. Воробйова**

Національний інституту раку, м. Київ

## Лікування папіломавірусної інфекції (ПВІ) статевих органів

Оскільки повноговиліковування від інфекції, спричиненої вірусом папіломи людини (ВПЛ), неможливо досягти, то метою проведеної терапії є видалення патологічного вогнища ураження. Найбільш перспективним вважають комплексне лікування, що включає неспецифічну противірусну, протирецидивну терапію і місцевий вплив на змінені ділянки генітального тракту.

Вибір методів лікування генітальних бородавок повинен ґрунтуватися на:

- особливостях, кількості, розмірах, локалізації та морфології уражень;
- перевагах пацієнтки;
- можливих небажаних явищах від передбачуваної терапії;
- клінічного досвіду лікаря.

На сьогодні перевагу надають цитотоксичній терапії (подофіллотоксин), кріотерапії, лазерній терапії, хірургічному видаленню. Не рекомендується використовувати 5-фторурацил, оскільки є висока ймовірність виражених локальних побічних ефектів; також він володіє тератогенною дією.

Локальне видалення вогнищ ПВІ статевих органів можна проводити через 2–3 тиж після початку системної або місцевої противірусної терапії, оскільки клінічний досвід свідчить про часткову регресію процесу і зниження вірусного навантаження. Однак пацієнтки повинні бути проінформовані і про можливість «вичікувальної» тактики ведення, оскільки близько 90% інфекцій, зумовлених ПВІ, мимовільно пригнічуються імунною системою молодих жінок і не виявляються вже приблизно через 2 роки з моменту інфікування. У підлітків і вагітних також перевагу надають спостережній тактиці.

При ПВІ статевих органів обстеженню та лікуванню підлягають обидва статевих партнера, а під час лікування необхідно використовувати бар'єрну контрацепцію (презервативи). Хоча з позицій доказової медицини ефективність застосування презервативів при ПВІ не встановлена, проте постійне застосування презервативів в порівнянні з їхнім нерегулярним використанням, знижує ризик передачі збудника.

## Цитотоксична терапія

Для лікування бородавок аногенітальної області застосовують 10–25% розчин подофіллоліну, який у клітинах зв'язується з апаратом мікротрубочок і інгібує мітози та транспорт нуклеїнових кислот, в результаті чого відбувається гальмування синтезу ДНК і поділу клітини. Препарат наносять 1–2 рази на тиждень у кількості не більше 0,5 мл за одну процедуру (максимум 5 тиж). Частота рецидивування бородавок, за даними низки авторів, коливається від 0% до 67%. Приблизно у 10–15% жінок розвиваються місцеві побічні реакції у вигляді мокнучого контактного дерматиту. Унаслідок тривалого або неправильного застосування подофіллоліну іноді можуть виникати побічні реакції, такі, як нудота, блювання, біль у животі, діарея, симптоми порушення функції нирок, міокарда, печінки, ЦНС і кісткового мозку. Застосування подофіллоліну протипоказано при

вагітності. Багато дослідників вважають подофіллолін недостатньо вивченим і погано очищеним рослинним екстрактом, у зв'язку з чим рекомендують використовувати тільки високоочищений подофіллотоксин у формі розчину або крему. Подофіллотоксин зв'язується з мікротрубочками клітин і пригнічує мітогічну активність. У результаті розвивається некроз кондилом, що досягає максимуму через 3–5 днів після застосування препарату. При цьому 50–65% хворих відзначають мінуще помірне печіння, болючість, еритему та /або утворення ерозій протягом декількох днів, коли відбувається некроз кондилом. Частота рецидивів після застосування подофіллотоксину становить від 7% до 38%.

## Хімічні методи лікування

Трихлороцтова (ТХО) кислота (80–90% розчин) є деструктивним хімічним препаратом, що спричинює некроз клітин. Її вплив найбільш ефективний при невеликих гострих кондиломах. Часто потрібні повторні процедури з інтервалом 1–2 тиж, проте жінки іноді їх погано переносять, оскільки препарат чинить сильну подразнювальну дію і може зумовити відчуття печіння. У разі надмірної кількості нанесеного препарату можуть утворюватися глибокі виразки і рубці. При правильному застосуванні ТХО кислоти утворюються неглибокі ерозії, які не залишають рубців. Даний препарат дозволено з обережністю використовувати під час вагітності. Ефективність препарату при первинному використанні становить 70–81%. Частота рецидивів досягає 36%.

Слід зазначити, що протипоказанням до використання хімічних і цитотоксичних засобів є дисплазія клітин епітелію ділянки ураження. Оскільки концентрація хімічних агентів в тканинах поступово знижується, а методів нанесення цих речовин на обмежену ділянку не існує, використовувати їх можна тільки після виключення впливу високоонкогенних типів ВПЛ на виникнення захворювання. Ці методи найчастіше використовують для лікування гострих кондилом піхви, вульви і шкіри. Проте цитотоксичний і хімічний методи найбільш ефективні для лікування нижніх, незроговілих бородавок генітальної області. Якщо ж ураження є кератинізованими, методом вибору вважають лазерний вплив.

## Хірургічне лікування

Хірургічне висічення ПВІ статевих органів в основному використовують при лікуванні злоякісних новоутворень або виражених гігантських гострих кондилом. Уражені ділянки необхідно висікти до сосочкового шару дерми, що має «оксамитовий» вигляд. Більш глибоке висічення може призводити до фіброзних змін і утворення рубців.

## Кріодеструкція

За даними низки клінічних досліджень ефективність кріодеструкції досягає 54,8–75% (табл. 1). Така відносно невисока ефективність є наслідком життєздатності вірусу навіть після його заморожування. Лише після 2 або 3 щотижневих оброблень генітальні бородавки зазвичай зникають. Кріотерапія нетоксична, але може спричинювати біль при «відтаненні» тканин. З побічних ефектів слід відзначити можливість появи пухирів і виразок. При проведенні

Таблиця 1

**Показання та протипоказання для проведення криодеструкції (рекомендації ВООЗ)**

Показання	Протипоказання
Наявність передракового стану	Підозра або наявність інвазивного раку або дисплазії каналу ШМ
Розміри патологічної ділянки перевищують розміри криозонду не більше ніж на 2 мм	Розміри патологічної ділянки перевищують розміри криозонду більше ніж на 2 мм
	Вагітність
	Запальні захворювання органів малого таза
	Період менструації

Таблиця 2

**Показання та протипоказання для проведення петльових ексцизій (рекомендації ВООЗ)**

Показання	Протипоказання
Наявність передракового стану	Підозра або наявність інвазивного раку або дисплазії каналу ШМ
Область ураження поширюється не більше ніж на 1 см в глибину каналу ШМ	Область ураження поширюється більше ніж на 1 см в глибину каналу ШМ або немає точної візуалізації патологічної ділянки
Повна візуалізація меж ураження за відсутності uszkodження в каналі ШМ і на піхвових склепіннях	Вагітність
	Не менше 12 тиж після пологів
	Кровотеча

Таблиця 3

**Показання та протипоказання для проведення конізації ШМ (рекомендації ВООЗ)**

Показання	Протипоказання
Підозра або наявність мікроінвазивного раку або дисплазії в каналі ШМ	Цервіцит або інші запальні захворювання органів малого таза
Наявність патологічних змін за даним гістологічного дослідження після вишкрібання каналу ШМ	Вагітність
Відсутність можливості застосування електрохірургічного методу в амбулаторних умовах	Не менше 12 тиж після пологів
	Явні ознаки інвазивного раку

криотерапії на шийці матки (ШМ) глибоке uszkodження тканин може призводити до утворення рубцевої деформації, що згодом виявиться у вигляді стенозу, атрезії каналу ШМ, дистопії ШМ в пологах.

**Термохірургія**

Діатермоконізація також є однією з радикальних процедур видалення вогнищ ураження. Ефективність цього методу складає 76,7–93,7%. Однак підвищена травматичність втручання, часті ускладнення (стенози каналу ШМ, ендометріоз, подальші порушення репродуктивної функції) обмежують її застосування у молодих жінок, які планують в майбутньому мати дітей.

**Радіохвильова хірургія**

За допомогою радіохвильового впливу можна провести широкий спектр інцизії і ексцизії при захворюваннях зовнішніх статевих органів і ШМ, також можливо виконувати операції LLETZ (обширна петльова ексцизія (табл. 2) зони трансформації). Ефект розрізу досягається за допомогою тепла, що виділяється при опорі, який тканини здійснюють проти проникнення високочастотних радіохвиль (3,8 МГц), останні «випарюють» клітини, безпосередньо стикаючись з електродом препарату. Петльові та скальпельний електроди використовують для ексцизії, розрізу і «шліфування» тканини; кулькові електроди – для коагуляції; голчасті електроди – для фульгурації, розсічення. За допомогою радіохвильового методу також можливе проведення конізації ШМ за показаннями (табл. 3). Більшість операцій виконують під місцевою анестезією.

Перевагами радіохвильового впливу є:

- швидкість лікування;
- відсутність обуглювання і труднощів при розтині тканин;
- відсутність кровотечі і больових відчуттів під час операції.

Цей метод лікування не призводить до утворення струпу і рубців, удвічі скорочує терміни епітелізації, зберігає архітектуру ШМ. Ефективність радіохвильового лікування становить в середньому 86%.

**Лазерний вплив**

Досить ефективним і безпечним методом лікування є використання лазера. Накопичений практичний досвід визначив пріоритетний напрямок вуглекислого (CO<sub>2</sub>), а також неодимового лазера (Nd-Yag-лазер). Головними перевагами CO<sub>2</sub>-лазера є контрольоване випарювання біотканини без некрозу сусідніх ділянок, відсутність поширення пухлинних клітин під час операції і добра відновна здатність країв лазерної рани. Для досягнення такого ж ріжучого або випарювального ефекту, як у CO<sub>2</sub>-лазера, для неодимового лазера потрібна в кілька разів вища потужність випромінювання. Бажана сфера хірургічного застосування неодимового лазера – це об'ємна і глибока коагуляція, онкологічні пухлини, внутрішні кровотечі тощо, як у відкритих, так і в ендоскопічних операціях.

Протипоказаннями для лазерного впливу є гострі запальні процеси малого таза, в тому числі інфекції, що передаються статевим шляхом, тяжкі захворювання печінки, декомпенсований цукровий діабет, ниркова патологія, онкологічні захворювання. Використання CO<sub>2</sub>-лазера є методом



вибору при лікуванні СІН. Лазерний вплив успішно використовують для лікування гострих кондилом у вагітних. З побічних ефектів слід відзначити наявність кровотечі в інтраопераційний період. Загоєння лазерних ран відбувається первинним натягом з мінімальним рубцюванням. Ефективність використання лазерів при комбінованій терапії ПВІ ШМ становить 86–96%. При проведенні лазерної абляції генітальних бородавок бажано використовувати місцеву анестезію (новокаїн, лідокаїн та ін.).

### Фотодинамічна терапія

Фотодинамічна терапія (ФДТ) є ще однією сходинкою у пошуках нових підходів до лікування гінекологічної патології за допомогою комбінації медикаментозного і лазерного впливу.

Принцип дії ФДТ: взаємодія фотосенсибілізатора, попередньо введеного в організм пацієнтки, з випромінюванням певної довжини хвилі, в результаті чого утворюється синглетний кисень та інші цитотоксичні продукти. Для ФДТ використовують низькоінтенсивні лазери з потужністю 1–2 Вт, що дозволяє проводити лікування, не перевищуючи поріг чутливості до термічного впливу. Час проведеної процедури залежить від діаметра ділянок ураження і фізичних параметрів впливу (потужності лазерного впливу на виході і щільності енергії).

Метод ФДТ має такі переваги:

- одночасне проведення діагностичного та лікувального впливу;
- вибірковість (уражаються тільки патологічні ділянки);
- органозберігаючий ефект;
- можливість роботи у важкодоступних зонах;
- косметичний ефект;
- можливість багаторазового повторення лікувального процесу;
- відсутність важких місцевих і системних ускладнень;
- можливість проведення в амбулаторних умовах.

### Імунні препарати для місцевого застосування

- Циклоферон – 5% лінімент застосовують зовнішньо у вигляді аплікацій на кондиломи 3–6 разів на день або у вигляді зрошення ШМ 1 раз на день.
- Гепон – синтетичний імуномодулятор, рекомендується 0,04% розчину для зрошень піхви через день, курс 3–6 процедур.
- Імунофан – синтетичний імуномодулятор, застосовують у формі супозиторіїв внутрішньопіхвово і ректально по 0,1 мг 1–2 рази на день, 20 процедур на курс.
- Віферон – рекомбінантний  $\alpha$ -2-інтерферон з дода-

ванням вітамінів Е і С, рекомендується застосовувати по 1 000 000 ОД 2 рази на день у піхву або у пряму кишку.

- Генферон – рекомбінантний  $\alpha$ -2-інтерферон людський з додаванням таурину і анестезину.
- Епіген-спрей – містить гліциризинову кислоту і наноситься на генітальні кондиломи або внутрішньопіхвово 5–6 разів на день протягом 2–3 тиж.

### Протипухлинні препарати

У наш час особливий інтерес представляє засіб Епігалін®, який є етіопатогенетичним для лікування ПВІ статевих органів. Основною діючою речовиною препарату є індол-3-карбінол.

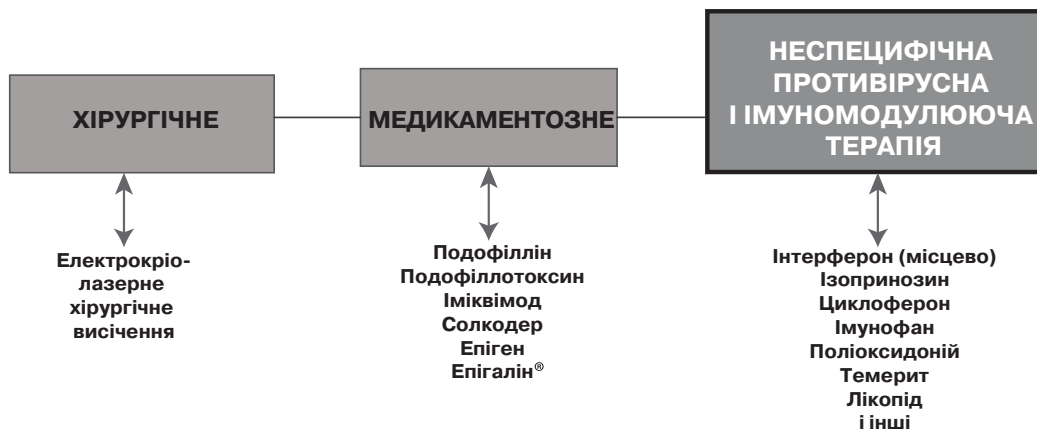
Епітеліальні клітини, що містять вбудовані в хромосому копії геному ВПЛ, набувають здатність посиленої конверсії естрадіолу в його агресивний метаболіт – 16- $\alpha$ -гідроксіестрон. 16- $\alpha$ -гідроксіестрон індукуює в клітинах підвищення рівня мутацій і утворює стійкий тривало існуючий комплекс з естрогеновими рецепторами. Метаболіт є потужним стимулятором білків синтезу високоонкогенних типів ВПЛ, які відповідальні за пухлинну трансформацію інфікованих клітин. Крім того, створені вірусами онкобілки Е6 і Е7 спричиняють місцеву імуносупресію, а також знижують чутливість організму до інтерферонів, що надходять ззовні.

Епігалін® володіє такими механізмами:

- перешкоджає утворенню 16- $\alpha$ -гідроксіестрону, що володіє канцерогенними властивостями;
- блокує синтез вірусних білків Е6 і Е7, відновлюючи місцевий імунітет;
- індукуює вибіркового апоптоз ВПЛ-інфікованих клітин, сприяючи елімінації вірусу.

За даними низки клінічних досліджень застосування 800 мг Епігаліну® на день (2 капсули 2 рази) протягом 3–6 міс в комплексі з імуномодуляторами підвищує ефективність лікування у 2 рази (індикатор – число ВПЛ-негативних пацієнтів), а також знижує число рецидивів у 3–4 рази.

Незважаючи на існування величезної кількості методів лікування ПВІ (малюнок), до сьогодні відсутні чіткі стандартні рекомендації щодо вибору методу лікування ПВІ, його адекватності клініко-патогенетичним особливостям захворювання. Крім того, під час вибору методу лікування захворювань, асоційованих з ВПЛ, необхідно враховувати не тільки нозологічний фактор, а й особливості гормонального статусу, стану імунної системи пацієнток. На наше глибоке переконання, лікування ПВІ статевих органів необхідно проводити відповідно до принципів доказової медицини, враховуючи поширеність і локалізацію, характер процесу, вік пацієнтки, паритет і наявність супутніх захворювань.



### Лікування ПВІ статевих органів

Джерело: Щорічний Міжнародний довідник «Доказова медицина», 4. 2006

### Скринінг раку ШМ (РШМ)

Щорічно від РШМ помирають 273 000 жінок,  $\frac{3}{4}$  – в країнах, що розвиваються. Україна посідає проміжне місце серед країн з високою і низькою захворюваністю. У структурі онкологічної захворюваності жіночого населення України РШМ зайняв 6-е місце, у світі – 2-е місце.

Основні цілі скринінгу РШМ:

1. Визначення популяції, потенційної за ризиком розвитку РШМ.

2. Зниження захворюваності та смертності.

У країнах Європи здійснюється різна скринінгова політика. Скринінговий інтервал коливається від 3 до 5 років; протягом життя у жінок беруть від 7 до 16 мазків. Скринінгу підлягають жінки віком 23–25 років, однак у частини пацієнток регулярні обстеження тривають і до 60–65 років. У країнах з економічними скринінговими програмами (Фінляндія, Нідерланди) скринінг проводять для жінок від 30 до 60 років.

За рекомендаціями Американського товариства з вивчення раку (American Cancer Society) скринінг може бути закінчений у жінок після 75 років, які протягом останніх 10 років поспіль мали 3 і більше нормальних Pap-мазка. Для визначення найбільш раціональної частоти дослідження мазків з ШМ необхідно ґрунтуватися на даних вивчення канцерогенезу та економічної ефективності скринінгового обстеження. Вважається, що середній період прогресії преінвазивного плоскоклітинного РШМ до I стадії складає в середньому 4,2 року (за даними IARC, 5–8 років), аденокарциноми *in situ* до залозистого раку ендометрію I стадії – 7,2 року. Міжскринінговий інтервал, що дорівнює половині середнього періоду прогресії раку *in situ* в раку I стадії, забезпечує діагностику раку все ще в преінвазивній стадії. Тому найбільш оптимальним і ефективним міжскринінговим інтервалом слід вважати період 2–3 роки.

Згідно з українськими рекомендаціями щодо профілактики РШМ цитологічний скринінг необхідно починати у віці 25 років і здійснювати з інтервалами 3 роки до 50 років, а потім кожні 5 років до віку 65 років.

### Профілактика РШМ

#### 1. Вакцинація проти ВПЛ

На сьогоднішній день існують дві вакцини проти ВПЛ. Вакцина Гардасіл є квадριвалентною рекомбінантною (не містить життєздатних вірусів) вакциною проти ВПЛ 6, 11, 16-го і 18-го типів. Її вводять трьохразово, протягом 6 міс за схемою 0–2–6 міс. Мінімальний інтервал між першою і другою дозами вакцини становить 4 тиж, мінімальний інтервал між другою і третьою дозами – 12 тиж. Тому можна використовувати прискорену схему вакцинації, за якої другу дозу вводять через 1 міс після першої, а третю – через 3 міс після другого щеплення. При порушенні інтервалу між щепленнями курс вакцинації вважається завершеним, якщо 3 дози введені протягом 1 року.

Вакцина Гардасіл показана до застосування дітям і підліткам у віці від 9 до 17 років і молодим жінкам у віці від 18 до 26 років для попередження захворювань, що спричинені ВПЛ 6, 11, 16-го і 18-го типів.

У жінок, які раніше не були інфіковані вірусом, вакцина Гардасіл показала 89% і 100% ефективність відносно персистивної інфекції та асоційованих з ВПЛ захворювань вульви, піхви і ШМ, спричинених типами вірусу, що входять до вакцини. Вакцина Гардасіл призводить до утворення специфічних антитіл до 4 типів ВПЛ в захисному титрі

більше ніж у 99% вакцинованих на період не менше 3 років. Вакцина володіє практично 100% ефективністю в запобіганні індукованим 6, 11, 16-м і 18-м типами ВПЛ раковим захворюванням і дисплазіям жіночих статевих органів, а також гострим кондиломам. У комбінованому аналізі 20 845 жінок віком від 16 до 26 років в 4 дослідженнях II і III фази було встановлено, що ефективність відносно передракових станів ШМ, вульви і піхви (CIN II/III, VIN II/III, VAIN II/III), карциноми *in situ*, спричинених 16-м і 18-м типами ВПЛ, склала 100%; відносно генітальних кондилом, спричинених 6-м і 11-м типами ВПЛ, – 99%. Опубліковані дані про 100% ефективність квадριвалентної вакцини Гардасіл протягом 5 років (найтриваліший термін спостереження профілактичних ВПЛ-вакцин на сьогодні). У групі вакцинованих не було зареєстровано жодного випадку передракових змін шийки матки або генітального кондиломатозу.

Вакцина Церварікс зареєстрована як бівалентна проти 16-го і 18-го типів ВПЛ. Для вакцинації використовують 3 дози, але інтервали між ними складають 1 і 6 міс від першого введення (0, 1, 6). Вакцина призначена для дівчаток і жінок віком від 10 до 25 років. Під час оцінювання результатів вакцина проявила високу імуногенність: 98% жінок були серопозитивні до ВПЛ 16,18-го типів. Також була підтверджена висока ефективність вакцини як проти первинних випадків ПВІ (92%), так і проти персистивної інфекції (100%). Аналіз результатів обох етапів дослідження показав 100% ефективність вакцини проти CIN I, спричиненої ВПЛ 16-го і 18-го типів, крім того, вакцина запобігала розвитку неоплазій, зумовлених 31-м і 45-м генотипами ВПЛ протягом 5,5 року. У всіх жінок, які отримували Церварікс, антитіла до ВПЛ 16-го і 18-го типів зберігалися понад 6 років. Слід зазначити, що перераховані вище вакцини не забезпечують захисної дії у випадку, якщо жінка вже інфікована ВПЛ.

#### 2. Патогенетична профілактика РШМ

Патогенетичну профілактику проводять в тому випадку, якщо жінка вже інфікована ВПЛ і у неї діагностована дисплазія легкого та середнього ступеня тяжкості (CIN I – CIN II). Саме на цьому початковому етапі розвитку цервікального передраку ініціюються, а потім все більше посилюються процеси малігнізації вірус-інфікованих клітин. У даний час для попередження розвитку РШМ значний інтерес у фахівців викликав засіб Епігалін®.

До його складу входять індол-3-карбінол (ІЗС), епігалокатехін-3-галлат (EGCG). Доведено, що Епігалін®, будучи нетоксичним, а, отже, безпечним для здорових органів і тканин, має множинну протипухлинну активність, впливаючи одночасно на кілька ключових ланок процесу канцерогенезу.

Унікальність Епігаліну® зумовлена його здатністю блокувати молекулярні механізми, що приводять до:

- патологічної проліферації,
- пухлинного неоангіогенезу,
- підвищення інвазивної активності трансформованих клітин.

Вживання 2 капсул Епігаліну™ 2 рази на день протягом 6 міс призводить до регресу CIN I–II ступеня тяжкості.

Ми глибоко переконані, що в скринінгу і профілактиці РШМ провідна роль належить принципам доказової медицини, важливим елементом якої є впровадження результатів клінічних досліджень і знань лікарів в повсякденну практику.

### Сведения об авторе

**Воробьева Людмила Ивановна** – Национальный институт рака, 03022, г. Киев, ул. Ломоносова, 33/43; тел.: (044) 259-01-73

Статья поступила в редакцию 15.04.2015



# Сучасний погляд на проблему передчасних пологів у жінок, які споживають опіатні ін'єкційні наркотики

**В.В. Камінський, М.В. Зеленська**

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

У статті представлені сучасні погляди на проблему передчасних пологів у жінок, які споживають опіатні ін'єкційні наркотики. Наведені дані наукових досліджень щодо впливу передчасних пологів на захворюваність та смертність новонароджених, висвітлені дискусійні питання акушерської тактики при наданні медичної допомоги у разі виникнення передчасних пологів у цієї категорії пацієнток.

**Ключові слова:** вагітність, невиношування, опіатна наркотична залежність, передчасні пологи, новонароджені, захворюваність, смертність, віддалені наслідки, лікування.

Слід зазначити, що народження живої недоношеної дитини з екстремально малою та дуже малою масою в термінах вагітності від 22 до 32 тиж викликає велику кількість медичних, етичних, соціальних проблем та супроводжується значними економічними витратами. Ці питання непокоять як акушерів-гінекологів так і неонатологів, зважаючи на той факт, що покращання перинатальних наслідків є спільною метою і найкращим показником задоволеності праці галузі охорони здоров'я матері та дитини. Для вирішення практичного завдання сучасної перинатології, визначені основні пріоритетні напрямки діяльності, спрямовані на попередження передчасних пологів, а в разі їхнього виникнення – на зниження захворюваності новонароджених та попередження малокрової смертності. Однак ситуація значно ускладнюється у разі виникнення наведеної вище патології у жінок, які є споживачами опіатних ін'єкційних наркотиків.

Питання надання акушерської допомоги жінкам, котрі споживають опіатні ін'єкційні наркотики, при виникненні передчасних пологів залишається актуальним на сучасному етапі розвитку медичної допомоги з таких причин: невиношування вагітності виникає на тлі гормонального дисбалансу, інфекційної та екстрагенітальної патології, вживання наркотичних речовин.

Найбільш частими ускладненнями з боку плода, які є негативними чинниками та погіршують прогноз щодо розвитку дитини та його стану здоров'я у майбутньому, є:

- затримка внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР);
- внутрішньоутробне інфікування;
- висока частота виникнення абстинентного синдрому, віддалені наслідки впливу наркотичних речовин.

Ситуація ускладнюється виникненням абстинентного синдрому у жінки, за відсутності замісної підтримувальної терапії під час вагітності, що значно ускладнює процес лікування внаслідок девіантної поведінки хворої.

Урахування багаторічного досвіду деяких країн, заснованого на даних доказової медицини, щодо тактики ведення передчасних пологів у жінок, які споживають ін'єкційні наркотики (СІН), виходження дітей, народжених у термін вагітності 22–32 тиж, дозволить запобігти помилковим рішенням та допоможе підвищити раціональність використання бюджетних коштів. Наприклад, у США третина бюд-

жету, що виділяється на infant health care першого року життя, витрачається на передчасно народжених дітей з екстремально малою масою тіла [2].

За даними ВООЗ структура причин, які призводять до передчасних пологів, має такий вигляд: загроза передчасних пологів, що реалізується у мимовільні передчасні пологи, багатоплідна вагітність, передчасне відходження навколоплодових вод, інфекційні ускладнення, гормональні порушення (30–70%); ускладнення вагітності, які потребують дострокового розродження (гіпертензія, еклампсія, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, кровотеча внаслідок передлежання плаценти (10–25%); антенатальна загибель плода, вроджені вади розвитку плода (10–15%); патологічні стани плода – декомпенсована форма ЗВУР, гостра внутрішньоутробна гіпоксія плода (10%); планове передчасне розродження – цукровий діабет, ізоїмунізація (10%).

Народження дитини у гестаційному віці 23–24 тиж є великою дилемою як для акушерів, так і для неонатологів. Дані клінічного дослідження (NICHD USA) свідчать про майже 100% смертність та 90% захворюваність немовлят, у разі виживання, які були народжені до 24-го тижня вагітності [3]. Але в подальшому, показник виживаності новонароджених покращується на 4% кожну добу й складає 20% у 24 тиж і 50% у 26 тиж гестації. Відсоток виживання дітей з екстремально малою масою тіла при народженні збільшується при досягненні ними так званого порогу життєздатності. На основі численних клінічних досліджень American College of Obstetricians and Gynecologist (2002) встановила поріг життєздатності новонароджених, якій дорівнює 25 тиж гестації при досягненні плодом маси тіла 500–700 г [1]. Результати проведених досліджень довели, що неонатальна захворюваність та смертність залежать насамперед від терміну гестації та зрілості плода при народженні та менше від його маси. Виходячи з цього, встановлення точного терміну гестації є залогом прийняття правильного рішення щодо подальшої тактики ведення вагітності.

На сучасному етапі найбільш точним методом встановлення терміну вагітності є проведення ультразвукової діагностики в I триместрі вагітності (можлива похибка – декілька днів). На другому за точністю місці метод встановлення терміну вагітності за даними першої доби останньої менструації (за умови регулярного менструального циклу). Найбільш актуальним цей метод встановлення терміну вагітності є саме для жінок СІН зважаючи на той факт, що споживання саме опіатних наркотиків призводить до порушення оваріально-менструального циклу за типом оліго- або опсоменореї, наслідком чого є втрата контролю жінкою тривалості менструального циклу та факту діагностики вагітності вже у II триместрі.

Особливе занепокоєння викликають питання фізичного та психічного розвитку дітей з екстремально малою масою тіла при народженні, матері яких споживали опіатні наркотики

Результати спостереження за дітьми, народженими до 25 тиж вагітності

Гестаційний вік дитини при народженні	Кількість дітей із нормальним фізичним розвитком, відсутністю неврологічної симптоматики	Кількість дітей з неврологічними розладами та важкою соматичною патологією
22 тиж	1	137
23 тиж	11	230
24 тиж	45	337
25 тиж	98	326

під час вагітності. Необхідно звернути увагу на дані, отримані в результаті спостереження тривалістю 30 міс за 1185 дітьми, що були народжені до 25-го тижня вагітності (таблиця) [4].

Дані довготривалого (більше ніж 5 років) спостереження за дітьми, народженими в гестаційному віці 25–26 тиж, свідчать про наявність у 30% наслідків внутрішньошлункових крововиливів, перивентрикулярної лейкомаляції, хронічної легеневої патології. Повна відсутність будь-яких порушень спостерігалася лише в 20% дітей [5].

У світі викладених вище даних, питання лікування загрози передчасних пологів є надзвичайно актуальними, тому що кожна доба внутрішньоутробного існування підвищує шанс дитини на виживання та покращує перинатальні наслідки.

Ураховуючи наведене та той факт, що домінують жінки СІН перебувають в активному фертильному віці, необхідним є вивчення питання особливостей невиношування у цієї категорії пацієнтів. Для досягнення зазначеної мети був проведений клініко-статистичний аналіз медичної документації жінок СІН, які під час вагітності отримували лікування у інфекційному обсерваційному відділенні Київського міського пологового будинку № 4.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вивчення питання невиношування у жінок, які споживають опіатні ін'єкційні наркотики, нами було проведено дослідження у двох групах. Основним критерієм відбору до першої (I) групи (n=60) було споживання опіатних наркотиків до та під час вагітності. До другої (II) групи увійшли вагітні (n=60), які ніколи не споживали наркотичні речовини.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами проведеного статистичного аналізу медичної документації (проаналізовано 686 історій пологів) встановлено, що 11,5% жінок вказували на споживання ін'єкційних наркотиків до та під час вагітності. Аналіз виду наркотичних речовин, які споживали вагітні, свідчить, що найбільш численною є група споживачів саме опіатних наркотиків (сурогатів опію – «ширки»), яка складає 78,5% (62), друге місце посідає споживання наркотичних речовин, до складу яких входить ефедрин, – 16,4% (13), на третьому місці зафіксовано споживання героїну – 5,1% (5).

При вивченні соціального статусу вагітних встановлено, що домогосподарки серед жінок I групи склали – 83,3%, II – 28,3%; студентки серед жінок I групи – 0%, II – 15%; державні службовці – 16,7% у I групі та 56,7% у II відповідно.

Середній вік вагітних склав 27±3 року.

При вивченні стажу наркотичної залежності вагітних I групи встановлено, що до 5 років споживали сурогати опію – 60% жінок (36), від 5 до 10 років – 28,3% (17), більше ніж 10 років – 11,7% (7) вагітних. Слід зазначити той факт, що 18,3% почали вживати наркотичні препарати у віці 12–16 років – у період становлення менструальної функції.

Ураховуючи наявність певних шкідливих звичок, слід відзначити негативний вплив під час вагітності на організм

пацієнток I групи одразу декількох патогенних факторів, а саме:

- наркотичних речовин (вживання опіатних наркотичних речовин ін'єкційним шляхом у 100% випадків);
- тютюну (паління у 67% випадків – більше ніж 10 сигарет на день);
- алкоголю (споживання алкоголю відзначено у 32% випадків).

Аналіз інформації щодо медичного спостереження в жіночій консультації під час вагітності свідчить, що до жіночої консультації з метою взяття на облік для спостереження вагітності у I триместрі вагітності звернулися 50% вагітних I групи та 76% – II групи; у II триместрі вагітності – 34% вагітних I групи та 23% – II групи; у III триместрі – 5% пацієнток I групи та 1% – II групи відповідно. Привертає увагу той факт, що 11% вагітних I групи під спостереженням лікаря жіночої консультації не знаходилися та поступали до пологового будинку у пологих. Причому саме у цієї категорії жінок спостерігалася максимальна кількість патологічних пологів.

Домінують кількість вагітних I групи, які не були взяті на облік у жіночу консультацію у I триместрі вагітності, у поле зору лікарів потрапляли внаслідок госпіталізації з метою стаціонарного лікування у зв'язку із виникненням ускладнень вагітності, які потребували надання кваліфікованої медичної допомоги – у 87% випадків внаслідок виникнення загрози переривання вагітності на фоні екстрагенітальної патології.

При дослідженні гінекологічного анамнезу встановлено, що ранній початок статевого життя (до 16 років) відзначено у 50% жінок I групи, серед вагітних II групи цей показник склав 18,3%.

За даними анамнезу частота перенесених запальних процесів органів малого таза, які були спричинені інфекціями, що передаються статевим шляхом, серед пацієнток I групи склали 73,3% та 35% серед пацієнток II групи.

Порушення оваріально-менструального циклу (за типом оліго- або опсоменореї) до початку вагітності відзначали 33,3% жінок I групи, серед пацієнток II групи частота зазначеної патології склали 10%.

Щодо частоти невиношування вагітності, у I триместрі вагітності за даними медичної документації діагноз: «Загроза переривання вагітності» був встановлений у 13,3% вагітних I групи та 8,3% – II групи. У II триместрі у 26,7% I групи та 16,7% – II групи. Передчасні пологи відбулись у 8,3% жінок I та у 3,3% II групи.

За результатами бактеріоскопічних і мікробіологічних досліджень мікрофлори піхви під час вагітності у пацієнток I групи у 87% випадків та у 46% випадків у пацієнток II групи був діагностований неспецифічний вагініт. Специфічний трихомонадний кольпіт був діагностований у 8,3% випадків I групи і 3,3% – II групи.

Для отримання об'єктивної інформації щодо особливостей мікробіоценозу піхви пацієнток, які страждають на опіатну наркотичну залежність, було проведено бактеріологічне дослідження вмісту піхви. За аналізом отриманих результатів встановлено наступне:

- наявність *Staphylococcus epidermidis* – у 33,3% вагітних;
- *Staphylococcus saprophytic* – у 13,3%;
- *Staphylococcus aureus* – 5%;
- *Candida albicans* – 15%;
- *E. coli* – 13,3%;
- *Candida albicans* + *Staphylococcus aureus* – 6,7%;
- *Staphylococcus saprophytic* + *E. Coli* – 6,7%;
- *Candida albicans* + *Staphylococcus saprophytic* – 6,7%.

Ураховуючі наведене, привертає увагу порушення мікробіоценозу піхви, домінування кокової флори (стафілококів), що було причиною виникнення неспецифічних вагінітів. У більшості випадків наявність умовно-патогенної флори свідчить саме про порушення місцевого імунітету у представниць даної категорії пацієнток. Низька кількість лактобацил спричиняла виникнення неспецифічних запалень піхви.

Особливості невиношування вагітності у жінок, які є споживачами опіатних ін'єкційних наркотиків:

- виникає в ранні терміни вагітності на фоні інфекцій, що передаються статевим шляхом, гормонального дисбалансу, спричиненого вживанням опіатів;
- загроза переривання вагітності у жінок СІН відзначається з частотою, що перевищує загальнопопуляційну, як у ІІ, так і у ІІІ триместрах вагітності у 1,6 та 1,4 разу відповідно;
- частота передчасних пологів у жінок СІН у 22–32 тиж вагітності у 1,4 разу перевищує частоту цієї патології порівняно з групою вагітних, які не вживають наркотики.

Основними чинниками, які спричиняють невиношування вагітності є:

- неповноцінність рецепторного апарату матки внаслідок хронічних запальних захворювань органів репродуктивної системи;
- порушення регуляції ЦНС, гормональна дисфункція яєчників.

Основними причинами порушення гормональної регуляції під час вагітності є вплив опіатних наркотиків; формування первинної недостатності плацентарного комплексу, наявність вогнищ хронічної інфекції, патологія печінки токсичної та вірусної етіології. Вживання сурогатів опію призводить до порушень метаболізму стероїдних гормонів.

При дослідженні інфекційного статусу вагітних встановлено наявність вірусного гепатиту С у пацієнток І групи у 46,7%, у пацієнток ІІ групи – 3,2%; ВІЛ-інфекцію у пацієнток І групи (СІН) діагностовано у 58,3%, у пацієнток ІІ групи – 1,5% відповідно. Гнійно-септичні ускладнення у вагітних СІН спостерігалися у 8,3% (у переважній більшості відзначено формування абсцесів та флегмон, які локалізувалися у місцях наявності «шахт», що виникають унаслідок

хронічного травмування тканин та використання забруднених шприців.

У 50% пацієнток І та у 10% пацієнток ІІ групи – відзначалася первинна фето-плацентарна недостатність. Вторинна плацентарна недостатність серед пацієнток І групи мала місце у 50%; ІІ групи – у 90% випадків.

Затримка внутрішньоутробного розвитку плода жінок СІН за симетричним типом спостерігалася у 46,6%. Серед новонароджених ІІ групи частіше діагностували ЗВУР плода за асиметричним типом.

## ВИСНОВКИ

Таким чином, робота з жінками, які є споживачами опіатних наркотиків, спрямована на попередження невиношування вагітності, повинна включати:

- I. На етапі планування вагітності:
  - планування вагітності, відмова від наркотиків або вирішення питання щодо – призначення замісної підтримувальної терапії;
  - санація вогнищ хронічної інфекції;
  - нормалізація гормональної регуляції репродуктивної системи.
- II. На етапі вагітності:
  - своєчасна госпіталізація та лікування загрози переривання вагітності з метою попередження передчасних пологів;
  - контроль формування фетоплацентарного комплексу та своєчасне лікування ЗВУР плода;
  - профілактика внутрішньоутробного інфікування плода.
- III. Передчасні пологи.

Ведення пологів відповідно до Наказу МОЗ від 31.12.2004 року № 676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» зі змінами, внесеними наказом МОЗ від 03.11.2011 № 624.

Бригадам (акушерам-гінекологам, неонатологам, та реаніматологам), що беруть участь у веденні пологів у жінок СІН та неонатальному догляді у терміну вагітності менше ніж 25 тиж, рекомендовано пояснювати батькам наступне:

- **план ведення передчасних пологів.** Згідно з рекомендаціями, що базуються на даних багатоцентрових клінічних досліджень, кесарів розтин в інтересах плода доцільно проводити лише при термінах вагітності понад 25 тиж та передбачуваній масі плода 750 г;
- **переваги розродження в умовах спеціалізованого центру;**
- **можливі наслідки та прогноз майбутнього здоров'я дитини;**
- **особливості неонатального догляду** – тактика ведення дитини, що народжена до 25 тиж гестації повинна включати лише спостереження та підтримувальну терапію. Необхідно також пояснювати підходи до лікування абстинентного синдрому у ранній неонатальний період.

## Современный взгляд на проблему преждевременных родов у женщин, употребляющих опийные инъекционные наркотики В.В. Каминский, М.В. Зеленская

В статье представлены современные взгляды на проблему преждевременных родов у женщин, употребляющих опийные инъекционные наркотики. Приведены данные научных исследований о влиянии преждевременных родов на заболеваемость и смертность новорожденных, освещены дискуссионные вопросы акушерской тактики при оказании медицинской помощи в случае возникновения преждевременных родов у этой категории пациенток.

**Ключевые слова:** беременность, невынашивание, опийная наркотическая зависимость, преждевременные роды, новорожденные, заболеваемость, смертность, отдаленные последствия, лечение.

## Modern approach to the problem preterm birth in women opiate drug injecting V.V. Kaminsky, M.V. Zelenska

In the article demonstrated the data of investigation of specialty and the main reasons of interruptions of pregnancy in the women with opiate addiction. Create some recommendations for methods of management and organization of delivery process.

**Key words:** pregnancy, opiate addiction, interruptions of pregnancy, method of treatment of threatened abortion.



## АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

### Сведения об авторах

**Каминский Вячеслав Владимирович** – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, пр. Героев Сталинграда, 16; тел.: (044) 411-87-61

**Зеленская Марина Владимировна** – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, пр. Героев Сталинграда, 16

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Alexander G.R., Himes J.H. The gestational age survival rates for the live births NICHD National Research Network Am J Obstet Gynecol 189:782, 1996.
2. Lewit E.M., Baker L.S., Corman H. The direct cost of low birth weight. Future Child 5:35, 2000.
3. Svenson D.K., Wright L.L., Lemons J.A. Very low birth weight outcomes of the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, January 1993 through December 1994, Am J Obstet Gynecol 179:1632, 1998.
4. Wood N.S., Marlow N., Costeloe K. Neurological and development disability after extremely preterm birth. N Engl J Med 343:378, 2000.
5. Vohr B.R., Wright L.L., Dusik A.M., Neurodevelopment and functional outcomes of extremely low birth weight infants in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 1993 – 1994. Pediatrics 105:1216, 2000.

Статья поступила в редакцию 19.11.2014

### СТАТЬИ В ЖУРНАЛЕ «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ» ТЕПЕРЬ ИМЕЮТ ВОЗМОЖНОСТЬ ПОЛУЧАТЬ

## УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ИДЕНТИФИКАТОР ЦИФРОВОГО ОБЪЕКТА DIGITAL OBJECT IDENTIFIER (DOI) СИСТЕМЫ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ССЫЛОК CROSSREF

**CrossRef объединяет издательские организации со всего мира, представляющие 20 тыс. научных изданий и 1500 библиотек, обеспечивая перекрестную связь между публикациями в научных журналах более чем 2800 издательств с помощью цифровой идентификации объектов.**

Использование DOI позволит представить отечественные научные достижения мировой науке, улучшит обмен научной информацией между учеными, будет способствовать повышению рейтинга и индекса цитирования ученых Украины за рубежом, позволит вывести отечественные журналы в международное информационное поле.

Внедрение системы DOI в издательскую деятельность повышает публикационную активность изданий, увеличивает доступность научных публикаций за пределами Украины и дает возможность авторам быть представленными в известных наукометрических базах данных. Ценность идентификатора DOI для авторов заключается в том, что его использование в любое время обеспечивает быстрый поиск научной статьи, книги и другой печатной продукции без необходимости проведения поиска на сайтах журналов или поисковых систем.

Идентификатор цифровых объектов DOI является необходимым звеном доступности для анализа научной продукции, который осуществляется информационно-аналитическими системами наукометрических баз данных.

**Адрес для переписки:** ООО «Эксперт ЛТД», а/я 32, г. Киев 210, 04210, Украина;

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

**сайт** [www.medexpert.com.ua](http://www.medexpert.com.ua)

**email:** [pediatr@medexpert.com.ua](mailto:pediatr@medexpert.com.ua)

**контактное лицо:** Шейко Ирина Александровна

# Эффективность живых лактобактерий в комбинации с низкой дозой эстриола для восстановления вагинальной флоры после антиинфекционной терапии и предотвращения рецидивов и реинфекций

## ДВОЙНОЕ СЛЕПОЕ ПЛАЦЕБО-КОНТРОЛИРУЕМОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

E. Ozkinay, M.C. Terek, M. Yayıci, R. Kaiser, P. Grob, G. Tuncay

Перепечатано из «Британского журнала акушерства и гинекологии»

© RCOG 2004 BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology 112, pp. 234–240

Для оценки эффективности комбинации жизнеспособных лактобактерий и низкой дозы эстриола для восстановления вагинальной флоры после антиинфекционной терапии проведено одноцентровое рандомизированное, плацебо-контролируемое двойное-слепое клиническое исследование. 360 женщин с различными вагинальными инфекциями (бактериальный вагиноз, кандидоз, трихомониаз или *Fluor vaginalis*) были в случайном порядке отобраны на 2–7-й дни после окончания антиинфекционной терапии для восстановительного лечения с помощью Гинофлора – комбинации живых лактобактерий и низкой дозы эстриола: группы исследования (n=240) и плацебо (n=120). Последующие осмотры происходили на 3–7-й день и через 4–6 нед после окончания восстановительной терапии. Индекс нормальной флоры (ИНФ), который состоит из количества лактобактерий, патогенных микроорганизмов, лейкоцитов и уровня вагинального pH, был использован как главный критерий в процессе исследования. Второстепенные критерии оценки результатов включали в себя общий симптомомкомплекс, степень чистоты влагалища и оценку эффективности терапии как врачом, так и пациенткой. Во время восстановительной терапии ИНФ достоверно значительно увеличился в группе исследования, чем в группе плацебо, как в первом, так и во втором контрольном исследовании (p=0,002 и p=0,006 соответственно). Степень чистоты влагалища также значительно и достоверно улучшилась в группе исследования по сравнению с группой контроля (p<0,0001 и p=0,001 соответственно). Серьезные побочные эффекты на протяжении всего периода восстановительной терапии отсутствовали. Сделан вывод, что эффективность восстановления вагинальной флоры может быть значительно повышена благодаря использованию с этой целью комбинации жизнеспособных лактобактерий и низкой дозы эстриола.

**Ключевые слова:** вагинальные инфекции, терапия, лактобактерии, эстриол, Гинофлор.

Вагинальные инфекции – наиболее распространенная причина обращения женщин к гинекологам и дерматовенерологам. Бактериальный вагиноз (БВ), вульвовагинальный кандидоз и трихомониаз относятся к трем наиболее часто встречающимся вагинальным инфекциям во всем мире. Хотя антиинфекционная терапия доступна и обычно высокоэффективна в отношении эрадикации патогенных микроорганизмов, добиться пролонгированного эффекта зачастую невозможно в связи с частым рецидивированием. Более того, неудовлетворительные результаты могут быть получены и в так называемых осложненных случаях, включающих рецидивирующий БВ или рецидивирующий кандидоз [1–3], а также «промежуточный» БВ, который с недавнего времени был выделен некоторыми авторами

ми в самостоятельное заболевание, называемое аэробным вагинитом [4]. Все эти заболевания не в достаточной мере поддаются стандартной антиинфекционной терапии [1, 2, 5].

Для того чтобы правильно подобрать лечение в каждом конкретном случае вагинальной инфекции, необходимо четко знать, в каком состоянии находится вагинальная экосистема. В нормальной микрофлоре доминируют лактобактерии, а именно штаммы, продуцирующие и молочную кислоту для снижения вагинального pH, и бактериоцины. Перекись водорода как один из бактерицидных компонентов, продуцируемых лактобактериями, обязательно присутствует в здоровом влагалище и преимущественно отсутствует у женщин с БВ [6–10]. Более того, лактобактерии конкурируют с патогенными микроорганизмами за адгезию на эпителиальных клетках [11, 12].

Другой ключевой фактор, влияющий на вагинальную экосистему, – это местный уровень эстрогенов [13]. Хорошо сбалансированный гормональный статус обеспечивает достаточный уровень эстрогенов, что способствует пролиферации и созреванию вагинального эпителия и соответствующее накопление гликогена – питательного субстрата для лактобактерий [14, 15].

Вагинальные инфекции, как правило, сопровождаются снижением количества лактобактерий, чрезмерным ростом патогенных микроорганизмов и повреждением вагинального эпителия в большей или меньшей степени. Антиинфекционная терапия в дальнейшем также ведет к еще большему снижению количества лактобактерий в зависимости от типа и длительности проводимого лечения [16]. Даже такое антигрибковое средство, как клотримазол, продемонстрировало негативное влияние на изменение состава вагинальной флоры и бактерицидную активность в отношении лактобактерий *in vitro* [17, 18].

Следовательно, параллельное восстановление защитной микрофлоры и пролиферирующего, зрелого вагинального эпителия являются абсолютно необходимыми с целью предотвращения рецидивирования и реинфицирования.

**Цель исследования:** изучение эффективности экзогенно введенной комбинации лактобактерий и низкой дозы эстриола для восстановления вагинальной экосистемы после антиинфекционной терапии.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На проведение данного исследования отделом акушерства и гинекологии Медицинского университета было получено одобрение Этического комитета. Клиническое исследование было представлено в соответствии с Хельсинской декларацией и согласовано с GCP-директивой. Женщины были проинформированы о целях и возможных рисках в ходе исследования и дали свое письменное согласие.

Всего в рандомизированное плацебо-контролируемое двойное слепое клиническое исследование были включены 360 женщин с вагинальными инфекциями. Из женщин, вовлеченных в исследование и получивших антиинфекционную терапию, 240 были включены в тестируемую (группу исследования) и 120 – в плацебо-группу (контрольную). Время проведения исследований – с февраля 1996 по октябрь 1998 года.

Женщины, которые дали свое письменное согласие, были в возрасте от 17 до 65 лет и страдали трихомониазом, кандидозом, БВ или *Fluor vaginalis*. В перечень критериев исключения входили беременность, гиперчувствительность к антиинфекционным или тестируемым препаратам, вагинальные кровотечения неизвестной этиологии, опухоли генитального тракта или молочных желез, иммуносупрессия или клинически манифестные формы сексуально-трансмиссивных заболеваний (*Neisseria gonorrhoe*, *Chlamydia trachomatis*, *Herpes simplex virus*, *Human papilloma virus*).

Диагностика вагинальных расстройств основывалась на клинических и микроскопических критериях. Трихомониаз – типичные клинические симптомы и микроскопическое подтверждение *Trichomonas vaginalis* в вагинальном секрете. Кандидоз – белые неводнянистые выделения, гиперемия вульвы, вагинит, зуд, лабораторное подтверждение присутствия штаммов *Candida* в мазке и роста бактериальной культуры. БВ диагностировали с помощью обнаружения бело-серых, гомогенных выделений с рыбным запахом и выявления *Gardnerella vaginalis*. Диагноз *Fluor vaginalis* устанавливали, когда симптомы вагинальных нарушений присутствовали, но трихомониаз, кандидоз и БВ могли быть исключены. Диагноз *Fluor vaginalis* был подтвержден присутствием большого количества аэробных бактерий в мазке. Высокий процент случаев трихомониаза объяснялся социальной подоплекой выборки пациенток.

Первично все женщины получали стандартизованную антиинфекционную терапию, основанную на диагнозе. Для трихомониаза терапией выбора был системный метронидазол. Кандидоз лечили с помощью флуконазола per os, а в серьезных случаях комбинировали местно с кетоконазолом. Все женщины с БВ были системно пролечены метронидазолом.

Партнеры женщин с трихомониазом прошли системную терапию метронидазолом, а партнеры женщин с кандидозом – преимущественно флуконазолом. Все партнеры женщин с БВ были пролечены системно, большинство из них получали метронидазол.

В течение 2–3 дней после антиинфекционной терапии женщины были в случайном порядке отнесены в тестируемую или плацебо-группу: 5 блоков по 72 женщины в каждом с использованием случайного генератора. Процедура рандомизации была осуществлена с помощью программного обеспечения «Random» (IDV, Германия).

На рандомизирующем визите женщины получили исследуемый препарат (Гинофлор, «Мединова», Цюрих, Швейцария). Каждая вагинальная таблетка тестируемого препарата содержала как минимум  $10^7$  колониеобразующих штаммов живых лактобактерий, 0,03 мг эстриола и 600 мг лактозы. Плацебо-препарат был идентичен тестируемому за исключением лактобактерий и эстриола. Женщины, находящиеся в периоде менструации, использовали по 1 таблетке ежедневно в течение 6 дней; постменопаузы – в течение 12 дней, что ретроспективно соответствовало схеме лечения [19–22]. Вагинальные таблетки вводили глубоко во влагалище перед сном.

Первый контроль (K1) осуществляли с 3-го по 7-й день после окончания восстановительной терапии. Второй контроль (K2) проводили через 4–6 нед после окончания терапии. Клинические критерии оценивали несколько исследователей, а микроскопическую оценку проводил коллектив биологического отделения Медицинского университета.

ИНФ использовали как критерий оценки статуса ваги-

нальной флоры в ходе исследования. Количество лактобактерий, лейкоцитов, патогенных микроорганизмов и уровень pH вагинального секрета определяли по мазку. Каждый параметр оценивали по четырехступенчатой шкале (от 0 до 3), формируя в заключение ИНФ от 0 до 12. Изменение параметра ИНФ (ИНФ в K1 или K2 минус ИНФ на рандомизирующем визите) был первичным оценочным критерием.

Клинические симптомы: вагинальные выделения, жжение, зуд вульвы/вагины, диспареунию оценивали с использованием четырехступенчатой шкалы, включающей следующие категории по степени проявления: ничего (0), средняя (1), умеренная (2), сильная (3). Общий симптомокомплекс оценивался от 0 до 15. Улучшение клинической картины суммарно проявлялось в снижении уровня проявления общего симптомокомплекса. Вагинальный уровень pH определяли с помощью pH-индикаторных полосок у стенки в верхней части влагалища.

Мазок окрашивался по Граму и исследовали посредством контактной микроскопии. Все мазки анализировали в одной и той же лаборатории в отделе микробиологии Медицинского университета. Количество лактобактерий оценивали по средним величинам: <6, 6–20, 21–50 или >50 в поле зрения. Количество лейкоцитов – микроскопия с 400-кратным увеличением. Патогенные микроорганизмы идентифицировались при 1000-кратном увеличении на основании их монотипа, грам-категории и с условием количественного присутствия (нет, незначительно, умеренно, много) [23, 24].

Степень чистоты вагинальной флоры, также называемая лактобациллярным индексом, оценивалась по шкале Шредера [25]: степень 1 – доминирование лактобактерий без другого бактериального обсеменения; степень 2 – лакто- и другие бактерии; степень 3 – доминирование других бактерий, лактобактерий в незначительном количестве или отсутствуют; степень 4 – ни лактобактерий, ни других бактерий.

Эффективность антиинфекционной и восстановительной терапии, а также эффективность их комбинации оценивалась как исследователем, так и пациенткой по четырехбалльной шкале (улучшение: полное, значительное, среднее, плохое). Переносимость оценивалась в контрольной проверке с использованием четырехступенчатой шкалы (очень хорошая, хорошая, удовлетворительная, плохая) как исследователем, так и пациенткой. Кроме того, в течение всего исследования регистрировались тип, время появления, интенсивность, длительность проявления и причины побочных эффектов.

Результаты рассчитывали с использованием программы «N», версия 1.2, «IDV» («Data Analysis and Study Planning», Германия).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди включенных в исследование женщин (n=360) трихомониаз был диагностирован в 274 случаях (76,1%), кандидоз – в 61 (16,9%), БВ – в 19 (5,3%), *Fluor vaginalis* – в 1 (0,3%) и ассоциация возбудителей была выявлена в 5 случаях (1,4%). Как показано в табл. 1, группа исследования и контрольная группа не отличались ни по структуре диагнозов, ни по демографическим характеристикам. Все внесенные в список женщины получили адекватную антиинфекционную терапию, что было продемонстрировано значительным увеличением ИНФ после окончания лечения. Перед лечением ИНФ был 3,4 и увеличился до 6,4 на контрольном обследовании. Последующая восстановительная терапия привела к еще более значительному повышению ИНФ. Изменение ИНФ от начальных уровней (рандомизирующее посещение) было значительно выше в группе исследования по сравнению с плацебо. Это было достоверно для обоих контролей K1 и K2 (табл. 2).

Клинические критерии включали общий симптомокомплекс (выделения, жжение, зуд, гиперемия, диспареуния) и



**Демографические характеристики выборки.**  
**Значения выражены средними (стандартные отклонения) или медианой (диапазон), или n (%)**

Характеристика выборки	Группа исследования (n=240)	Группа контроля (n=120)
Возраст (лет)	42 [10]	42 [10]
<i>Диагнозы</i>		
Трихомоноз	182 (75)	92 (76)
Кандидоз	44 (18)	17 (14)
Бактериальный вагиноз	11 (4)	8 (6)
<i>Fluor vaginalis</i>	0 (0)	КО
Трихомоноз и кандидоз	2 (1)	0 (0)
Трихомоноз и бактериальный вагиноз	1 (0)	2(2)
Женщины в период пременопаузы	160 (57)	80 (67)
День цикла на входе в исследование	10 (0-547)	10 (2-480)
Количество родов	2 (0-9)	2 (0-10)
<i>Контрацепция</i>		
Гормональная	5 (2)	3 (2)
Презерватив	74 (30)	41 (34)
ВМС	49 (20)	21 (17)
Стерилизация	11 (4)	3 (2)
<i>Вагинальные инфекции на протяжении последних 12 мес</i>		
ИНФ при рандомизации	6,4	6,4
Сопутствующие заболевания	[1,61]	[11,6]
Сопутствующая терапия	2 (1)	1 (1)

уровень вагинального pH. Проявления общего симптомокомплекса отчетливо уменьшились во время антиинфекционной терапии с 8,5 до 3,2. Уровень вагинального pH был 5,0 и 4,8 на входе и в рандомизирующем исследовании соответственно. Восстановительная терапия в итоге привела к еще более значительному улучшению в обеих переменных.

Степень чистоты влагалища была подобна в обеих группах при рандомизирующем посещении. Однако в конце восстановительной терапии при K1 степень чистоты влагалища значительно отличалась между группой исследования и контрольной группой (см. табл. 2).

При K2 разница между пролеченными группами оставалась существенной в пользу группы исследования. Также после восстановительной терапии были обнаружены значительные отличия и по другим микроскопическим критериям (например, количество лейкоцитов и лактобактерий) в пользу группы исследования, как показано в табл. 2.

Терапевтическая эффективность оценивалась как исследователем, так и пациенткой. В обоих контрольных исследованиях отчетные показатели полного и значительного улучшения были намного выше в группе исследования по сравнению с группой плацебо.

Переносимость в обеих группах была определена как хорошая и очень хорошая и исследователем, и пациенткой более чем в 90% случаев. Среди 240 женщин, пролеченных Гинофлором, был один случай проявления побочной реакции (диарея), о которой сообщалось в процессе восстановительной терапии, тогда как в группе плацебо среди 120 женщин было 2 случая побочных реакций (тошнота, диарея).

Настоящее исследование показало, что восстановление вагинальной экосистемы после антиинфекционной терапии может быть достоверно улучшено благодаря экзогенному введению жизнеспособных лактобактерий в комбинации с низкой дозой эстриола. Преимущество исследуемого препарата было продемонстрировано в значительном увеличении ИНФ под влиянием восстановительной терапии, что отразилось в нормализации состояния вагинальной среды. ИНФ состоит из четырех показателей состояния вагинальной экосистемы: количества лактобактерий, патогенных микроорганизмов, количества

лейкоцитов и уровня pH вагинального секрета. Поэтому изменение ИНФ великолепно подходит в качестве первичной оценки эффективности восстановления вагинальной экосистемы.

Повышение ИНФ ожидалось уже во время антиинфекционной терапии и было подтверждено нашими результатами в процессе рандомизации. Последующая терапия тестируемым препаратом (с целью восстановления вагинального эпителия и вагинальной микрофлоры) благодаря его активным субстанциям (низкой дозе эстриола и *L. acidophilus*) привела к выраженному улучшению показателей вагинального благополучия. Следовательно, терапия Гинофлором достоверно повышает ИНФ по сравнению с плацебо. Различные авторы предположили, что питательная поддержка эндогенных лактобактерий – уже позитивный эффект восстановления вагинальной экосистемы [26, 27], поэтому, принимая во внимание лактозу, включенную в плацебо-препарат, эффективность Гинофлора скорее гораздо выше, чем продемонстрировано в наших результатах.

Клинические симптомы, такие, как вагинальные выделения, жжение, зуд, гиперемия вульвы/влагалища и диспареуния, были объединены в общий симптомокомплекс, который также регистрировался как вторичный параметр в каждом контрольном исследовании. Общий симптомокомплекс не был выделен как первичный параметр оценки, поскольку адекватная антиинфекционная терапия обязательно приводит к уменьшению вышеперечисленных клинических симптомов. Однако отсутствие симптомов не является основанием для отказа от восстановления вагинальной экосистемы.

Степень чистоты (так называемый лактобациллярный индекс) по Шредеру – это известный параметр для оценки статуса вагинальной флоры и в итоге – состояния вагинальной экосистемы.

Значительное улучшение степени чистоты в группе исследуемого препарата по сравнению с плацебо означало четкое смещение равновесия к здоровому состоянию вагинальной флоры и было подтверждено результатами измерения ИНФ.

Настоящие результаты показывают, что вагинальная флора и в конечном счете, вагинальная экосистема не восстанавливались до здорового состояния немедленно после курса антиинфекционной терапии. А восстановление здоровой флоры

Результаты первого и второго контроля

Контроль		Группа исследования (n=240)	Группа контроля (n=120)
Первый контроль (К 1)	Первичный параметр эффективности – изменение ИНФ	1,7	1,2
	Вторичный параметр эффективности – ИНФ	8,1	7,6
	Общий симптомокомплекс	1,9	2,0
	Вагинальный pH	4,6	4,6
	Степень чистоты влагалища 1/2	169 (70)	58 (48)
	Другие параметры микроскопии		
	Количество лактобактерий > 20	114 (80)	39 (33)
	Количество лейкоцитов < 20	208 (87)	103 (86)
	Другие клинические критерии		
	Терапевтическая эффективность: врач – полное или значительное улучшение пациентка – полное или значительное улучшение	172 (72) 178 (74)	69 (58) 71 (59)
Переносимость: врач – хорошая/очень хорошая пациентка – хорошая/очень хорошая	227 (94) 222 (93)	108 (90) 108 (90)	
Побочные реакции	1 (0)	2 (2)	
Второй контроль (К 2)	Первичный параметр эффективности – изменение ИНФ	1,6	0,9
	Вторичный параметр эффективности – ИНФ	8,0	7,4
	Общий симптомокомплекс	1,8	2,1
	Вагинальный pH	4,6	4,6
	Степень чистоты влагалища 1/2	155 (65)	56 (47)
	Другие параметры микроскопии		
	Количество лактобактерий > 20	108 (45)	33 (28)
Количество лейкоцитов < 20	209 (87)	92 (77)	
Терапевтическая эффективность: врач – полное или значительное улучшение пациентка – полное или значительное улучшение	178 (74) 177 (74)	72 (60) 71 (61)	
Рецидивы	5	13	

крайне важно для предотвращения рецидивов и реинфекций. Несмотря на то что БВ и трихомониаз успешно поддаются терапии метронидазолом, это лечение приводит к элиминации не только патогенных микроорганизмов, но и к значительному уменьшению количества лактобактерий, оставляя пациентку уязвимой для рецидивов и реинфекций.

А. Redondo-Lones и соавторы [14] заметили, что постметронидазольная вагинальная флора очень бедна лактобактериями. Более того, у 50% женщин, пролеченных метронидазолом, развивается вульвовагинальный кандидоз.

Данные других клинических исследований показывают, что уровень рецидивов в течение 1-го месяца после окончания терапии метронидазолом по поводу БВ колеблется от 14% до 39% [1, 2, 28], а в 30% случаев рецидивы наблюдались в течение 3 мес после окончания терапии [29]. В другом исследовании уровень рецидивов достигал 20% в ходе оценки по истечении 1 нед после терапии [1]. Рецидивирующий вульвовагинальный кандидоз, определяемый как 4 и более эпизодов обострения в год, является обычно результатом рецидива, а не реинфекции. 50% женщин с кандидозом страдают рецидивирующим вагинитом и около 5% взрослых женщин имеют рецидивирующие, резистентные, трудноизлечимые инфекции [30, 31].

Попытки гарантировать снижение уровня рецидивов (лечение партнера, пролонгированная поддерживающая терапия) так же, как показали исследования, не являются окончательно адекватным и результативным решением [30, 32]. Прекращение режима поддерживающей терапии сопровождается симптоматическим рецидивом у половины женщин в течение короткого времени после окончания лечения [30].

В этом исследовании специально не ставилась цель оценить эффективность терапии Гинофлором для снижения уровня рецидивов. Но отмечено, что количество рецидивов в груп-

пе с применением Гинофлора и в плацебо-группе составляло соответственно 5% и 13%, что с очевидностью свидетельствует: восстановительная терапия Гинофлором может достоверно снизить риск рецидивов и реинфекций.

Недавно некоторыми авторами было освещено использование препаратов, содержащих жизнеспособные лактобактерии, для лечения урогенитальных инфекций [10, 14, 33–35].

Для профилактики БВ в нескольких исследованиях была изучена и опубликована важность доминирования H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-продуцирующих штаммов лактобактерий [6, 8, 24]. Несколько клинических исследований подтвердили, что экзогенное введение лактобактерий может существенно снизить уровень реинфекций кандидозом и рецидивирующим вагинитом [26, 36, 37].

Эффективность лактобактерий в комбинации с низкой дозой эстриола была продемонстрирована в клинических исследованиях для лечения БВ, неспецифических и атрофических вагинитов [19–21, 28]. В открытом неконтролируемом исследовании С. Lauritzen и соавторы [22] установили, что восстановительная терапия Гинофлором приводит к значительному и достоверному улучшению как чистоты влагалища, так и уровня пролиферации вагинального эпителия.

## ВЫВОДЫ

Настоящее рандомизированное, плацебо-контролируемое, двойное слепое исследование было первым исследованием, достаточным для статистического анализа восстановительной эффективности препаратов лактобактерий. Мы доказали, что терапия Гинофлором, содержащим *L. acidophilus* и низкую дозу эстриола, позволяет восстановить вагинальную экосистему (вагинальную микрофлору и вагинальный эпителий) и таким образом оправдана после каждого курса локальной или системной антиинфекционной терапии.

# Гінофлор®

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

**ДОВЕДЕНО\***

**ЛАКТОБАКТЕРІЇ**  
H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> - продукуючі

+

**ЕСТРІОЛ**  
мікродоза 0,03 мг



Тому що,

**Лактобактерії + Естріол**

більше, ніж

тільки лактобактерії

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

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

medinova  
Швейцарія

[www.gynoflor.com.ua](http://www.gynoflor.com.ua)

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

Самолікування може бути шкідливим для вашого здоров'я



**Ефективність живих лактобактерій у комбінації з низькою дозою естріолу для відновлення вагінальної флори після антиінфекційної терапії та запобігання рецидивів і реінфекціям**  
**E. Ozkinay, M.C. Terek, M. Yauci, R. Kaiser, P. Grob, G. Tunca**

Для оцінювання ефективності комбінації життєздатних лактобактерій і низької дози естріолу для відновлення вагінальної флори після антиінфекційної терапії проведено одноцентрове рандомізоване, плацебо-контрольоване подвійне-сліпе клінічне дослідження. 360 жінок з різними вагінальними інфекціями (бактеріальний вагіноз, кандидоз, трихомоніаз або *Fluor vaginalis*) були у випадковому порядку відібрано на 2–7-й дні після закінчення антиінфекційної терапії для відновного лікування з допомогою Гінофлору – комбінації живих лактобактерій і низької дози естріолу: групи дослідження (n=240) і плацебо (n=120). Наступні огляди відбувалися на 3–7-й день і через 4–6 тиж після закінчення віднов-

ної терапії. Індекс нормальної флори (ІНФ), який складається з кількості лактобактерій, патогенних мікроорганізмів, лейкоцитів та рівня вагінального рН, був використаний як головний критерій у процесі дослідження. Другорядні критерії оцінювання результатів включали в себе загальний симптомкомплекс, ступінь чистоти піхви та оцінку ефективності терапії як лікарем, так і пацієнткою. Під час відновної терапії ІНФ достовірно значніше збільшився в групі дослідження, ніж в групі плацебо, як у першому, так і в другому контрольному дослідженні (p=0,002 і p=0,006 відповідно). Ступінь чистоти піхви також значно і достовірно покращилася в групі дослідження порівняно з групою контролю (p<0,0001 і p=0,001 відповідно). Серйозні побічні ефекти протягом усього періоду відновної терапії були відсутні. Зроблено висновок, що ефективність відновлення вагінальної флори може бути значно підвищена завдяки використанню з цією метою комбінації життєздатних лактобактерій і низької дози естріолу.

**Ключові слова:** вагінальні інфекції, терапія, лактобактерії, естріол, Гінофлор.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

- Blackwell A.L., Phillips I., Fox A.R., Barlow D. Anaerobic vaginosis (nonspecific vaginitis): clinical, microbiological and therapeutic findings // *Lancet*. – 1983. – V. 17. – P. 1379–1382.
- Nonspecific vaginitis. Role of *Haemophilus vaginalis* and treatment with metronidazole / Pheifer T.A., Forsyth P.S., Durfee MA, Pollock H.M., Holmes K.K. // *N/ Engl. J. Med.* – 1978. – V. 298. – P. 1429–1434.
- Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations / Sobel J.D., Faro S., Force R.W. et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1998. – V. 178. – P. 203–211.
- Definition of a type of abnormal vaginal flora that is distinct from bacterial vaginosis: aerobic vaginitis / Bonders G.G., Vereecken A., Bosnians E., Dekeersmaecker A., Salembier G., Spitz B. // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 2002. – V. 109. – P. 34–43.
- Hay P.E., Ugwumadu A., Chowns J. Sex, thrush and bacterial vaginosis // *Int. J. STD AIDS*. – 1997. – V. 8. – P. 603–608.
- Prevalence of hydrogen peroxide producing Lactobacillus species in normal women and women with bacterial vaginosis / Eschenbach D.A., Davick P.R., Williams B.L. et al. // *Clin. Microbiol.* – 1989. – V. 27. – P. 251–256.
- Hydrogen peroxide producing lactobacilli and acquisition of vaginal infections / Hawes S.E., Hillier S.L., Benedetti J. et al. // *J. Infect Dis.* – 1996. – V. 174. – P. 1058–1063.
- The normal vaginal flora, H2O2 producing lactobacilli, and bacterial vaginosis in pregnant women / Hillier S.L., Krohn M.A., Rabe L.K., Klebanoff S.J., Eschenbach D.A. // *Clin. Infect. Dis.* – 1993. – V. 16. – P. S273–S281.
- Kebanoff S.J., Hillier S.L., Eschenbach 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.
- Sobel J.D. Is there a protective role for vaginal flora? // *Curr. Infect. Dis. Rep.* – 1999. – V. 1. – P. 379–383.
- 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.
- Ossert J., Bartolome R.M., Garcia E., Andreu A. Assessment of the capacity of Lactobacillus to inhibit the growth of uropathogens and block their adhesion to vaginal epithelial cells // *J. Infect. Dis.* – 2001. – V. 183. – P. 485–491.
- Brown W.J. Microbial ecology of the normal vagina / Hafez E.S.E., Evans T.N. (eds.). *The Human Vagina*. – New York: Elsevier/North Holland Biomedical Press, 1978. – P. 407–422.
- 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. Dis.* – 1990. – V. 12. – P. 856–872.
- Sjoberg I., Cajander S., Rylander E. Morphometric characteristics of the vaginal epithelium during the menstrual cycle // *Gynecol. Obstet. Invest.* – 1988. – V. 26. – P. 136–144.
- Hillier S.L. Diagnostic microbiology of bacterial vaginosis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1993. – V. 169. – P. 455–459.
- Liss R.H., Letourneau R.J. Fungispecificity of fluconazole against *Candida albicans*. *Mycopathologia*. – 1989. – V. 108. – P. 173–178.
- Ross R.A., Lee M.L., Onderdonk A.B. Effect of *Candida albicans* infection and clotrimazole treatment on vaginal microflora in vitro // *Obstet. Gynecol.* – 1995. – V. 86. – P. 925–930.
- Feiks A., Grunberger W. Treatment of atrophic vaginitis: does topical application allow a reduction in the oestrogen dose? // *Gynakol. Rundsch.* – 1991. – V. 31. – P. 268–271.
- Kanne B., Jenny J. Local administration of low dosed estril and viable Lactobacillus acidophilus in the post-menopausal period // *Gynakol. Rundsch.* – 1991. – V. 31. – P. 1–8.
- Lauritzen C., Graf F., Mucha M. Restoration of the physiological vaginal environment with doederlein bacteria and estril // *Frauenarzt*. – 1996. – V. 46. – P. 68–73.
- Lauritzen C., Graf F., Mucha M. Restoration of the physiological vaginal environment with doederlein bacteria and estril // *Frauenarzt*. – 1996. – V. 46. – P. 68–73.
- Petersen E.E. Bedeutung der Laktobazillen als Normalflora // *Gynakologie*. – 1985. – V. 18. – P. 128–130.
- Hillier S.L., Kohn M.A., Nugent R.P., Gibbs R.S. Characteristics of three vaginal flora patterns assessed by Gram stain among pregnant women // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1992. – V. 166. – P. 938–944.
- Schroeder K. Zur Pathogenese und Klinik des vaginalen Fluors // *Zentralbl. Gynakol.* – 1921. – V. 38. – P. 1350.
- Collins E.B., Hardt P. Inhibition of *Candida albicans* by Lactobacillus acidophilus // *J. Dairy. Sci.* – 1980. – V. 63. – P. 830–832.
- Reid G., Bruce A.W., Taylor M. Instillation of Lactobacillus and stimulation of indigenous organisms to prevent recurrence of urinary tract infections // *Microecol. Ther.* – 1995. – V. 23. – P. 32–45.
- Larsson P.G. Treatment of bacterial vaginosis // *Int. J. STD AIDS*. – 1992. – V. 3. – P. 239–247.
- Hillier S.L., Holmes K.K., Mardh P.A., Sparling P.F. et al. (eds.). *Sexually Transmitted Diseases*. – New York: McGraw-Hill, 1999. – P. 563–587.
- Sobel J.D. Treatment of vaginal Candida infections // *Expert. Opin. Pharmacother.* – 2002. – V. 3. – P. 1059–1065.
- Ferrer J. Vaginal candidosis: epidemiological and etiological factors // *Int. J. Gynaecol. Obstet.* – 2000. – V. 71. – P. 21–27.
- Esner P., Hartmann A.A. Gardnerella vaginalis in the male upper genital tract: a possible source of reinfection of the female partner // *Sex. Transm. Dis.* – 1987. – V. 14. – P. 122–123.
- Boris S., Barbes C. Potential role of lactobacilli as prophylactic agents against genital pathogens // *AIDS Patient. Care. STDS* – 1999. – V. 13. – P. 747–751.
- Boris S., Barbes C. Role played by lactobacilli in controlling the population of vaginal pathogens // *Microbes. Infect.* – 2000. – V. 2. – P. 543–546.
- Reid G. Probiotic agents to protect the urogenital tract against infection // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2001. – V. 73. – P. 437S–443S.
- Hilton E., Rindos P., Isenberg H.D. Lactobacillus GG vaginal suppositories and vaginitis // *Clin. Microbiol.* – 1995. – V. 33. – P. 1433.
- Ingestion of yogurt containing Lactobacillus acidophilus compared with pasteurized yogurt as prophylaxis for recurrent candidal vaginitis and bacterial vaginosis / Shalev E., Battino S., Weiner E., Colodner R., Keness Y. // *Arch. Fam. Med.* – 1996. – V. 5. – P. 593–596.

# Особенности сократительной деятельности матки при спонтанных родах у первородящих

Л.Г. Агакишиева, Э.М. Алиева, Н.В. Аббасова

I Азербайджанский Медицинский Университет, г. Баку

Целью исследования является определение особенностей сократительной активности матки у первородящих в родах в условиях г. Баку.

Изучена сократительная активность матки у 46 первородящих методом наружной интранатальной кардиотокографии. Установлено, что спонтанные роды без аномалии родовой деятельности у первородящих сопровождаются в латентную фазу наличием дискоординированных сокращений, низкой интенсивностью схватки, более длительным интервалом между схватками.

В динамике родового процесса определяется достоверное увеличение схваток, длительности сокращения матки, частоты схваток в течение 10 мин, маточной активности и уменьшением интервала между схватками.

**Ключевые слова:** сократительная активность матки, интенсивность схватки, сокращение матки, расслабление матки, маточная активность, единица Монтевидео, Александрийская единица.

В современных условиях изучение особенностей течения родового процесса при партнерских родах является актуальным.

Влияние участия супруга либо близких роженице людей, свободного перемещения роженицы на течение родов недостаточно изучено.

Известно, что на течение и исход родов влияет состояние шейки матки к началу родовой деятельности, паритет, размеры плода, наличие и выраженность экстрагенитальной и акушерской патологии, наличие фетоплацентарной недостаточности [2, 3, 5, 6].

Установлено, что длительность родов у первородящих находится в пределах  $8,52 \pm 0,29$  ч. При этом длительность первого периода составила  $8,21 \pm 0,34$  ч: латентной фазы –  $4,56 \pm 0,55$  ч, активной фазы –  $3,25 \pm 0,46$  ч. Длительность второго периода определяется в пределах  $23,2 \pm 1,32$  мин, третьего периода –  $9,24 \pm 0,12$  мин [1].

Установлено, что при спонтанных родах без аномалии родовой деятельности (АРД) частота преждевременного излития околоплодных вод составляет 32,7%, раннего излития – 13,6%. Частота острой гипоксии плода при спонтанных родах находится в пределах 24,5%. У 29% рожениц определяются патологии пуповины: обвитие пуповины, истинный узел пуповины, ее оболочечное прикрепление, абсолютная короткость пуповины.

Частота кесарева сечения у больных со спонтанными родами без аномалии родовой деятельности находится в пределах 5,5%. Частота применения акушерских щипцов – 4,5% [1].

Несмотря на многообразие научных исследований относительно применения наружной интранатальной кардиотокографии, важным является определение физиологических критериев спонтанных родов без АРД [4, 7].

Следует отметить, что практически отсутствуют сведения о состоянии сократительной активности матки у первородящих в условиях города Баку, что и определило цель настоящего исследования.

**Цель исследования:** определение особенностей сократительной активности матки у первородящих в условиях г. Баку.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исходя из цели исследования, была изучена сократительная деятельность матки у 46 первородящих.

Для оценки сократительной деятельности матки в динамике родового процесса применяли метод наружной интранатальной кардиотокографии. При этом по кардиотокограмме оценивали: интенсивность схватки, сокращение (длительность систолы), расслабление (длительность диастолы) матки, общая продолжительность схватки, длительность интервала между схватками, частота схваток за 10 мин, длительность маточного цикла.

Были определены также интегрированные показатели: отношение сокращения к расслаблению ( $K_1$ ) и отношения сокращения к схватке ( $K_2$ ).

В процессе проведенного исследования была определена маточная активность в динамике родов. Данный показатель выражался в единицах Монтевидео (ЕМ) и в Александрийской единице (АЕ).

ЕМ определяли по формуле:

$ЕМ = ИС \times КС$ , где ЕМ – единица Монтевидео,

ИС – интенсивность схваток

КС – количество схваток за 10 мин.

АЕ определялась по формуле:

$АЕ = ЕМ \times СМ$ , где АЕ – Александрийская единица,

ЕМ – единица Монтевидео,

СМ – сокращение матки.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования было установлено, что у первородящих со спонтанными родами без АРД длительность родов составила  $13,59 \pm 0,17$  ч, длительность латентной фазы находилась в пределах  $3,96 \pm 0,28$  (3–7) ч, длительность активной фазы составила  $9,26 \pm 0,16$  (3–11) ч. Длительность второго периода была в пределах  $31,2 \pm 0,13$  (10–50) мин, третьего периода –  $6,1 \pm 0,21$  (3–10) мин.

Особенности сократительной деятельности матки при спонтанных родах без аномалии родовой деятельности у первородящих представлены в таблице.

Как видно из данных таблицы, в латентную фазу первого периода родов отмечается низкая интенсивность схваток на фоне длительного интервала между схватками. В латентной фазе родов отмечалась также низкая маточная активность. В динамике родового процесса определяли статистически достоверное повышение интенсивности схваток и сокращения интервала между схватками ( $P < 0,05$ ).

Следует отметить, что в латентную фазу первого периода спонтанных родов отмечается дискоординированный характер сократительной активности матки, что следует рассматривать как одно из проявлений физиологического течения родового процесса. В динамике родов схватки становятся бо-

Особенности сократительной деятельности матки при спонтанных родах без аномалии родовой деятельности у первородящих (M±Se)

Показатели	Первый период родов			Второй период родов	P
	Раскрытие маточного зева, см				
	2-4	5-7	8-10		
	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>	P <sub>3</sub>	P <sub>4</sub>	
Интенсивность схватки, мм р с	27,9±1,88 (15-50)	42,28±3,18 (20-75)	60,54±3,49 (35-95)	74,67±3,1 (40-100)	P <sub>1-2</sub> <0,05 P <sub>2-3</sub> <0,05 P <sub>3-4</sub> <0,05 P <sub>1-4</sub> <0,05
Сокращение матки, с	18,27±0,99 (10-30)	30,44±1,04 (25-45)	34,81±0,17 (15-45)	35,2±1,20 (30-55)	P <sub>1-2</sub> <0,05 P <sub>2-3</sub> <0,05 P <sub>3-4</sub> >0,05 P <sub>1-4</sub> <0,05
Расслабление матки, с	23,59±1,0 (15-35)	42,0±1,61 (23-60)	50,0±1,13 (35-55)	54,13±1,26 (35-60)	P <sub>1-2</sub> <0,05 P <sub>2-3</sub> <0,05 P <sub>3-4</sub> >0,05 P <sub>1-4</sub> <0,05
Продолжительность схватки, с	41,86±2,02 (25-75)	72,44±1,95 (60-100)	84,81±2,63 (40-95)	89,33±2,33 (65-115)	P <sub>1-2</sub> <0,05 P <sub>2-3</sub> <0,05 P <sub>3-4</sub> >0,05 P <sub>1-4</sub> <0,05
Интервал между схватками, с	448,8±0,48 (240-960)	261,0±0,25 (120-420)	212,4±0,23 (60-360)	150,0±1,4 (60-240)	P <sub>1-2</sub> <0,05 P <sub>2-3</sub> <0,05 P <sub>3-4</sub> <0,05 P <sub>1-4</sub> <0,05
Частота схваток за 10 мин	2,34±0,12 (1-3)	3,68±0,16 (2-5)	4,43±0,03 (3-5)	4,72±0,02 (4-5)	P <sub>1-2</sub> <0,05 P <sub>2-3</sub> <0,05 P <sub>3-4</sub> <0,05 P <sub>1-4</sub> <0,05
Маточный цикл, с	490,66±0,31	333,44±0,27	297,2±0,19	239,33±0,23	P <sub>1-2</sub> <0,05 P <sub>2-3</sub> <0,05 P <sub>3-4</sub> <0,05 P <sub>1-4</sub> <0,05
Отношение сокращения матки к расслаблению, K <sub>1</sub>	0,77±0,06	0,72±0,09	0,70±0,02	0,65±0,04	P <sub>1-2</sub> <0,05 P <sub>2-3</sub> <0,05 P <sub>3-4</sub> <0,05 P <sub>1-4</sub> <0,05
Отношение сокращения матки к схватке, K <sub>2</sub>	0,44±0,03	0,42±0,01	0,41±0,06	0,39±0,03	P <sub>1-2</sub> >0,05 P <sub>2-3</sub> >0,05 P <sub>3-4</sub> >0,05 P <sub>1-4</sub> >0,05
Маточная активность в EM	65,3±17,5	156,0±21,1	268,2±18,9	352,4±20,8	P <sub>1-2</sub> <0,05 P <sub>2-3</sub> <0,05 P <sub>3-4</sub> <0,05 P <sub>1-4</sub> <0,05
Сократительная активность в AE	1193,0±89,9	4749,0±100,1	9336,0±112,8	12404,5±120,5	P <sub>1-2</sub> <0,05 P <sub>2-3</sub> <0,05 P <sub>3-4</sub> <0,05 P <sub>1-4</sub> <0,05

Примечание: P – достоверность показателя.

более координированными. Образцы кардиотокограмм в прилеминарный период и в латентную фазу родов представлены на рис. 1–4.

При проведении настоящего исследования установлено статистически достоверное повышение маточной активности. При этом в активную фазу родов определяется более длительный период расслабления матки (диастола матки) (P<0,05).

Следует отметить также достоверное повышение частоты

сокращения матки, не превышающее 5 сокращений в течение 10 мин.

### ВЫВОДЫ

Таким образом, спонтанные роды у первородящих сопровождаются в латентную фазу наличием дискоординированных сокращений, низкой интенсивностью схваток, длительным интервалом между схватками. В динамике родового процесса определяется достоверное увеличение интенсив-



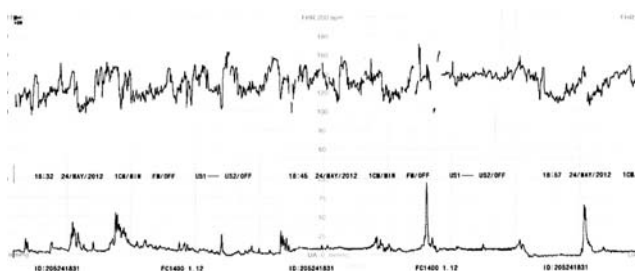


Рис. 1. Прилеминарный период у первородящих

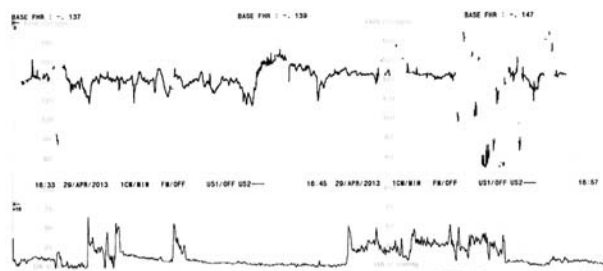


Рис. 2. Начало первого периода спонтанных родов

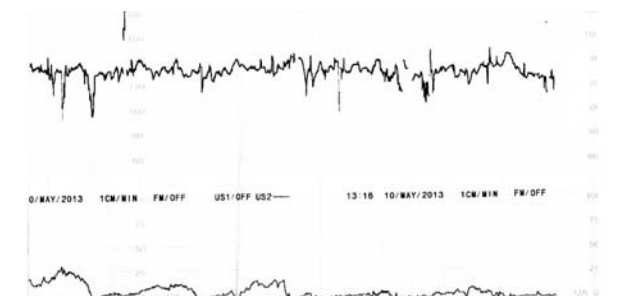


Рис. 3. Латентная фаза первого периода при спонтанных родах

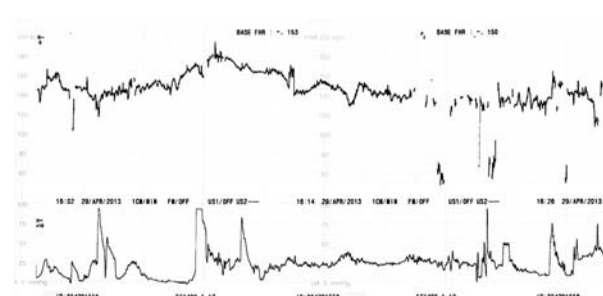


Рис. 4. Первый период спонтанных родов у первородящих (латентная фаза)

ности схваток, длительности сокращения матки, частоты схваток в течение 10 мин, маточной активности и уменьшением интервала между схватками. Определение критериев сократительной активности матки у первородящих позволит

### Особливості скоротливої діяльності матки при час спонтанних пологів у первородящих Л.Г. Агакішієва, Е.М. Алієва, Н.В. Аббасова

Метою дослідження є визначення особливостей скоротливої активності матки у первородящих в пологах в умовах м. Баку. Вивчена скоротлива активність матки у 46 первородящих методом зовнішньої інтранатальної кардіотокографії. Установлено, що спонтанні пологи без аномалії пологової діяльності у первородящих супроводжуються в латентну фазу наявністю дискоординованих скорочень, низькою інтенсивністю сутички, більш тривалим інтервалом між переймами. У динаміці пологового процесу визначається достовірне збільшення переймів, тривалості скорочення матки, частоти переймів протягом 10 хв, маткової активності та зменшення інтервалу між переймами.  
**Ключові слова:** скорочувальна активність матки, інтенсивність переймів, скорочення матки, розслаблення матки, маткова активність, одиниця Монтевідео, Олександрійська одиниця.

провести ранню діагностику патологічного течення родов, що суттєво вплине на ефективності стимуляції родового процесу і відповідно на исході родов для матері, плода і новорожденного.

### Spesifik features uterine contractility in spontaneous labor L.Q. Agakishiyeva, E.M. Aliyeva, N.V. Abbasova

The aim of investigation is determination of spesifik features uterine contractility in spontaneous labor. Uterine contractility of 46 women was studied. It was shown that spontaneous labor in primiparous women without labor anomalies is accompanied by labor discoordination, low intensity labor forces. There is increase of labor forces, uterine contractility in 10 min and decrease of interval between them.

**Key words:** uterine contractility, uterine intensity, activity, Montevideo index, Aleksandr's index

### Сведения об авторах

- Агакишиева Ламия Гасимовна** – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Азербайджанского Медицинского Университета, AZ 370022, Азербайджан, г. Баку, ул. Бакиханова 23; тел.: (99412) 495-35-66  
**Алиева Эльмира Микаиловна** – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Азербайджанского Медицинского Университета, AZ 370022, Азербайджан, г. Баку, ул. Бакиханова 23; тел.: (99412) 495-35-66  
**Аббасова Нигяр Валехвна** – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Азербайджанского Медицинского Университета, AZ 370022, Азербайджан, г. Баку, ул. Бакиханова 23; тел.: (99412) 495-35-66

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Алиева Э.М. Патология родовой деятельности у первобеременных (патогенез, клиника, диагностика, терапия, профилактика): Дис. ... д-ра мед. наук, М., 1997. – 283 с.
- Виноградова О.А. Особенности сократительной активности матки в родах в условиях применения регионарной анестезии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук, Санкт-Петербург, 2011. – С. 24.
- Габаева М.М. Особенности функционального состояния плодов и сократительной активности матки при различной степени биологической готовности к родам: Автореф. дис. ... канд. мед. наук, Санкт-Петербург, 2012. – 23 с.
- Мальгина Г.Б., Жукова И.Ф., Андреева М.Е. Оценка сократительной деятельности матки методом многоканальной наружной гистерографии (НГТ) в процессе проведения партнерских родов//Вестник Уральской медицинской академической науки, 2009. – № 4. – С. 20–24.
- Basu J., Buchmann E., Basu D. Role of a second stage partogram in predicting the outcome of normal labour//Aust. N.Z.J. Obstet Gynaecol., 2009. – Vol. 49, № 2. – P. 158–161.
- Garfield R.E., Mane W.L. Physiology and electrical activity of uterine contractions //Semin.Cell.Dev. Biol, 2007. – № 3. – P. 289–295.
- Maul H., MANER W.L., Saade G.R., Garfield R.E. The physiology of uterine contractions // Clin Perinatol, 2003. – № 30. – P. 665–676.

Статья поступила в редакцию 24.02.2015

# Особенности ведения беременности и родоразрешения на фоне острого панкреатита (клинический случай)

О.В. Голяновский<sup>1,2</sup>, В.И. Мамчич<sup>1</sup>, Л.А. Журавлева<sup>1,2</sup>, А.Б. Шутка<sup>3</sup>, И.Д. Галич<sup>1,2</sup>, М.А. Бачинская<sup>1</sup>

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

<sup>2</sup>Киевский областной центр охраны здоровья матери и ребенка

<sup>3</sup>Департамент охраны здоровья КОГА

В статье представлены современные данные по этиологии и патогенезу, диагностике, лечению острого панкреатита и особенностям его течения у беременных. Приведен клинический случай успешной комплексной терапии беременной с острым отечным панкреатитом, дистрессом плода и описано родоразрешение путем кесарева сечения с дальнейшим хирургическим лечением. Предложены основные направления лечения тяжелых форм панкреатита у беременных при хирургическом лечении и дренировании сальниковой сумки. **Ключевые слова:** беременность, острый панкреатит, родоразрешение.

Частота заболевания острым панкреатитом у беременных, по исследованиям американских ученых, значительно ниже общих показателей у обычных пациентов (1200 случаев госпитализации, статистика США) [1] и составляет примерно 1 случай (3 случая [2]) на 10 000 беременных, но может привести к тяжелым последствиям: материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

Острый панкреатит – это полиэтиологическое заболевание, которое рассматривают как асептическое воспаление поджелудочной железы с жировым и протеазным компонентом, вызывает в дальнейшем развитие панкреонекроза, к которому довольно часто присоединяется вторичная инфекция. Панкреатит возникает в любом сроке беременности, но чаще в III триместре.

Заболевание проявляется болью в эпигастральной и околопупочной областях, часто с иррадиацией в спину, сопровождается тошнотой, рвотой, обезвоживанием, повышением температуры тела, желтушностью кожных покровов и склер. Иногда отмечают неврологические симптомы, головную боль, спутанность сознания. Состояние быстро становится тяжелым, отмечают симптомы общей интоксикации, тахикардии, артериальной гипотензии, а в тяжелых случаях характеризуется коллапсом и шоком.

Диагностика острого панкреатита во время беременности затруднена в связи с подобием симптомов других болезней. Ранний гестоз имеет подобные симптомы, такие, как рвота, тошнота и понос, похожие на симптомы панкреатита. Возникновение этих симптомов до 12-й недели беременности считается признаками раннего гестоза, после 12-й недели – симптомами хронического панкреатита. Также следует исключить симптомы таких болезней, как синдром раздраженного кишечника, язвенный колит, гепатит и хронический холецистит.

Для более точного определения диагноза заболевания обычно назначают дополнительное обследование. Общий и биохимический анализы крови могут свидетельствовать о снижении уровня гемоглобина, в результате нарушения всасывания железа в кишечнике, повышение уровня АЛТ и

АСТ при обострении панкреатита, повышение активности амилазы, высокий уровень триглицеридов, повышение фракции свободного билирубина. Анализ кала – один из основных методов диагностики нарушения функции поджелудочной железы, он свидетельствует о нарушении переваривания жиров, белков и углеводов, избыточный рост микрофлоры кишечника. УЗИ безопасно для плода и в случае панкреатита указывает на увеличение или уменьшение поджелудочной железы, уплотнение тканей, расширение общего желчного протока вследствие нарушения оттока желчи, но имеет ограничение на поздних сроках беременности. Рентгеновские исследования и компьютерная томография во время беременности противопоказаны.

Сложность лечения острого панкреатита у беременных связана с ограничениями в приемлемых методах лечения, использование определенных групп лекарственных препаратов и затрудненной диагностикой заболевания, в связи с чем наблюдается более высокий уровень материнской смертности 39 (обычные пациенты – 6 случаев) и высокую перинатальную смертность – 38 на 1000 случаев. Течение заболевания более тяжелое, чем у обычных пациентов, и связано с механическими нарушениями для оттока панкреатического сока и изменениями уровня гормонального на фоне беременности.

Лечение необходимо начинать как можно раньше, применяя консервативные методы интенсивной терапии: голод, обезболивающие и спазмолитические препараты, антибактериальные средства и пробиотики, ингибиторы протеаз, H<sub>2</sub>-блокаторы и инфузионная терапия с учетом диуреза. Хирургическое лечение беременных с острым панкреатитом значительно повышает риск развития осложнений и число летальных исходов, но в некоторых тяжелых случаях при отечной форме панкреатита, панкреонекроза, вторичного инфицирования и развития перитонита, именно своевременное хирургическое лечение приводит к выздоровлению больных.

Учитывая редкость заболевания у беременных, разнообразие клинической картины, отсутствие четких рекомендаций к хирургическому лечению в разные сроки беременности, по нашему мнению, ценно клиническое рассмотрение каждого случая тяжелой формы панкреатита на фоне беременности с последующей разработкой алгоритма диагностики и лечения данной тяжелой патологии.

**Цель исследования:** представление широкой аудитории врачей клинического случая из нашей практики, который объединил тяжелую хирургическую патологию – отечную форму острого панкреатита и дистресс плода с последующим родоразрешением беременной путем кесарева сечения и хирургического лечения панкреатита, успешно проведенного в Киевском областном центре охраны здоровья матери и ребенка (КОЦОЗМиР).

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наблюдали и родоразрешали женщину с обострением хронического холецистопанкреатита и развитием отечной формы панкреатита на фоне доношенной беременности с началом родов, которые осложнились лобным предлежанием и дистрессом плода.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Беременная К., 28 лет, доставлена каретой скорой помощи во второе акушерское отделение (КОЦОЗМиР) 05.11.2014 г. по переводу из хирургического отделения Ирпенской ЦРБ с жалобами на боль в эпигастральной области, задержку отхождения газов и тянущую боль внизу живота. Из анамнеза заболевания установлено, что последние 3 года страдает периодическими обострениями холецистопанкреатита, по поводу которого системно не обследовалась и не лечилась. Гинекологических заболеваний не было. Беременность третья, родов – 2 через естественные пути, без осложнений (2011 и 2013 гг.).

Осмотрена консилиумом врачей в составе главного врача, заведующего кафедрой, дежурных врачей акушеров-гинекологов, дежурного хирурга. Уставлен диагноз: Беременность III, 38 нед. Головное предлежание плода. Предвестники III родов. Острый панкреатит на фоне хронического рецидивирующего холецистопанкреатита. Показаний к срочному хирургическому лечению не выявлено. Назначено консервативное лечение. Выработан план ведения родов: с развитием регулярной родовой деятельности роды вести через естественные родовые пути, в родах следить за состоянием плода и роженицы.

Проведено полное клинико-лабораторное обследование беременной, УЗИ плода, кардиотокографическое исследование. Изменений состояния плода не выявлено; анализ крови на альфа-амилазу – значительное повышение уровня фермента в крови – 4700 ед.

В 22.30 05.11.2014 г. развилась регулярная родовая деятельность. Роды начали вести консервативно, согласно ранее выработанному плану через естественные родовые пути. В 23.00 на фоне регулярной родовой деятельности пожаловалась на появление сильной боли в эпигастральной области с иррадиацией в позвоночник. При внутреннем акушерском исследовании обнаружено лобное предлежание плода, во время акушерского исследования излились густые мекониальные околоплодные воды.

Дежурной бригадой решено созвать консилиум в составе заведующего кафедрой, главного врача, областного акушера-гинеколога, дежурного хирурга. В 23.25 консилиумом был уставлен диагноз: Беременность III, 38 нед. Головное предлежание плода. I период III родов. Лобное предлежание плода. Дистресс плода. Острый панкреатит. Решено закончить роды путем ургентного кесарева сечения с последующим (совместно с хирургом) проведением ревизии брюшной полости и дренированием брюшной полости и сальниковой сумки.

В 23.43 05.11.2014 г. начали выполнять кесарево сечение. В брюшной полости обнаружено до 500 мл зеленовато-коричневой жидкости (экссудат). Брюшная полость санирована от экссудата – отправлен на исследование (показатель альфа-амилазы выпота брюшной полости составил 9618 ед.).

В 23.50 извлечен живой доношенный мальчик массой тела 3700,0; длиной 54 см с оценкой по шкале Апгар 5–7 баллов. Дальнейший ход операции – без особенностей. К составу операционной бригады присоединился хирург для выполнения ревизии брюшной полости. Лапаротомия продлена до мечевидного отростка. При ревизии брюшной полости обнаружено: в брюшной полости до 500 мл светло-зеленой жидкости без запаха и фибрина – отправлена на исследование.

Париетальная и висцеральная брюшина в непосредственной близости от поджелудочной железы набухшая с участками стеатонекроза до 2–3 мм в диаметре. Петли тонкой и толстой кишки не расширены, перистальтируют. Рассечена сальниковая сумка, аспирировано до 150 мл светло-коричневой жидкости (забор для бактериологического исследования, анализ на содержание альфа-амилазы). Поджелудочная железа увеличена в размерах, отечная. Отек распространяется на парапанкреатическую клетчатку. Признаков деструкции поджелудочной железы и окружающих тканей не обнаружено. Желчный пузырь не увеличен, признаков билиарной компрессии нет. Некресеक्टрэктомии не проводили из-за отсутствия субстрата. Брюшная полость санирована раствором антисептика в объеме до 2 л. Проведена марсупиализация сальниковой сумки и ее дренирование. Брюшная полость также дренирована. Брюшная стенка послойно ушита. Тактика операции согласована с профессором кафедры хирургии, главным областным хирургом. Больная переведена в отделение акушерской интенсивной терапии.

Назначен комплекс мероприятий, которые были направлены на профилактику тромбоэмболических и септических осложнений, гипостатической пневмонии: постельный режим, голод, назогастральный зонд, инфузионная терапия из расчета физиологических и патологических потерь с учетом полного голода – первые четверо суток объем инфузии до 5 л (растворы электролитов, дезагреганты, дезинтоксикационные препараты, белковые препараты, парентеральное питание).

Ведение послеоперационного периода:

1. Продолжить интенсивное наблюдение и лечение в условиях палаты интенсивной терапии акушерского отделения с консультированием и общим лечением панкреатита вместе с хирургами.

2. Контроль жизненных функций организма (пульс, артериальное давление, температура тела, диурез, лабораторные показатели крови, биохимические показатели, коагулограмма, электролиты крови, анализы мочи).

3. Катетеризация центральной вены для контроля центрального венозного давления (ЦВД) и объема инфузионно-трансфузионной терапии.

4. Продолжить антибактериальную терапию (метрогил и цефаласпорины IV поколения); терапию, направленную на снижение ферментативной активности поджелудочной железы (сандостатин, гордокс), H<sub>2</sub>-блокаторы, ингибиторы протонной помпы, инфузионно-трансфузионную терапию, утеротоническую терапию, симптоматическую терапию системных нарушений.

5. Интенсивное наблюдение и коррекция органических нарушений. Вопросы, связанные с санацией брюшной полости, решать совместно с хирургами.

Ежедневно проводи осмотры больной консилиумом в составе заведующего кафедрой, главного врача, главного акушера-гинеколога, врачей-ординаторов и хирургов. Течение послеоперационного периода сопровождалось вторичной анемией, периодической гипертермией, что требовало комплексной антибактериальной терапии, санации брюшной полости и сальниковой сумки антисептическими растворами, проведения инфузионно-трансфузионной терапии, использование препаратов, которые являются ингибиторами ферментативной активности поджелудочной железы и секреции желудка.

На 3-й день после операции у больной отмечено тахипноэ. Частота дыхания достигала 30–32 в 1 мин, снизилась сатурация до 90, наблюдали артериальную гипертензию (140/100), увеличилось ЦВД – до 12 см вод. ст. В связи с этим начали активировать большую; назначена дыхательная и минимальная лечебная гимнастика. Кроме того, тщательно рассчитывали объем инфузионной терапии так, чтобы свести суточный гемоглобалин к нулю.



Динамика лабораторных показателей в период пребывания больной в ОАИТ

Показатели	Показатели по дате											
	5.11	6.11	7.11	9.11	10.11	12.11	13.11	14.11	15.11	16.11	17.11	18.11
Нв, г/л	128	78	88	91	90	85	91	95	99	101	104	106
Лейкоциты, 10 <sup>9</sup> /л	13,5	11,4	10,7	9,6	9,4	8,4	8,1	7,9	7,7	8,1	7,8	7,6
Палочкоядерные	16	14	13	11	9	5	5	6	4	4	3	3
Общий белок, г/л	51,2	44,0	42,5	44,5	47,2	54,9	55,8	54,8	55,4	55,9	59,6	58,7
Билирубин, мкмоль/л	43,5	22,6	17,4	8,9	9,0	8,2	8,5	8,3	8,8	8,4	7,9	8,0
Диастаза крови, ед.	6700	1024	1024	512	256	256	256	256	128	64	64	32
Диастаза мочи, ед.	3500	2048	2048	1024	1024	512	512	512	512	512	128	64

В первые 3 дня послеоперационного периода уровень билирубина крови, количество лейкоцитов и палочкоядерных нейтрофильных гранулоцитов приблизилось к норме. Течение послеоперационного периода характеризовалось выраженной гипопроотеинемией, железодефицитной анемией средней степени тяжести, высоким уровнем диастазы крови и мочи (в течение первых 5 сут), нормогликемией, гипокальциемией (таблица). Показатели свертывания крови, функции почек были в пределах нормы.

На пятые сутки послеоперационного периода произошло улучшение общего состояния роженицы, уменьшилось количество экссудата из дренажных трубок. Начато энтеральное питание.

08.11.2014 г. проведен осмотр и УЗИ органов малого таза: матка однородной эхоструктуры, размерами 11,9×10,4×9,6 см. Полость матки не расширена. Швы на матке способны. В заднем своде свободная жидкость не визуализируется. Придатки не визуализируются. Заключение: послеоперационный период, 3-и сутки после операции кесарева сечения, санация и дренирования брюшной полости и сальниковой сумки. Рекомендовано: продолжить лечение в условиях палаты интенсивной терапии. Динамическое наблюдение и консультирование хирургов.

10.11.2014 г. при очередном осмотре консилиумом удалены дренажи из малого таза, удален назогастральный зонд.

12.11.2014 г. проведен осмотр и повторное УЗИ органов малого таза: тело матки однородной эхоструктуры, размерами 93×77×67 см. Полость не расширена. Швы на матке способны. Придатки матки не визуализируются. В заднем своде незначительное количество эхонегативного содержания. Диагноз: послеоперационный период, 7-е сутки после операции кесарева сечения, санация и дренирование брюшной полости и сальниковой сумки, нормальное течение послеродового периода, нормальная инволюция матки. Рекомендовано: продолжить лечение панкреатита в условиях хирургического лечения областной больницы.

12.11.2014 г. больная в состоянии средней тяжести переведена в хирургическое отделение областной больницы для дальнейшего наблюдения и лечения панкреатита с ежедневным консультированием акушера-гинеколога.

05.12.2014 г. женщина выписана домой с новорожденным в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового акушера-гинеколога и хирурга. Заживление лапаротомной раны per primam.

Вопросы ведения беременности, ее прерывания и родоразрешения на фоне острого панкреатита имеют дискуссионный характер, а следовательно, должны решаться индивидуально и зависеть, с одной стороны, от формы и осложнений панкреатита, а с другой – от срока и осложнений течения беременности. При острой фазе заболевания прерывание беременности возможно только по строгим акушерско-гинекологическими показаниями.

Методы родоразрешения беременных с острым панкреатитом зависят от степени тяжести соматического заболевания и возможных акушерских осложнений. Если течение острого панкреатита не осложняется и есть положительная динамика лечения заболевания, отсутствуют акушерские осложнения, то предпочтение отдают родам через естественные родовые пути.

В случае развития инфекционных осложнений, отечной формы острого панкреатита, панкреонекроза или перитонита выполняют кесарево сечение с последующим хирургическим лечением, санацией и дренированием брюшной полости и сальниковой сумки. Необходимость в проведении гистерэктомии решается индивидуально, в большинстве случаев такой объем оправдан при развитии перитонита. В нашем конкретном случае при выполнении кесарева сечения не было признаков перитонита, визуальных некротических изменений поджелудочной железы, отмечен розовый цвет и нормальная перистальтика кишечника – поэтому было решено не проводить экстирпацию матки. Но несмотря на выраженный экссудативный процесс в брюшной полости, отечную форму панкреатита, агрессивность экссудата и с целью профилактики гнойно-воспалительных осложнений было проведено дренирование малого таза, брюшной полости и сальниковой сумки активными дренажами для оттока экссудата и проведения санации антисептиками.

## ВЫВОДЫ

Описанный случай отечной формы острого панкреатита в КОЦОЗМиР при отсутствии гнойно-воспалительных осложнений органов малого таза и брюшной полости подтвердил правильность выбранной органосохраняющей тактики лечения этой жизнеопасной патологии на фоне доношенной беременности и акушерских осложнений (лобное предлежание и дистресс плода).

Мы убеждены в необходимости хирургического лечения тяжелых форм острого панкреатита, которые осложняются отеком поджелудочной железы с образованием экссудата в брюшной полости, вторичным присоединением инфекции и образованием деструктивных форм. В таких случаях просто необходимо проведение ревизии органов брюшной полости, санации брюшной полости и сальниковой сумки антисептическими растворами с обязательной комплексной интенсивной инфузионно-трансфузионной и медикаментозной терапией, мониторингом жизненно важных функций организма.

Залог успеха в комплексном лечении острого панкреатита на фоне беременности – слаженная работа врачей акушеров-гинекологов, хирургов и анестезиологов.

С целью профилактики панкреатита у женщин необходимо пропагандировать здоровый образ жизни и питания до беременности, своевременно диагностировать заболевания гепатобилиарной системы и пищеварительного тракта.

**Особенности ведения беременности та розродження на тлі гострого панкреатиту (клінічний випадок)**  
**О.В. Голяновська, В.І. Мамчин, Л.А. Журавльова, А.Б. Шутка, І.Д. Галич, М.А. Бачинська**

**Features of pregnancy and delivery on the background of acute pancreatitis (case)**  
**O.V. Golyanovskiy, V.I. Mamchich, L.A. Zhuravleva, A.B. Shutka, I.D. Galich, M.A. Bachinskaya**

У статті представлено сучасні дані про етіологію та патогенез, діагностику, лікування гострого панкреатиту та про особливості його перебігу у вагітних. Наведено клінічний випадок успішної комплексної терапії вагітної з гострим набряковим панкреатитом, дистресом плода та описано розродження шляхом кесарева розтину з подальшим хірургічним лікуванням. Запропоновано основні напрямки лікування тяжких форм панкреатиту у вагітних з хірургічним лікуванням та дренажуванням чепцевої сумки.

**Ключові слова:** вагітність, гострий панкреатит, розродження.

The article presents the current data on the etiology and pathogenesis, diagnosis, treatment of acute pancreatitis and features of the flow in pregnant women. Clinical case of successful complex therapy pregnant women with acute edematous pancreatitis, fetal distress and cesarean delivery with further surgery was submitted. The main directions in the treatment of severe pancreatitis in pregnant women with surgical treatment and drainage of omental bursa have been proposed.

**Key words:** pregnancy, acute pancreatitis, accouchement.

### Сведения об авторах

**Голяновский Олег Владимирович** – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; Киевский областной центр охраны здоровья матери и ребенка, 04107, г. Киев, ул. Багговутовская, 1; тел.: (044) 489-49-35

**Мамчич Владимир Иванович** – Кафедра хирургии и проктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

**Журавлева Лариса Андреевна** – КУ КОР Киевский областной центр охраны здоровья матери и ребенка, кафедра акушерства и гинекологии №1 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04107, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; 04107, г. Киев, ул. Багговутовская, 1

**Шутка Андрей Богданович** – Департамент охраны здоровья КОГА, 04053, г. Киев, ул. Артема, 45; тел./факс (044) 484-17-58

**Галич Илья Дмитриевич** – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; Киевский областной центр охраны здоровья матери и ребенка, 04107, г. Киев, ул. Багговутовская, 1

**Бачинская Марина Анатольевна** – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (044) 489-49-35

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айламазян Э.К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике. Руководство / Э.К. Айламазян. – Санкт-Петербург: Издательство Н-Л, 2002. – 432 с.
2. Ермолов А.С. Диагностика и лечение острого панкреатита: учебное пособие для врачей /А.С. Ермолов, Д.А. Благовестнов, В.Г. Андреев. – М.: РМАПО, 2005. – 34 с.
3. Кондратенко П.Г. Острый панкреатит: монография / П.Г. Кондратенко, А.А. Васильев.
4. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / М.М. Шехтман. – М.: Трианда-Х, 2005. – С. 258–267.
5. Acute Pancreatitis In Pregnancy, S. Sahu, S. Raghuvanshi, D. Bahl, P. Sachan. The Internet Journal of Surgery. 2006 Volume 11 Number, Internet Scientific Publications.
6. Kumar Juneja, Shweta Gupta, Satpal Singh Virk, Pooja Tandon, Vidushi Binda Sunill, Acute pancreatitis in pregnancy: A treatment paradigm based on our hospital experience,- July-December 2013, 3 (2):122–125: DOI:10.4103/2229-516X.117090 PMID:24083148.
7. Tea Stimac and Davor Stimac (2012). Acute Pancreatitis During Pregnancy, Acute Pancreatitis, Prof. Luis Rodrigo (Ed.), ISBN: 978-953-307-984-4, InTech, Available.
8. Timothy Gardner, MD, National Pancreas Foundation Mission, Gardner Timothy, ACUTE PANCREATITIS AND PREGNANCY.

Статья поступила в редакцию 21.01.2015

## Спаечный процесс в гинекологии

**М.В. Медведев**

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Несмотря на распространение минимально инвазивных технологий, спаечный процесс в гинекологии является существенной причиной послеоперационной заболеваемости. Считается, что спайки могут развиваться в 90% случаев гинекологических операций. Среди методов профилактики спаек на первом месте остается четкая хирургическая техника, уменьшение травмы тканей, десикации. В последние годы активно внедряются противоспаечные средства, которые делятся на две большие группы – флотирующие и барьерные. Наибольшее распространение получила вторая группа. Получены впечатляющие результаты эффективности данных средств, в частности комбинации гиалуроновой кислоты с гидроксиэтилкрахмалом.

**Ключевые слова:** спаечный процесс, профилактика, оперативная гинекология, противоспаечные средства.

Спаечный процесс (спайки) – это фрагменты рубцовой ткани, связывающие 2 органа, которые в норме не должны быть соединены. Например, петли кишечника и матку, яичник, маточные трубы. Спайки могут проявляться в виде тонких тяжей, едва заметных при лапароскопии, но не редко выглядят как плотные, хорошо кровоснабжаемые сращения.

Спайки развиваются в ответ на любые воздействия в организме, требующие процессов восстановления. К таким воздействиям можно отнести хирургическое вмешательство, воспалительный процесс, эндометриоз, травму или воздействие ионизирующего излучения. Хотя спайки могут возникнуть в любом месте, одна из наиболее распространенных локализаций, где они образуются, – органы малого таза (рис. 1–4).

Спаечный процесс и борьба с его последствиями издавна занимают одно из ведущих мест в абдоминальной хирургии. Спайки в брюшной полости являются частым осложнением операций и встречаются в 55–93% случаев после гинекологических операций [1]. Спайки в брюшной полости также наблюдаются примерно у 10% людей, которым никогда не проводили хирургических вмешательств.

К счастью, у большинства пациентов с внутрибрюшными спайками отсутствуют симптомы. Тем не менее, спаечный процесс органов малого таза и брюшной полости связан со значительной гинекологической заболеваемостью, в том числе с бесплодием, хронической тазовой болью, тонкокишечной непроходимостью, а также с потенциальными хирургическими осложнениями в будущем [2–4].

Актуальность проблемы на сегодняшний день высока, как никогда, поскольку получены убедительные доказательства того, что частота клинически значимых спаек после гинекологических операций не уменьшается, как хотелось бы, а неизменно увеличивается, что проявляется в повышенной частоте госпитализаций и повторных оперативных вмешательств, связанных со спаечным процессом [5–7]. Это, по-видимому, обусловлено широким распространением лапароскопии в гинекологии, прежде всего в хирургии при бесплодии, кистах яичников, эндометриозе. Кроме того, ежегодно растет частота миомэкто-

мий среди тех женщин, которым в прошлом была бы предложена гистерэктомия. Ранее только высококвалифицированные хирурги оперировали в специализированных центрах, имея микрохирургическое оборудование и тщательно соблюдая принципы профилактики спаек, изложенные ниже. В наши дни, практически любой оперирующий гинеколог выполняет данные операции, часто пренебрегая должными мерами профилактики [4].

Спаечный процесс рассматривается как естественное следствие хирургической травмы и процессов репарации. Классические представления о причинах спаечного процесса выделяют несколько основных источников спайкообразования, таких, как травмирование тканей любого происхождения (механическое, термическое, инфекционный процесс, ионизирующее излучение, реакция на чужеродное тело и т.д.). Такая травма является триггером каскада реакций, который начинается с разрушения тучных клеток, выброса гистамина и повышения проницаемости сосудистой стенки (рис. 5). Затем откладывается фибрин. Заживление брюшины является комбинацией фиброза и мезотелиальной регенерации. Фибринозные отложения формируются в течение 3 ч после операции. Если лизиса фибрина не произошло, в эти скопления прорастают кровеносные сосуды и мигрируют фибробласты. Большинство фибринозных отложений являются временными и рассасываются в течение 72 ч, но вызванное травмой подавление разрушения фибрина брюшиной приводит к формированию спаек [2].

Эта точка зрения, ставшая классической, нашла свое подтверждение в сериях экспериментов на животных, где использование силиконовых мембран, разобщающих травмированные перитонеальные поверхности в течение 30 ч, привело к отсутствию спаечного процесса [8].

Есть данные, которые дополняют концепцию локального происхождения спаек. Считают, что вся брюшина может быть существенным кофактором в процессе формирования спаечного процесса. Были идентифицированы следующие факторы, способствующие адгезиогенезу: десикация, гипоксия, ацидоз, активные радикалы кислорода, а также манипулирование тканями, что приводит к усилению локального образования спаек (рис. 6).

Эта гипотеза подтверждается данными, полученными при анализе спайкообразования после лапароскопических вмешательств. В большинстве проведенных исследований лапароскопические вмешательства имели сравнимую с лапаротомными частоту возникновения спаечного процесса, несмотря на то что при лапароскопических вмешательствах локальные воздействия сведены к минимуму [2]. Проблемой лапароскопии оказались десикация и ацидоз брюшины, связанные с использованием карбоксиперитонеума [9–11]. Это приводит к концентрации в периферическом кровотоке веществ, способствующих формированию спаек и угнетающих репаративные процессы. Подтверждением данной концепции являются эксперименты, в которых установлено, что манипуляция с большим сальником и десикация в дозозависимом режиме способствовали формированию спаек в зоне поражения [9, 10]. Повышенное внутрибрюшное давление при пролонгированных вмешательствах вызывает на-





Рис. 1. Плотные спайки, способствующие развитию кишечной непроходимости

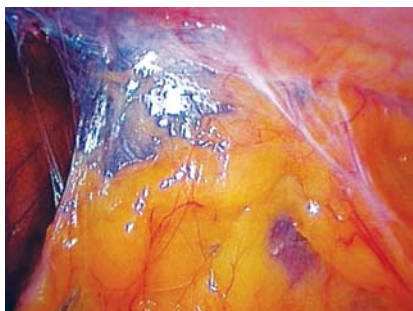


Рис. 2. Спайки между сальником и рубцом после аппендэктомии

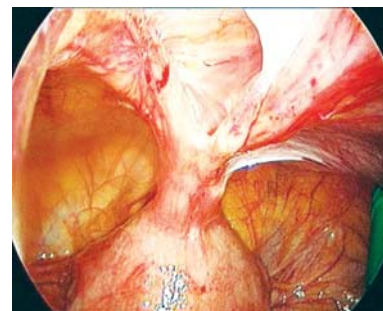


Рис. 3. Спайки между маткой и передней брюшной стенкой после перенесенной ранее миомэктомии



Рис. 4. Спаечный процесс при эндометриозе

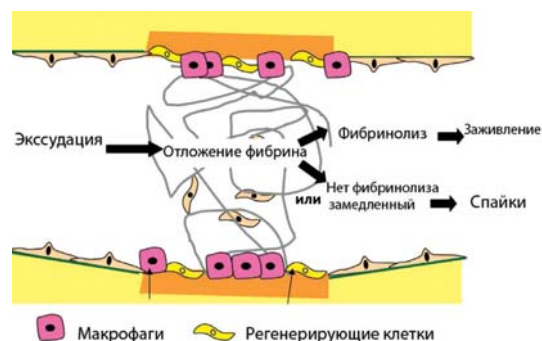


Рис. 5. Классическая модель формирования спаек. Влияние локальных факторов

рушение микроциркуляции брюшины и гипоксию, что в свою очередь увеличивает продукцию мезотелием таких ангиогенных факторов, как, например VEGF, что ведет к образованию плотных сосудистых спаек [12–14]. Именно ишемией объясняется выявленный выраженный спаечный процесс после эмболизации маточных артерий и миолиза, особенно при больших размерах и локализации узлов по задней стенке матки [15–17].

### Профилактика спаек

Одной из важных задач хирургии является определение частоты симптомного спаечного процесса при том или ином виде оперативного вмешательства. Это дает возможность выбрать степень адекватности мер, направленных на профилактику спаек. Гинекологическими операциями с наибольшим риском развития спаечного процесса являются (в независимости от хирургического доступа):

- консервативная миомэктомия;
- оперативные вмешательства на яичниках;
- операции при воспалительных процессах органов малого таза;
- операции при эндометриозе;
- повторные операции по поводу спаечного процесса.

Особенно актуальным спаечный процесс является в группе женщин репродуктивного возраста ввиду возможного негативного влияния на репродуктивную функцию. Нормализация этой функции – цель, из-за которой пациентки идут на органосохраняющие операции [2].

Исходя из причин, перечисленных выше, нетрудно изложить меры профилактики спаечного процесса, а также наметить дальнейшие пути поиска противовоспалительных средств.

Одним из доступных, но часто пренебрегаемых хирургами мероприятий, является четкая хирургическая техника – давно известный постулат хирургии. Основываясь

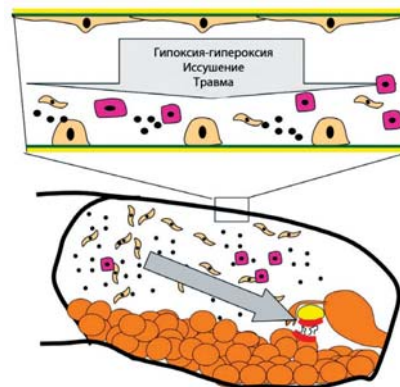


Рис. 6. Брюшина как фактор, приводящий к спайкообразованию

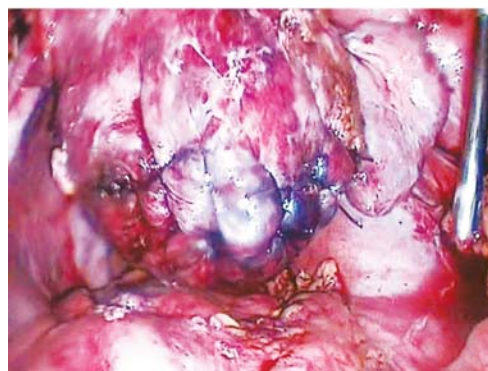


Рис. 7. Наложение Sepracoat на матку после лапароскопической миомэктомии

на рекомендациях ведущих международных организаций, а также на собственном опыте, четкая хирургическая техника в гинекологической хирургии должна включать в себя следующее [4, 14, 18, 19]:

- увлажнение тканей, салфеток, инструментария как профилактика десикации;
- минимизация десикации тканей используя минимум тепла и освещения с высокой мощностью инфракрасного излучения (отказ от обогрева операционной обогревателями, иссушающими воздух, отказ от хирургических осветителей с лампами накаливания);
- использование минимально травмирующих инструментов, избегание размозжения тканей;
- минимально возможная длительность операции;
- сведение к минимуму интенсивности и длительности обращения с тканями;
- строгое соблюдение правил асептики и антисептики;
- тщательный лаваж брюшной полости в конце операции для удаления провоспалительных субстанций, мелких частичек инородных тел, излишних отложений фибрина;
- использование технических средств, позволяющих увеличить операционное поле, – операционные лупы, эндоскопические методики с целью повышения точности воздействия на ткани;
- использование тщательного гемостаза при минимальном применении коагуляции – прицельная bipolarная коагуляция на минимальных мощностях (менее 40 Вт);
- избегание и минимизация попадания инородного материала в брюшную полость (использование минимально возможного количества синтетического шовного материала минимально необходимого диаметра; использование перчаток без талька и латекса; фильтрация воздуха в операционной; избегание контаминации кишечным содержимым);
- при возможности следует выстилать большой сальник между петлями кишечника и передней брюшной стенкой – это снижает риск непроизвольной энтеротомии при последующих вмешательствах, но не снижает количество спаек;
- минимально возможное количество операций – стремление выполнить максимум за один этап;
- использование наименее инвазивного доступа при наличии выбора (выполнение вагинальной гистерэктомии вместо абдоминальной и т.д.);
- при лапароскопии инсuffлированный CO<sub>2</sub> должен быть увлажнен, с несбульшим добавлением кислорода (3–4%), что способствует уменьшению гипоксии, снижению количества активных радикалов, а также профилактике десикации;
- при лапароскопии желателно использовать давление пневмоперитонеума, не превышающее 12 мм рт.ст., что уменьшает давление на сосуды брюшины и не вызывает выраженной ишемии.

Тщательная хирургическая техника является недорогой и безопасной практикой, которая может снизить вероятность формирования спаек. Спаечный процесс не всегда удается предотвратить, несмотря на четкую хирургическую технику и мероприятия, перечисленные выше. У пациенток с особенно высоким риском развития спаек необходимы дополнительные мероприятия, направленные на профилактику спаечного процесса.

На сегодняшний день выделяют три основные группы противоспаечных средств. К первой группе относят различные лекарственные средства. Было исследовано мно-

жество фармакологических агентов в качестве профилактики спаечного процесса: антибиотики, нестероидные противовоспалительные средства, кортикостероиды, фибринолитики. Тем не менее, пока не получено данных, подтверждающих эффективность приведенных выше средств. Кроме того, некоторые предложенные средства небезопасны для здоровья пациентов [2, 20–23].

Понимание двух, описанных выше, гипотез объясняет существующие пути развития профилактических средств и мероприятий по профилактике спаек, отсекая первую группу препаратов [24, 25]:

**Барьерные средства** направлены на разобщение травмированных поверхностей (классическая теория).

**Флолирующие агенты** (растворы для гидроперитонеума) разбавляют перитонеальную жидкость, которая содержит биологически активные вещества, способствующие спайкообразованию, предотвращают перемещение макрофагов.

Ко второй группе относят различные растворы – флолирующие агенты, которые не дают плотно соприкасаться травмированным тканям и разбавляют перитонеальную жидкость, содержащую вещества, способствующие спайкообразованию, предотвращают перемещение макрофагов в зону травмирования тканей [24, 25]. Кристаллоидные растворы сами по себе не снижают количество спаек, так как абсорбируются в брюшной полости со скоростью 30–50 мл/ч. Некоторые исследования показали, что раствор Рингер-лактат может оказывать повреждающее действие на мезотелий брюшины [26]. Поэтому не рекомендуется умышленно оставлять кристаллоидные растворы в брюшной полости в конце операции [27]. Растворы декстранов с глюкокортикоидами, кристаллоидами, антибиотиками, гепарином также в лучшем случае не показали никакой эффективности.

Единственный раствор, который продемонстрировал эффективность, – Icodextrin 4% (Adept) – водорастворимый высокомолекулярный полимер глюкозы в растворе электролита. При использовании в качестве перитонеального инстиллята в количестве 1–1,5 л функционирует как коллоидный осмотический агент, который задерживает жидкость на протяжении 3–4 дней и не дает тканям тесно контактировать. Препарат одобрен FDA для профилактики спаек после повторных лапароскопических вмешательств с целью адгезиолиза [2, 28–30].

Третий, наиболее эффективный и активно развивающийся класс противоспаечных средств – **барьеры**.

**Барьерные агенты** были разработаны для создания синтетических барьеров между тазовыми структурами во время процессов заживления, что предотвращает формирование спаечного процесса. Цель любого барьерного противоспаечного средства – способность разобщить травмированные поверхности на критический для формирования спаек срок 3–5 сут, в течение которого происходит заживление брюшины [30].

Основная теоретическая обеспокоенность данной группой средств заключается в том, что они сами могут вызвать реакцию на чужеродный материал, тем самым способствуя образованию спаек. На сегодняшний день существует недостаточно доказательств, демонстрирующих влияние барьерных агентов на долгосрочные клинические исходы, такие, как фертильность, хроническая тазовая боль или кишечная непроходимость. Ниже приведены некоторые из наиболее распространенных в мире барьерных средств.

**Окисленная регенерированная целлюлоза (Interceed)** – является рассасывающимся синтетическим механическим барьером, который изготовлен из окисленной регенерированной целлюлозы. При нанесении на поврежденную поверхность Interceed превращается в гель, который покрывает пло-

щадь, на которую оказывалось хирургическое воздействие, и тем самым предотвращает образование спаек. Материал при необходимости легко режется и позволяет использовать его как при лапаротомных, так и при лапароскопических оперативных вмешательствах. Материал следует наносить одним слоем между двумя соседними тканями. Interceed полностью рассасывается в течение 2 нед. Перед нанесением материала необходимо достичь тщательного гемостаза, так как при смешивании с кровью Interceed увеличивает отложение фибрина и может увеличить формирование спаек [31, 32].

К настоящему моменту были проведены многочисленные исследования оценки использования Interceed по сравнению с отсутствием какого-либо лечения. По сравнению с отсутствием лечения Interceed был ассоциирован со снижением частоты спаечного процесса после лапаротомии (ОШ – 0,39; 95% ДИ – 0,28–0,55). Аналогичные результаты были получены после лапароскопических операций: для образования новых спаек (ОШ – 0,31, 95% ДИ – 0,23–0,79) и для повторного возникновения спаек (ОШ – 0,19, 95% ДИ – 0,09–0,42). Однако отсутствуют данные о его влиянии на непроходимость кишечника, хроническую тазовую боль или частоту наступления беременности [1]. Interceed в одном из исследований продемонстрировал уменьшение на 50–60% образования новых спаек. Кроме того, в одном небольшом ретроспективном исследовании было установлено повышение фертильности после миомэктомии в группе женщин, у которых применялся Interceed [2, 33].

**Полиэтилен оксид и карбоксиметилцеллюлоза (Intercoat)** – противоспаечный гель, разработанный производителем Interceed – фирмой Johnson&Johnson специально для использования после лапароскопических вмешательств в гинекологии. Использование геля облегчено за счет эргономичной упаковки в виде шприцов с длинной трубкой-апликатором, которая легко вводится через порт диаметром 5 мм. Предварительные данные показали эффективность, сравнимую с другими барьерными средствами [34, 35].

**Политетрафторэтилен (Gore-Tex)** – является нерассасывающейся мембраной, которая должна быть подшита к линии швов. Есть доказательства того, что, по сравнению с отсутствием лечения, Gore-Tex приводит к сокращению образования новых спаек у пациенток после миомэктомии (ОШ – 0,21; 95% ДИ – 0,05–0,87). Существуют данные, свидетельствующие о том, что применение Gore-Tex после адгезиолиза более эффективно, чем применение Interceed (ОШ – 0,16 при 95% ДИ – 0,03–0,80). Однако эти данные следует интерпретировать с осторожностью, так как неясно, знал ли хирург о том, какой использовался препарат во время second-look-лапароскопии. Как и в случае с Interceed, не было проведено исследований, оценивающих частоту кишечной непроходимости и хронической тазовой боли, а также беременности после использования Gore-Tex [20, 36, 37].

Кроме того, Gore-Tex имеет существенный недостаток – необходимость фиксации мембраны путем подшивания при лапароскопии может привести к существенному увеличению длительности оперативного вмешательства. Кроме того, существенным, ограничивающим применение Gore-Tex, моментом является необходимость его удаления во время second-look-лапароскопии [37].

**Полиэтиленгликоль (Spraygel)** – двухкомпонентная система, состоящая из двух жидкостей на основе полиэтиленгликоля. После смешивания и распыления на поврежденные перитонеальные поверхности раствор быстро превращается в гель, который находится на тканевых поверхностях в течение 7 дней. Ранние клинические ис-

следования показали многообещающую эффективность, но нужны более крупные исследования для однозначных выводов [38]. Большое исследование, которое начали проводить в США, было остановлено из-за отсутствия эффективности.

**Раствор гиалуроновой кислоты (Sepracoat)** – натуральный биодegradуемый компонент экстрацеллюлярного матрикса, который рассасывается за срок менее 5 дней (рис. 7). Его применение показало достоверное снижение вероятности возникновения новых спаек и повышение шанса иметь, как минимум, один яичник без спаек [39].

Исследования, связанные с использованием коммерческих барьерных методов профилактики спаек показали, что эти средства являются безопасными для использования в гинекологической хирургии. Однако есть ограниченные данные о долгосрочных выгодах профилактики спаечного процесса в гинекологической хирургии.

Идеальный противоспаечный барьер должен быть прост в использовании как при лапаротомном, так и при лапароскопическом доступе. Его действие должно быть достаточно продолжительным для оказания противоспаечного эффекта. В идеале, такой препарат должен обладать как барьерными свойствами, так и профилактировать образование сгустков крови, что ведет к отложению нитей фибрина. Также важна минимизация миграции средства с раневой поверхности.

Новым этапом в разработке противоспаечных барьеров стала комбинация гидроксипропилкрахмала (ГЭК) и гиалуроновой кислоты. ГЭК давно используют в качестве коллоидного плазмозаменивателя и он известен своими антикоагулянтными свойствами. Дополнительное свойство ГЭК – мукоадгезивность, т.е. возможность фиксации непосредственно на раневой поверхности. Гиалуроновая кислота уже хорошо зарекомендовала себя в качестве противоспаечного средства (см. выше). В Украине препарат зарегистрирован под коммерческим названием Медикетн.

**Медикетн (Medicurtain)** создавался путем долгих экспериментов с типом ингредиентов и их пропорцией. Итогом длительных разработок стала комбинация ГЭК с выраженными антикоагулянтными и мукоадгезивными свойствами (молекулярная масса 450 кДа, 0,5%) с гиалуроновой высокомолекулярной гиалуроновой кислотой (2600 кДа, 1,0%). Данная комбинация привела к значительному усилению противоспаечного эффекта каждого компонента в отдельности. **Медикетн** эффективно уменьшает спайкообразование в брюшной полости до 6,5% от контрольной группы. Благодаря своей высокой вязкости и мукоадгезивным свойствам гель не мигрирует в брюшной полости, что свидетельствует о таргетной защите раневой поверхности [40].

## ВЫВОДЫ

Суммируя изложенные выше данные литературы и свой небольшой опыт, следует выделить несколько положений:

- использование четкой хирургической техники может уменьшить вероятность спайкообразования, что является ведущей стратегией профилактики спаек;
- нет убедительных доказательств эффективности противоспаечных средств, однако применение противоспаечных барьеров целесообразно при оперативных вмешательствах с повышенным риском спайкообразования, особенно при консервативной миомэктомии;
- необходимы дальнейшие исследования с оценкой таких клинически значимых результатов, как фертильность, хроническая тазовая боль и кишечная непроходимость после использования противоспаечных средств.



**Спайковый процесс у гинекологии**  
**М.В. Медведев**

Незважаючи на поширення мінімально інвазивних технологій, спайковий процес в гинекології є важливою причиною післяопераційної захворюваності. Вважається, що спайки можуть розвиватися в 90% випадків гинекологічних операцій. Серед методів профілактики спайок на першому місці залишається чітка хірургічна техніка, зменшення травми тканин, десикації. В останні роки активно впроваджуються протиспайкові засоби, які діляться на дві великі групи – флотувальні та бар'єрні. Найбільшого поширення набула друга група. Отримано вражаючі результати ефективності даних засобів, зокрема комбінації гіалуронової кислоти з гідроксіетилкрохмалем.

**Ключові слова:** спайковий процес, профілактика, оперативна гинекологія, протиспайкові засоби.

**Adhesive process in gynecology**  
**M.V. Medvediev**

Despite of wide spread of minimally invasive techniques, adhesions in gynecology are significant cause of postoperative morbidity. It is believed that adhesions may develop in up to 90% of gynecological surgeries. Among the methods of prevention of adhesions in the first place is meticulous surgical technique, reducing tissue trauma, desiccation. In recent years, lots of anti-adhesive agents have been actively implemented, which are divided into two major groups – floating and barrier agents. The second group is the most widely spread one. Obtained impressive results of the effectiveness of these tools, in particular the combination of hyaluronic acid hydroxyethyl starch.

**Key words:** adhesive process, prevention, operative gynecology, anti adhesive agents.

**Сведения об авторе**

Медведев Михаил Владимирович – Кафедра акушерства и гинекологии Днепропетровской медицинской академии, 49044, г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9. E-mail: medvedev.mv@gmail.com

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Adhesion Prevention in Gynaecological Surgery. SOGC CLINICAL PRACTICE GUIDELINE / Robertson D., Lefebvre, G. // JOGC. – 2010. – V. 32, № 6. – P. 598–602.
2. Pathogenesis, consequences, and control of peritoneal adhesions in gynecologic surgery // Fertil Steril. – 2008. – V. 90, 5 Suppl. – P. S144–9.
3. Formation and prevention of postoperative abdominal adhesions / Boland G.M. and Weigel R.J. // J Surg Res. – 2006. – V. 132, 1. – P. 3–12.
4. [Postoperative abdominal adhesions and their prevention in gynaecological surgery: II. How can they be prevented?] / Pouly J.L., Darai E., Yazbeck C., Benifla J.L., Dechaud H., Wattiez A., Crowe A. and Audebert A. // Gynecol Obstet Fertil. – 2011.
5. Postoperative adhesions: ten-year follow-up of 12,584 patients undergoing lower abdominal surgery / Parker M.C., Ellis H., Moran B.J., Thompson J.N., Wilson M.S., Menzies D., McGuire A., Lower A.M., Hawthorn R.J., O'Brien F., Buchan S., and Crowe A.M. // Dis Colon Rectum. – 2001. – V. 44, 6. – P. 822–29; discussion 829–30.
6. 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 / Lower A.M., Hawthorn R.J., Ellis H., O'Brien F., Buchan S. and Crowe A.M. // Bjog. – 2000. – V. 107, 7. – P. 855–62.
7. Adhesion-related hospital readmissions after abdominal and pelvic surgery: a retrospective cohort study / Ellis H., Moran B.J., Thompson J.N., Parker M.C., Wilson M.S., Menzies D., McGuire A., Lower A.M., Hawthorn R.J., O'Brien F., Buchan S., and Crowe A.M. // Lancet. – 1999. – V. 353, 9163. – P. 1476–80.
8. Peritoneal repair and post-surgical adhesion formation / diZerega G.S. and Campeau J.D. // Hum Reprod Update. – 2001. – V. 7, 6. – P. 547–55.
9. Pathophysiological features of a pneumoperitoneum at laparoscopy: a swine model / Volz J., Koster S., Weiss M., Schmidt R., Urbaschek R., Melchert F. and Albrecht M. // Am J Obstet Gynecol. – 1996. – V. 174, 1 Pt 1. – P. 132–40.
10. Mechanism of decreased in vitro murine macrophage cytokine release after exposure to carbon dioxide: relevance to laparoscopic surgery / West M.A., Hackam D.J., Baker J., Rodriguez J.L., Bellingham J. and

- Rotstein O.D. // Ann Surg. – 1997. – V. 226, 2. – P. 179–90.
11. Hyperoxia and prevention of adhesion formation: a laparoscopic mouse model for open surgery / Binda M.M. and Koninckx P.R. // Bjog. – 2010. – V. 117, 3. – P. 331–9.
12. The effects of duration of CO2 insufflation and irrigation on peritoneal microcirculation assessed by free radical scavengers and total glutathione levels during operative laparoscopy / Taskin O., Buhur A., Birincioglu M., Burak F., Atmaca R., Yilmaz I. and Wheeler J.M. // J Am Assoc Gynecol Laparosc. – 1998. – V. 5, 2. – P. 129–33.
13. Adhesion formation after microlaparoscopic and laparoscopic ovarian coagulation for polycystic ovary disease / Taskin O., Sadik S., Onoglu A., Gokdeniz R., Yilmaz I., Burak F. and Wheeler J.M. // J Am Assoc Gynecol Laparosc. – 1999. – V. 6, 2. – P. 159–63.
14. Reduction of CO2-pneumoperitoneum-induced metabolic hypoxaemia by the addition of small amounts of O2 to the CO2 in a rabbit ventilated model. A preliminary study / Yesildaglar N., Demirbag S., Pekcan M. and Ergul O. // Hum Reprod. – 2003. – V. 18, 4. – P. 890; author reply 891.
15. Intraabdominal adhesions after uterine artery embolization / Agdi M., Valenti D. and Tulandi T. // Am J Obstet Gynecol. – 2008. – V. 199, 5. – P. 482 e1–3.
16. Serious complications of uterine artery embolization for conservative treatment of fibroids / Payne J.F. and Haney A.F. // Fertil Steril. – 2003. – V. 79, 1. – P. 128–31.
17. Myoma coagulation (myolysis) / Goldfarb H.A. // Obstet Gynecol Clin North Am. – 2000. – V. 27, 2. – P. 421–30.
18. [Prevention of postoperative abdominal adhesions in gynecological surgery. Consensus paper of an Italian gynecologists' task force on adhesions] / Mais V., Angioli R., Coccia E., Fagotti A., Landi S., Melis G.B., Pellicano M., Scambia G., Zupi E., Angioni S., Arena S., Corona R., Fanfani F., and Nappi C. // Minerva Ginecol. – 2011. – V. 63, 1. – P. 47–70.
19. [Postoperative abdominal adhesions and their prevention in gynaecological surgery: I. What should you know?] / Audebert A., Darai E., Benifla J.L., Yazbeck C., Dechaud H., Wattiez A., Crowe A. and Pouly J.L. // Gynecol Obstet Fertil. – 2011.
20. Contemporary adhesion prevention / diZerega G.S. // Fertil Steril. – 1994. – V. 61, 2. – P. 219–35.
21. Fluid and pharmacological agents for adhesion prevention after gynaecological surgery / Metwally M., Watson A., Lifford R. and Vandekerckhove P. // Cochrane Database Syst Rev. – 2006. 2. – P. CD001298.
22. Are pelvic adhesions preventable? / El-Mowafi D.M. and Diamond M.P. // Surg Technol Int. – 2003. – V. 11. – P. 222–35.
23. Adhesions: preventive strategies / Risberg B. // Eur J Surg Suppl. – 1997. 577. – P. 32–9.
24. Modulation of the BCL-2/BAX ratio by interferon-gamma and hypoxia in human peritoneal and adhesion fibroblasts / Saed G.M., Jiang Z., Fletcher N.M. and Diamond M.P. // Fertil Steril. – 2008. – V. 90, 5. – P. 1925–30.
25. Evaluation of postoperative peritoneal lavage in standing horses for prevention of experimentally induced abdominal adhesions / Hague B.A., Honnas C.M., Berridge B.R. and Easter J.L. // Vet Surg. – 1998. – V. 27, 2. – P. 122–6.
26. Adhesion controversies: pelvic pain as a cause of adhesions, crystalloids in preventing them / Duffy D.M. and diZerega G.S. // J Reprod Med. – 1996. – V. 41, 1. – P. 19–26.
27. Effect of Ringer's lactate irrigation on the formation of postoperative abdominal adhesions / Yaacobi Y., Goldberg E.P. and Habal M.B. // J Invest Surg. – 1991. – V. 4, 1. – P. 31–6.
28. P.O.P.A. Study: Prevention of Postoperative Abdominal Adhesions by Icodextrin 4% Solution After Laparotomy for Adhesive Small Bowel Obstruction. A Prospective Randomized Controlled Trial / Catena F., Ansaloni L., Di Saverio S. and Pinna A.D. // J Gastrointest Surg. – 2012. – V. 16, 2. – P. 382–388.
29. Prospective controlled randomized trial on prevention of postoperative abdominal adhesions by Icodextrin 4% solution after laparotomic operation for small bowel obstruction caused by adhesions [POPA study: Prevention of Postoperative Adhesions on behalf of the World Society of Emergency Surgery] / Catena F., Ansaloni L., Lauro A., Ercolani G., D'Alessandro L. and Pinna A. // Trials. – 2008. – V. 9. – P. 74.
30. Analysis of the kinetics of peritoneal adhesion formation in the rat and evaluation of potential antiadhesive agents / Harris E.S., Morgan R.F. and Rodeheaver G.T. // Surgery. – 1995. – V. 117, 6. – P. 663–9.
31. Post-operative adhesions after laparoscopic

- electrosurgical treatment for polycystic ovarian syndrome with the application of Interceed to one ovary: a prospective randomized controlled study / Saravelos H. and Li T.C. // Hum Reprod. – 1996. – V. 11, 5. – P. 992–7.
32. Laparoscopic application of interceed (TC7) / Pados G., Camus M., De Munck L. and Devroey P. // Hum Reprod. – 1992. – V. 7, 8. – P. 1141–3.
33. Postoperative adhesion prevention with an oxidized regenerated cellulose adhesion barrier in infertile women / Sawada T., Nishizawa H., Nishio E. and Kadowaki M. // J Reprod Med. – 2000. – V. 45, 5. – P. 387–9.
34. A direct comparison of seprafilm, adept, intercoat, and spraygel for adhesion prophylaxis / Rajab T.K., Wallwiener M., Planck C., Brochhausen C., Kraemer B. and Wallwiener C.W. // J Surg Res. – 2010. – V. 161, 2. – P. 246–9.
35. Intercoat gel (oiplex): efficacy, safety, and tissue response in a laparoscopic mouse model / Schonman R., Corona R., Bastidas A., De Cicco C., Mallova K. and Koninckx P.R. // J Minim Invasive Gynecol. – 2009. – V. 16, 2. – P. 188–94.
36. Barrier agents for preventing adhesions after surgery for subfertility / Farquhar C., Vandekerckhove P., Watson A., Vail A. and Wiseman D. // Cochrane Database Syst Rev. – 2000. 2. – P. CD000475.
37. Expanded polytetrafluoroethylene (Gore-Tex Surgical Membrane) is superior to oxidized regenerated cellulose (Interceed TC7+) in preventing adhesions / Haney A.F., Hesta J., Hurst B.S., Kettel L.M., Murphy A.A., Rock J.A., Rowe G. and Schlaff W.D. // Fertil Steril. – 1995. – V. 63, 5. – P. 1021–6.
38. Prospective clinical trial of SprayGel as a barrier to adhesion formation: an interim analysis / Mettler L., Audebert A., Lehmann-Willenbrock E., Schive K. and Jacobs V.R. // J Am Assoc Gynecol Laparosc. – 2003. – V. 10, 3. – P. 339–44.
39. Effects of Seprafilm (sodium hyaluronate-based bioresorbable), Sepracoat (0.4% hyaluronic acid), and Ringer's lactate on the prevention of postsurgical adhesion formation in rat models / Ustun C., Kocak I. and Akpolat I. // J Obstet Gynaecol. – 2000. – V. 20, 1. – P. 78–80.
40. Anti-Coagulating Hydroxyethyl Starch Blended with Hyaluronic Acid as A Novel Post-surgical Adhesion Barrier / J.K. Park, J. Yeom, S.K. Hahn // Macromolecular Research. – 2010. – Vol. 18, 11. – P. 1076–1080.

Статья поступила в редакцию 01.04.2015

# Декскетопрофен – инструмент периперационного обезболивания

**С.В. Сокологорский**

ГБОУ ВПО Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России  
Гинекология. 2014; 5: 17-22

Проблема послеоперационного обезболивания, несмотря на постоянно проводимый поиск оптимальных методов и технологий, остается далека от своего разрешения. Спектр анальгетических средств, имеющихся в арсенале анестезиологов и врачей других хирургических специальностей, не всегда используется эффективно и целесообразно. Традиционное применение опиатных анальгетиков в послеоперационный период нередко осложняет его течение и ухудшает результаты хирургического лечения. Нестероидные противовоспалительные препараты, обладая как анальгетической, так и противовоспалительной активностью, могут быть успешно включены в мультимодальные схемы послеоперационного обезболивания и рассматриваться как компонент интенсивной терапии. В статье приведен обзор литературных источников, посвященных применению декскетопрофена – S(+)-кетопрофен – в периперационный период, рассмотрены схемы его использования в качестве компонента мультимодального обезболивания.

**Ключевые слова:** декскетопрофен, кетопрофен, нестероидные противовоспалительные препараты, послеоперационное обезболивание.

Послеоперационная боль является одним из наиболее частых нежелательных последствий перенесенных хирургических операций. И как бы хорошо ни было проведено интраоперационное обезболивание, удовлетворенность пациента работой анестезиолога будет омрачена, если послеоперационное обезболивание станет неполным и некачественным. Помимо причинения пациенту физических страданий послеоперационная боль может быть причиной поздней реабилитации и длительного пребывания в стационаре. И послеоперационная боль, и боль как таковая, являются не последней причиной снижения качества жизни населения.

Несмотря на имеющийся значительный арсенал анальгетиков, проблема послеоперационного обезболивания имеет место даже в большинстве развитых стран. Опубликованные данные Национального центра статистики здравоохранения США свидетельствуют, что от острой послеоперационной боли в данной стране ежегодно страдают более 4,3 млн пациентов. При опросе выяснилось, что 50% из них считают неадекватным послеоперационное обезболивание [21], и в результате анализа, проведенного в 746 клиниках семи стран Центральной Европы в рамках программы PATNOS, выявлено неудовлетворительное его качество [4].

Не следует думать, что боль – проблема стационарной хирургии. Так, по некоторым данным [7], до 36% пациентов, повторно госпитализированных после вмешательств, выполненных в стационарах «одного дня», жаловались на интенсивные болевые ощущения. Очевидно, что преимущества хирургии «одного дня» сводятся к нулю повторной госпитализацией.

При кажущейся широте современного арсенала анальгетиков выбор последних для практикующего врача ограничен соображениями клинической безопасности, экономической целесообразности, а порой и элементарной доступности того или иного препарата. Кроме того, имеющиеся у любого современного анальгетика нежелательные побочные эффекты еще более сужают выбор.

Проблема периперационного обезболивания в настоящее время далека от своего окончательного решения. Поиск новых препаратов и разработка эффективных и безопасных способов и схем периперационного обезболивания – актуальная задача.

## Боль

Боль – это универсальный защитный механизм, возникающий в ответ на неблагоприятное либо опасное воздействие как извне, так и внутри организма [19]. Как известно, механизм боли складывается из 4 основных процессов: трансдукции – инициации электрической активности в нервных окончаниях при воздействии повреждающего фактора и активными метаболитами; трансмиссии – передачи импульсов по сенсорным нервам через спинной мозг в таламическую зону; модуляции – анализа ноцицептивной импульсации в структурах спинного мозга; перцепции – восприятия ноцицептивных импульсов и формирования ощущения боли.

Несомненно, что блокирование или подавление болевой импульсации может быть выполнено на любой стадии формирования боли, но более физиологично и оправданно сделать это в зоне ее возникновения на этапе трансдукции.

Образующиеся в зоне возникновения болевого синдрома простагландины (ПГ), лейкотриены и тромбоксаны химически активны и запускают формирование болевой дуги. Кроме того, ПГ ответственны за повышение чувствительности болевых рецепторов и модулирование передачи нервных импульсов [37]. Доказано, что синтез ПГ происходит в организме повсеместно, включая центральную нервную систему (ЦНС).

ПГ, лейкотриены и тромбоксаны являются продуктами трансформации арахидоновой кислоты под воздействием циклооксигеназы (ЦОГ) и липоксигеназы (ЦОГ-зависимый и липоксигеназависимый путь биотрансформации) [37]. Предшественником биологически активных ПГ (ПГ8) и тромбоксанов является ПГН<sub>2</sub>, синтез которого катализируется ЦОГ.

## Опиоиды – препараты выбора или традиция

Опиоиды десятилетиями используются для периперационной анальгезии и весьма широко применяются в клиниках Европы и США для контролируемой пациентом анальгезии, во многих из них являясь стандартом послеоперационного обезболивания.

Однако в последнее время был обнаружен ряд нежелательных последствий применения опиоидов в послеоперационный период. Проведенные уже в XXI в. исследования показали, что наряду с активацией антиноцицепции опиоиды способствуют активации и проноцицептивной системы, проявлением чего является повышение центральной сенситизации. Этому способствует активация глутамата и аспартата в области NMDA-рецепторов. Их взаимодействие с m-опиоидными рецепторами удаляет блокирующие ионы Mg<sup>2+</sup> из рецепторных каналов и таким образом инициирует активацию NMDA-рецепторов [13]. При этом отмечается значительная активация протеинкиназы C, связанная с увеличением внут-

Физиологические функции и зоны воздействия ЦОГ

Характеристика	ЦОГ-1	ЦОГ-2
Физиологические функции	Гомеостаз Защита слизистых оболочек Агрегация тромбоцитов Почечный кровоток	Адаптация функции почек Заживление язв/ран Защита сосудов Костный метаболизм Женская репродуктивная функция
Патофизиологические функции		Боль, воспаление Повышенная температура тела Ишемия (ЦНС) Рак Болезнь Альцгеймера

рикеточного содержания ионов  $Ca^{2+}$ , что вызывает увеличение глутаматной синаптической активности. Суммарный вектор указанных процессов способствует выраженной активации проноцицептивной системы, превосходящей по интенсивности антиноцицептивные тормозные процессы. Указанный механизм позволил сделать вывод, что опиоиды на начальном этапе способствуют наступлению анальгезии, которая впоследствии замещается гипералгезией.

Кроме того, хорошо известно, что опиоиды вызывают стойкое привыкание и развитие толерантности к ним, что, в свою очередь, приводит к увеличению необходимых доз [6, 15].

Также установлено, что степень последующей гипералгезии является дозозависимой.

Помимо прочего обезболивание опиоидами может негативно влиять и на отдаленные результаты хирургического лечения. Так, было отмечено, что применение опиоидов для обезбоживания у онкологических пациентов ассоциировалось с повышением частоты и тяжести метастатических процессов, что объяснялось снижением опиоидами иммунных функций [5]. В эксперименте установлено также, что активация тучных клеток при воздействии морфина приводит к повышению уровней цитокинов и субстанции P, что способствует прогрессированию роста имеющейся опухолевой ткани и развитию рефрактерной боли [6].

### Нестероидные противовоспалительные препараты как альтернатива

Фармакология нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) изучена весьма глубоко. Еще в 1971 г. J. Vane опубликовал свидетельства снижения синтеза основных противовоспалительных ПГ, связанного с подавлением ЦОГ при применении НПВП [29]. В наше время общепризнано, что основным механизмом действия НПВП является ингибирование активности ЦОГ, в тканях и органах синтезируется два основных ее вида – ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Функции этих изоферментов различны, а иногда и противоположны (табл. 1).

ЦОГ-1 является регулятором синтеза профизиологических ПГ, которые играют ключевую роль в поддержании клеточного гомеостаза [16]. В отличие от этого ЦОГ-2 вырабатывается в ответ на воздействие химических, биологически активных субстанций и воспалительных стимулов [16]. Повышение уровня арахидоновой кислоты в ответ на повреждение тканей способствует активации ЦОГ-2 и синтезу провоспалительных ПГ, которые, раздражая нервные окончания, также вызывают боль [16].

Несколько лет назад у животных в эксперименте был обнаружен еще один изофермент ЦОГ – ЦОГ-3. Он также регулирует синтез ПГ. Влияя на развитие боли и лихорадки, он, тем не менее, не принимает участия в развитии воспаления. По мнению некоторых исследователей, ЦОГ-3 ингибируется парацетамолом. Однако следует оговориться, что в

настоящий момент нет сообщений об обнаружении ЦОГ-3 в организме человека.

Подавляя ЦОГ-1 и ЦОГ-2, НПВП снижают синтез ПГ. Кроме того, существуют и различные периферические механизмы, например модуляция мембранных рецепторов, переносчиков сигнала и медиаторов, а также прямое воздействие на воспалительный каскад.

Все НПВП обладают разной противовоспалительной, анальгезирующей или жаропонижающей активностью. С одновременным подавлением ЦОГ-1 и ЦОГ-2 связано то, что НПВП неизбежно оказывают и нежелательные побочные воздействия.

Одной из основных проблем при приеме НПВП является их подавляющее воздействие на ПГ, протектирующие слизистые оболочки. При этом возникает нарушение барьерной функции слизистых оболочек, особенно желудка и двенадцатиперстной кишки, выражающееся в тошноте, боли (которые связаны с повышением кислотности), изъязвлениях и кровотечениях. Отмечено, что частота возникновения и тяжесть проявлений побочных эффектов являются дозозависимыми.

К одному из наиболее серьезных побочных эффектов приема НПВП относится подавление синтеза тромбосана. Возникающие при этом нарушения агрегации тромбоцитов и вазоконстрикция повышают риск развития почечных и сердечно-сосудистых заболеваний [9].

### Группы НПВП

Следует отметить, что к НПВП относится ряд химических неоднородных препаратов, таких, как салицилаты, пирозолидины, производные индолуксусной и фенилуксусной кислот, оксикамы и производные пропионовой кислоты, а также некилотные препараты – алканоны и сульфонамиды.

Несмотря на то что все НПВП подавляют как ЦОГ-1, так и ЦОГ-2, уровень этого подавления различен и может быть отнесен преимущественно к одному из изоферментов. В соответствии с этим все НПВП могут быть распределены на группы (табл. 2).

При этом следует отметить, что, чем выше уровень подавления ЦОГ-1, тем выше уровень анальгетической активности препарата, поэтому с ростом последней следует ожидать и увеличения возможности возникновения нежелательных побочных эффектов подавления ЦОГ-1. По степени селективности подавления ЦОГ-1 и ЦОГ-2 все НПВП могут быть распределены на группы, указанные в табл. 2.

Эффективность препарата группы НПВП определяется по его анальгетической активности, а также по вероятности развития побочных эффектов и степени их тяжести.

### Декскетопрофен – результат современных технологий

Основной целью при разработке новых НПВП является повышение ингибирующей активности в отношении ЦОГ с



Группы НПВП по степени и селективности подавления ЦОГ-1/ЦОГ-2

Группы НПВП	Международное непатентованное название
Неселективные ингибиторы ЦОГ-1/ЦОГ-2	Кетеролак, кетопрофен, лорноксикам, декскетопрофен, флурбипрофен, фенилбутазон, напроксен, теноксикам, пироксикам, диклофенак, ибупрофен, индометацин
Селективные ингибиторы ЦОГ-2	Нимесулид, мелоксикам, ацеклофенак
Высокоселективные ингибиторы ЦОГ-2	Целекоксиб
Ингибиторы ЦОГ в ЦНС без противовоспалительного действия	Парацетамол (жаропонижающий, анальгетический эффект)

одновременным снижением частоты возникновения и тяжести проявления побочных эффектов. Эта, на первый взгляд, взаимоисключающая цель достигается структурной модификацией неселективных ингибиторов ЦОГ, комбинацией классических НПВП с дополнительными активными молекулами, а также разработкой ингибиторов ЦОГ-2 с высокой степенью селективности.

Структурная молекулярная модификация неселективных ингибиторов ЦОГ проводилась с учетом того, что и ЦОГ-1 и ЦОГ-2 являются регуляторами синтеза ПГ как отвечающих за физиологические функции, так и являющихся компонентами синдрома системной воспалительной реакции. Модификация молекул проводилась таким образом, чтобы значительно усилить анальгетическую активность с одновременным уменьшением возможности развития побочных эффектов.

К. McCormack и E. Urquhart, опубликовав результаты сравнения эффективности НПВП [18], установили, что кетопрофен обладает оптимальной анальгетической активностью. Как видно из данных табл. 1, группа профенов относится к неселективным ингибиторам ЦОГ-1/ЦОГ-2. Одним из препаратов НПВП, обладающих наиболее выраженным анальгезирующим действием, является кетопрофен. Он относится к арил-пропионовой группе НПВП и представляет собой рацемическую смесь R- и S-энантиомеров. При этом активным энантиомером является S(+)-кетопрофен, заместители к асимметричному атому углерода которого прикрепляются слева (S), а плоскость поляризованного света он вращает по часовой стрелке. Этот энантиомер носит название декскетопрофен.

Известно, что анальгетические свойства кетопрофена обусловлены свойствами именно S(+)-энантиомера. Наличие в рацемической смеси R(-)-энантиомера обуславливает возникновение побочных эффектов и может рассматриваться как «изомерный балласт» [12].

На основании исследования у 122 пациентов с травмами нижней конечности [14] был сделан вывод о более высокой анальгетической эффективности применения 25 мг декскетопрофена по сравнению 50 мг диклофенака.

Исследование сравнительной эффективности декскетопрофена и диклофенака при волновой литотрипсии у 70 пациентов [27] позволило установить, что декскетопрофен вызывал более выраженный и продолжительный болеутоляющий эффект, чем диклофенак.

Сравнительное исследование эффективности и безопасности внутривенного применения 50 мг декскетопрофена и 100 мг обычного кетопрофена у ортопедических пациентов [35] выявило примерно равную анальгетическую активность обоих препаратов в указанных дозировках. При этом в группе применения декскетопрофена скорость наступления была на 10,1% выше, продолжительность эффекта на 12% длиннее, а частота возникновения побочных эффектов ниже – 16,0% против 21,3%.

В 2009 г. J. Varden и соавторы опубликовали в Кохрановской библиотеке мета-анализ [3] 14 рандомизированных

контролируемых исследований эффективности однократного приема кетопрофена в дозе 25–50 мг (968 пациентов) по сравнению с плацебо (520 пациентов) и 7 рандомизированных контролируемых исследований эффективности однократного приема декскетопрофена в дозе 10–25 мг (681 пациент) в сравнении с плацебо (289 пациентов). Все исследования были адекватны по качеству, количеству наблюдений и проводились у пациентов отделений стоматологии, ортопедии, акушерства, гинекологии и общей хирургии. Мета-анализ показал, что декскетопрофен в указанных дозировках обеспечивал эффективное обезболивание в течение 4,5 ч. Кетопрофен обеспечивал эффективное болеутоление в течение 5 ч, при этом его доза была в 2 раза выше, а частота побочных эффектов не отличалась от таковой при приеме плацебо.

В систематическом обзоре применения декскетопрофена в клинической практике [20] обобщены результаты 35 исследований в разных клинических областях. Исследования были проведены у 6380 пациентов, из которых 3180 получали декскетопрофен. В большинстве исследований пациенты получали декскетопрофен перорально (всего – 4249, декскетопрофен – 2270), в исследования внутримышечного применения декскетопрофена был включен 2121 пациент, из которых 1111 получали препарат. Почти все исследования были посвящены краткосрочному курсу приема препарата в острую фазу обезболивания. Лечение хронической боли с помощью декскетопрофена было изучено в 2 исследованиях у больных с остеоартритами. В большинстве исследований отмечен статистически достоверный высокий болеутоляющий эффект декскетопрофена.

В двух исследованиях [25, 34] было проведено сравнение анальгетической эффективности декскетопрофена, рацемического кетопрофена и плацебо в течение 4–6 ч после первоначального приема у пациентов общехирургического [34] и ортопедического профиля [25]. В обоих исследованиях пероральный декскетопрофен в дозе 10–12,5 мг [25] и 20–25 мг показал статистически достоверную более высокую анальгетическую эффективность по сравнению с плацебо в течение 4–6 ч после приема. Кетопрофен в дозе 50 мг перорально не имел статистически достоверных отличий от плацебо в обоих исследованиях.

Эквивалентность анальгетической активности 25 мг декскетопрофена и 50 мг трамадола также была подтверждена клиническими исследованиями [10, 28].

Было проведено сравнение эффективности и безопасности внутривенного применения 50 мг декскетопрофена со 100 мг трамадола после обширных ортопедических операций [21]. В ходе мультицентрового рандомизированного двойного слепого трехфазного плацебо-контролируемого исследования у 215 пациентов были получены результаты, свидетельствующие о высокой анальгетической эффективности декскетопрофена и эквивалентности его трамадолу по обезболивающему эффекту в указанных дозировках.

В нескольких рандомизированных исследованиях [8, 23, 24] была изучена эффективность однократного внутримы-

Клинические исследования по оценке анальгетической эффективности парентеральной формы декскетопрофена трометамола при острой почечной колике

Пациенты (n)	Дозы декскетопрофена	Препарат сравнения и дозы	Путь введения	Результат	Ссылка
197	50 мг	Кетопрофен 100 мг	Внутривенно	Сходная эффективность	B. Debre и соавт., 2002
308	25, 50 мг	Метамизол 2 г	Внутривенно	Анальгетическое действие декскетопрофена наступало быстрее, чем у метамизола. Сходная эффективность	J. Sanchez-Carpena и соавт., 2003b
333	25, 50 мг	Метамизол 2 г	Внутримышечно	Сходная эффективность	J. Sanchez-Carpena и соавт., 2003a

шечного [23] и внутривенного [23] введения 25 и 50 мг декскетопрофена при почечной колике. Все исследования были рандомизированными и проведены двойным слепым методом (табл. 3).

В исследования были включены 878 пациентов, из которых 526 получили декскетопрофен. В этих исследованиях сравнения с плацебо не производилось.

Был изучен анальгетический эффект через 6 ч после однократного введения препарата в разных дозах у больных с умеренным и сильным болевым синдромом. В одном из этих исследований [23] было проведено сравнение с анальгетическим эффектом внутримышечного введения 2000 мг дипирона (метамизола). При внутривенном введении 25 и 50 мг препарата не отмечено различий в выраженности анальгетического эффекта с 2000 мг дипирона. Не было также отмечено статистически достоверных отличий анальгетической эффективности при внутривенном введении 50 мг декскетопрофена и 100 мг кетопрофена [8, 24]. По результатам исследований был сделан вывод, что анальгетическая эффективность декскетопрофена в дозе 50 мг при почечной колике сравнима с таковой у рацемического кетопрофена в дозе 100 мг, а при внутривенном введении в дозе 25 и 50 мг эквивалентна применению метамизола в дозировке 2000 мг.

Весьма интересным было сравнение анальгетической эффективности перорального приема 25 мг декскетопрофена с одинаково выглядящим плацебо и местным орошением оперируемой зоны 5 мл 2% лидокаина при раздельном диагностическом выскабливании полости матки [1]. Оценка боли производилась по 100 мм визуальной аналоговой шкале до процедуры, в течение и через 30 мин после нее. Не было отмечено статистически значимых отличий между группами с декскетопрофеном и лидокаином. В то же время обе группы статистически значимо отличались по анальгетическому эффекту от группы с плацебо.

#### Переносимость и профиль безопасности

Вопрос о безопасности применения НПВП является предметом постоянных дискуссий в литературе. Особенно остро этот вопрос стоит при применении НПВП у больных со скомпрометированными функциями печени, почек и тромбоцитов.

В исследованиях, проведенных у пациентов с нарушениями функции печени [30] и почек [33], были изучены переносимость и безопасность использования декскетопрофена трометамола. У пациентов с латентной и компенсированной хронической почечной недостаточностью (ХПН) наблюдалась высокая скорость абсорбции декскетопрофена. При этом в таких показателях, как объем распределения, общий плазменный клиренс и почечный клиренс, статистически значимых различий между контрольной группой и группой с ХПН не отмечалось [33]. Было также отмечено, что уровень кумулятивного почечного выведения конъюгированно-

го декскетопрофена у пациентов с указанной формой ХПН был снижен по сравнению с контрольной группой. Авторами сделан вывод о необходимости корректировки доз декскетопрофена у пациентов с ХПН [33].

Исследование безопасности и переносимости декскетопрофена пациентами с нарушением функции печени было крайне важно, учитывая, что последний метаболизируется в печени и выводится с мочой в виде конъюгированного декскетопрофена [30]. Таким образом, метаболизм декскетопрофена напрямую зависит от функции печени.

Для оценки влияния нарушения функции печени на фармакокинетику декскетопрофена здоровых добровольцев сравнивали с пациентами со слабой (балл А по шкале Child-Pugh) и умеренной (балл В по шкале Child-Pugh) дисфункцией печени [30]. Была обнаружена тенденция влияния на среднее значение (время достижения максимальной концентрации – 36% для однократной дозы, 28% – для многократных доз) в группе с умеренной дисфункцией печени по сравнению с контрольной группой. Результаты исследования заставляют сделать вывод о том, что у пациентов с любой формой печеночной дисфункции дозы НПВП и декскетопрофена, в частности, нуждаются в тщательной корректировке [30].

Одним из критериев безопасности послеоперационного ведения больных является тромбопрофилактика, осуществляемая в большинстве случаев приемом антикоагулянтов в профилактических дозах. Поскольку НПВП могут влиять на звенья гемостаза, важно оценить риск развития кровотечения при их приеме. Следствием ингибирования синтеза ПГ НПВП является подавление агрегационной способности тромбоцитов и удлинение времени кровотечения. В упоминавшемся систематическом обзоре [20] особо указывается, что ни в одном из 35 проанализированных клинических исследований декскетопрофена не было отмечено таких серьезных побочных явлений, как желудочно-кишечное кровотечение, инфаркт миокарда или смерть пациента. Авторами было отдельно отмечено, что случаи проявления побочных эффектов при краткосрочном приеме декскетопрофена были настолько редки, что это не позволило сделать обоснованных выводов. Количество и частота побочных явлений, повлекших выбывание пациентов по причине развития нежелательных явлений, при приеме декскетопрофена не отличаются от таковых при приеме других препаратов и плацебо (табл. 4).

Тем не менее, следует сказать, что у небольшого числа пациентов при лечении послеоперационной боли и боли в спине отмечалась местная реакция в области введения препарата. В то же время у пациентов с почечной коликой чаще отмечали головную боль и местное раздражение. В целом, за исключением местных реакций, побочные нежелательные эффекты при приеме декскетопрофена наблюдались реже, чем при приеме других НПВП. Большинство проявлений местных реакций были слабой и средней степени.

Частота выбывания пациентов, получавших как минимум две дозы, из-за наличия побочных эффектов [20]

Препарат	Зубная и послеоперационная боль		Другая острая боль, боль в спине, артриты	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Плацебо	236	2,5	Нет данных	Нет данных
Декскетопрофен	652	1,8	844	3,2
Кетопрофен	301	1,3	152	7,9
Диклофенак	80	0,0	272	3,7
Трамадол	72	1,4	247	9,7
Парацетамол + опиоиды	100	0,0	167	1,2

### ВЫВОДЫ

Декскетопрофена трометамол является эффективным препаратом из группы НПВП с высокой анальгетической активностью, сопоставимой с таковой или превосходящей ее у других НПВП. Быстрое начало действия, низкая частота и тяжесть проявления побочных эффектов остаются ведущими преимуществами препарата. Кроме того, за счет получения и использования только активного S-энантиомера удается двукратно уменьшить дозу препарата без снижения его анальгетической активности.

Наличие растворимой формы декскетопрофена позволяет использовать его как внутривенно, так и внутримышечно. Это возможность использования препарата для полноценного послеоперационного обезболевания. Декс-

кетопрофен позволяет эффективно контролировать как острый, так и хронический болевой синдром, включая онкологических пациентов.

При соответствующем мониторинге и коррекции доз возможно использование декскетопрофена и у пациентов со скомпрометированной функцией печени и почек.

На отечественном рынке декскетопрофен представлен препаратом Дексалгин®. Наличие ампулированных (Дексалгин®) и таблетированных (Дексалгин® 25) форм препарата позволяет использовать его как у пациентов в стационарах, так и амбулаторно. Высокая эффективность и доступность препарата дает возможность активно применять его как моноанальгетик, а также в разных схемах мультимодального периоперационного обезболевания.

### Декскетопрофен – инструмент періопераційного знеболювання

**С.В. Сокологорський**

Проблема післяопераційного знеболювання, незважаючи на пошук оптимальних методів і технологій, що постійно проводиться, залишається далекою від свого вирішення. Спектр анальгетичних коштів, наявних в арсеналі анестезіологів та лікарів інших хірургічних спеціальностей, не завжди використовується ефективно і доцільно. Традиційне застосування опіатних анальгетиків у післяопераційний період нерідко ускладнює його перебіг і погіршує результати хірургічного лікування. Нестероїдні протизапальні препарати, володіючи як анальгетичною, так і протизапальною активністю, можуть бути успішно включені в мультимодальні схеми післяопераційного знеболювання і розглядатися як компонент інтенсивної терапії. У статті наведено огляд літературних джерел, присвячених застосуванню декскетопрофену – S (+) – кетопрофен – в періопераційний період, розглянуті схеми його використання в якості компонента мультимодального знеболювання.

**Ключові слова:** декскетопрофен, кетопрофен, нестероїдні протизапальні препарати, післяопераційне знеболювання.

### Dexketoprophenum as a tool for perioperative analgesia

**S.V. Sokolovsky**

The problem of postoperative pain relief, despite the constant conductivity of research for best practices and technologies, remains far from being solved. The spectrum of analgesics available in the arsenal of anesthesiologists and other surgical specialties is not always efficiently and expediently used. Traditional use of opioid analgesics in the postoperative period is often difficult and worsens the results of surgical treatment. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, possessing both analgesic and anti-inflammatory features, can be successfully incorporated into the multimodal scheme of postoperative analgesia and used as a component of intensive therapy. The article provides an overview of the literature on dexketoprophenum use – S(+)- ketoprophenum – perioperative, examining the scheme of its use as a component of multimodal analgesia.

**Key words:** dexketoprophenum, ketoprophenum, NSAID, postoperative analgesia.

### Сведения об авторе

Сокологорський Сергей Васильевич – ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова. E-mail: docsvs@mail.ru

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Api O, Ergen B, Api M et al. Comparison of oral nonsteroidal analgesic and intrauterine local anesthetic for pain relief in uterine fractional curettage: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 203 (1): 28.e1–7.
2. Barbanj M, Rosa R, Arbos A, Rico Amaro S. Dexketoprofen trometamol: clinical evidence supporting its role as painkiller. *Expert Rev Neurother* 2008; 8: 1625–40.
3. Barden J, Derry S, McQuay HJ, Moore RA. Single dose oral ketoprofen and dexketoprofen for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2009; 7 (4): CD007355.
4. Benhamou D, Berti M, Brodner G. Postoperative analgesic therapy observational survey (PATHOS): a practice pattern study in 7 Central/Southern European countries. *Pain* 2008; 136: 134–41.
5. Biki B, Mascha E, Moriarty D. Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence: a retrospective analysis. *Anesthesiology* 2008; 109: 180–7.
6. Chao C, Hu S, Molitor T. Morphine potentiates transforming growth factor-beta release from human peripheral blood mononuclear cell cultures. *J Pharmacol Exp Ther* 1992; 262: 19–24.
7. Coley K, Williams B, DaPos S. Retrospective evaluation of unanticipated admissions and readmissions after same day surgery and associated costs. *J Clin Anesth* 2002; 14: 349–53.
8. Debre B. A double-blind (observer blind), randomised trial comparing the analgesic efficacy and safety of dexketoprofen trometamol (50 mg) with ketoprofen (100 mg) given as an intravenous infusion, in patients with renal or ureteral colic. *Clin Trial Report* 2000.



9. Green GA. Understanding NSAIDs: from aspirin to COX-2. *Clin Cornerstone* 2003; 5: 50–60.
10. Harrison F. Double-blind randomised, parallel-group comparison of the safety and efficacy of oral dexketoprofen 25 mg with tramadol 50 mg in subjects with moderate to severe pain following orthopaedic surgery. *Clin Trial Report* 2001.
11. Jackson ID, Heidemann BH, Wilson J et al. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial comparing rofecoxib with dexketoprofen-trometamol in surgical dentistry. *Br J Anaesth* 2004; 92: 675–80.
12. Jamali F, Brocks DR. Clinical pharmacokinetics of ketoprofen and its enantiomers. *Clin Pharmacokinet* 1990a; 19 (3): 197–217.
13. Laulin J-P, Maurette P, Rivat C. The role of ketamine in preventing fentanyl-induced hyperalgesia and subsequent acute morphine tolerance. *Anesth Analg* 2002; 94: 1263–9.
14. Leman P, Kapadia Y, Herington J. Randomised controlled trial of the onset of analgesic efficacy of dexketoprofen and diclofenac in lower limb injury. *Emerg Med J* 2003; 20: 511–3.
15. Larcher A, Laulin J-P, Celerier E. Acute tolerance associated with a single opiate administration: involvement of N-methyl-D-aspartate-dependent pain facilitatory systems. *Neuroscience* 1998; 84: 583–9.
16. Osiri M, Moreland LW. Specific cyclooxygenase 2 inhibitors: a new choice of nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *Arthritis Care Res* 1999; 12 (5): 351–62.
17. Marengo JL, Perez M, Navarro FJ et al. A multicentre, randomised, double-blind study to compare the efficacy and tolerability of dexketoprofen trometamol versus diclofenac in the symptomatic treatment of knee osteoarthritis. *Clin Drug Invest* 2000; 19: 247–56.
18. McCormack K, Urquhart E. Correlation 11 between nonsteroidal anti-inflammatory drug efficacy in a clinical pain model and the dissociation of their anti-inflammatory and analgesic properties in animals models. *Clin Drug Investig* 1995; 9: 88–97.
19. Merskey H, Bugduk N. Classification of Chronic Pain. Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definitions of Pain Terms. Seattle: WA, IASP Press, 1994.
20. Moore RA, Barden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain *BMC Clin Pharmacol* 2008.
21. Peat S, Paredes I et al. Dexketoprofen trometamol versus tramadol in the relief of pain following orthopaedic surgery. 10th World Congress on Pain, IASP, San Diego, California, 2002.
22. Polomano R, Dunwoody C, Krenzischer D. Perspective on pain management in the 21st century. *Pain Management Nurs* 2008; 9: 3–10.
23. Sanchez-Carpena J, Sesma-Sanchez J, Sanchez-Juan C et al. Comparison of dexketoprofen trometamol and dipyron in the treatment of renal colic. *Clin Drug Invest* 2003b; 23: 139–52.
24. Sanchez-Carpena J, Dominguez-Hervella F et al. Intravenous dexketoprofen compared to metamizole followed by oral treatment in acute renal colic. Annual Scientific Meeting, Glasgow 2003. The Pain Society (The British Chapter of ISAP) 2003a.
25. Schreiber M. Double-blind, randomised, parallel-group comparison of the safety and efficacy of single oral doses of dexketoprofen trometamine salt (LM-1158.tris, 12,5 mg or 25 mg) with racemic ketoprofen (50 mg) and placebo in patients with moderate to severe pain following orthopaedic surgery. *Clin Trial Report* 1996.
26. Steinmeyer J. Pharmacological basis for the therapy of pain and inflammation with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Res* 2000; 2 (5): 379–85.
27. Tokgoz H, Yurtlu S, Hanci V et al. Comparison of the analgesic effects of dexketoprofen and diclofenac during shockwave lithotripsy: a randomized, double-blind clinical trial. *J Endourol* 2010; 24 (6): 1031-5. doi: 10.1089/end.2009.0257
28. Tuncer S, Tavlan A, Kostekci H et al. Postoperatif aprida deksketoprofen kullanimi. *Agri* 2006; 18: 30–5.
29. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol* 1971; 231 (25): 232–5.
30. Vallis J, Artigas R et al. Single and repeated dose pharmacokinetics of dexketoprofen trometamol in patients with impaired liver function. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2006a; 28 (Suppl. A): 29–36.
31. Vallis J, Artigas R et al. Single and repeated dose pharmacokinetics of dexketoprofen trometamol in young and elderly subjects. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2006b; 28 (Suppl. A): 13–9.
32. Vallis J, Artigas R et al. Clinical pharmacokinetics of parenteral dexketoprofen trometamol in healthy subjects. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2006c; 28 (Suppl. A): 7–12.
33. Vallis J, Artigas R et al. Pharmacokinetics of dexketoprofen trometamol in subjects with mild and moderate chronic renal insufficiency. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2006d; 28 (Suppl. A): 21–8.
34. Vidal F, Martinez P, Montero A et al. Clinical trial to assess the analgesic efficacy and safety of LM-1158.TRIS (12.5 and 25 mg tid) versus ketoprofen (50 mg tid) and placebo after oral administration in patients with acute post-surgery pain. *Clin Trial Report* 1999.
35. Zippel H, Wagenitz A. Comparison of the efficacy and safety of intravenously administered dexketoprofen trometamol and ketoprofen in the management of pain after orthopaedic surgery: a multicentre, double-blind, randomised, parallel-group clinical trial. *Clin Drug Investig* 2006; 26 (9): 517–28.
36. Zeilhofer HU, Brune K. Analgesic strategies beyond the inhibition of cyclooxygenases. *Trends Pharmacol Sci* 2006; 27 (9): 467–74.
37. Simmons DL, Botting RM, Hla T. Cyclooxygenase isozymes: the biology of prostaglandin synthesis and inhibition. *Pharmacol Rev* 2004; 56: 387–437.

# Хірургічне лікування овариоварикоцеле III ступеня з мінімального доступу у жінок репродуктивного віку

А.М. Григоренко, С.Б. Чечуга, Г.А. Сілін

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

У роботі дана оцінка ефективності запропонованого авторами лапароскопічного методу лікування овариоварикоцеле III ступеня у жінок репродуктивного віку. Результати проведеного дослідження свідчать, що запропоноване оперативне втручання з мінімального доступу є ефективним методом лікування клінічно вираженого варикозного розширення яєчникових вен. Додатковою перевагою цього способу лікування є можливість симультанних втручань на органах малого таза за наявності гінекологічної патології. Лапароскопічну резекцію гонадних вен слід вважати методом вибору лікування овариоварикоцеле III ступеня.

**Ключові слова:** овариоварикоцеле, варикозне розширення яєчникових вен, лапароскопічне лікування, мініінвазивне лікування.

Варикозне розширення яєчникових вен доволі поширений стан і зустрічається, за даними різних авторів, від 10% до 20%, серед яких клінічні прояви виявляють у 60% [1, 2, 6]. На сьогоднішній день загальновизнаною точкою зору щодо природи виникнення овариоварикоцеле не існує, але вважається, що в основі патогенезу лежить порушення відтоку крові з венозних сплетінь яєчників, що пов'язано з особливостями венозної системи таза, формуванні ренооваріального та каоваріального рефлюксу. Стійке порушення венозної гемодинаміки є одним із факторів формування больового синдрому. Крім того, у разі реверсивного току крові по гонадних венах відбувається закид гормонів лівої надниркової залози в яєчник, що посилює розлад у тазовій венозній системі. У подальшому, порушення циркуляції та трофіки може призвести до рубцевих та склеротичних процесів та функціональних змін в яєчнику, дисгормональних розладів та можливого безпліддя [3].

Труднощі діагностики насамперед пов'язані із край обмеженим набором діагностичного інструментарію та невідомістю клініцистів з даною патологією [2].

Консервативні методи лікування з очікуваним зниженням ефективності при зростанні тяжкості ектазій показані пацієнтам без ренооваріального рефлюксу. Пацієнтам із клінічними проявами овариоварикоцеле та наявністю ретроградного кровотоку хірургічне втручання є більш ефективним. Ендоваскулярна хірургія останнім часом активно впроваджується в клінічну практику. Емболізація гонадних вен дозволяє зупинити рефлюкс крові, але лише по основному стовбуру судини, що не виключає рецидиву по колатеральних шляхах [4]. Лапароскопічна резекція яєчникових вен більш доцільна при II та III ступенях овариоварикоцеле з розсіпним та тотальним типом будови колектора. Лапароскопічне втручання відповідає критеріям малоінвазивної хірургії – мінімальний травматизм, короткий реабілітаційний період, задовільний косметичний результат та висока ефективність лікування.

**Мета дослідження:** клінічне оцінювання ефективності лапароскопічної резекції яєчникових вен у пацієнтів з овариоварикоцеле III ступеня.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У досліджувану групу ввійшли 23 пацієнта, віком від 27 до 45 років (середній вік 35,9 року). У всіх пацієнтів був хронічний тазовий біль різної інтенсивності. Інтенсивність болю оцінювали за візуальною аналоговою шкалою. Проводили комплексне клінічне обстеження. Ультразвукове сканування яєчникових вен з кольоровим картуванням кровотоку та доплерівським дослідженням проводили на апаратах Philips ATL-HDI 4000 та Philips HD 11-XE з використанням конвексного та трансвагінального датчиків частотою 3,5–5 МГц. Ступінь тяжкості овариоварикоцеле визначали за класифікацією А.Є. Волкова та співавторів (2000). Оперативне втручання включало в себе лапароскопічне виділення яєчничової вени, користуючись чіткими анатомічними орієнтирами, якими є великий поперековий м'яз, сухожилок малого поперекового м'яза, стегно-статевий нерв; ідентифікують яєчничову вену та сечовід, проводять доступ до яєчникових вен, починаючи проєкційно від аркуантної лінії здухвинної кістки по перехідній складці очеревини в лівому та правому латеральних каналах, здійснюють мобілізацію яєчничової вени вздовж 4–7 см, починаючи від гроніподібного сплетіння до межі середньої третини судини, кліпірують дистальний кінець мобілізованої судини, кліпірують та пересікають знайдені протоки судини (кількість варіабельна), кліпірують проксимальний кінець мобілізованої судини та видаляють ділянку судини між дистальною та проксимальною кліпсами.

Ефективність оперативного лікування овариоварикоцеле оцінювали за динамікою клінічних показників, даних комбінованого ультразвукового дослідження (УЗД), оцінкою за візуальною аналоговою шкалою (ВАШ) до лікування та після лікування та використовуючи опитувальник якості життя SF-36. Симптоми овариоварикоцеле: хронічний тазовий біль, посткоїтальний біль, дисменорея, диспаревнія, гіперсекреція зі статевих шляхів, чутливість в «оваріальній точці» оцінювали за 5-бальною шкалою (0 – відсутній; 1 – незначний; 2 – слабковиражений; 3 – помірно виражений; 4 – сильно виражений; 5 – край виражений) до та після оперативного лікування. ВАШ відповідає 100-міліметровій горизонтальній лінії, на одному кінці якої стоїть позначка «немає болю» на протилежному – «найсильніший біль». Опитувальник SF-36 містить 36 запитань, які згруповані у 8 шкал, показники кожної шкали варіюють від 0 до 100, де 100 означає повне здоров'я. Контрольну групу склали 25 практично здорових жінок, вибраних шляхом випадкової вибірки, які на момент обстеження не мали скарг, гінекологічної патології, екстрагенітальної патології в стадії загострення. Варіаційно-статистичне оброблення результатів дослідження виконане за допомогою програми «STATISTICA 6», достовірність отриманих результатів визначали за допомогою двохвибіркового t-тесту, результати вважалися статистично значущими при  $p < 0,05$ .

Таблиця 1

Оцінка проявів овариовариоцеле за симптомами до та після лікування

Категорія	n=23	До лікування	Після лікування	Значення p
Біль внизу живота	23	3,04±0,51	0,86±0,81	0,0006
Посткоїтальний біль	17	2,88±0,78	0,76±0,75	0,0034
Дисменорея	13	2,54±0,78	0,92±0,86	0,0019
Диспаревнія	11	3,00±0,77	1,18±0,87	0,0008
Гіперсекреція	12	2,66±0,65	1,16±0,57	0,0003
Чутливість в "оваріальній точці"	16	2,69±0,48	0,81±0,66	0,0144

Таблиця 2

Результати УЗД венозних судин таза до та після лікування

Внутрішній діаметр судин		Контрольна група (n=25), мм	До лікування (n=23), мм	Після лікування (n=23), мм
Яєчникової вени	Лівої	3,5±0,7	11,8±2,6	-
	Правої	3,8±0,8	8,2±1,8	-
Маткової вени	Лівої	3,9±0,2	9,6±1,3	6,8±1,5*
	Правої	3,8±0,2	9,2±1,3	6,1±1,4*
Внутрішньої здухвинної вени	Лівої	8,4±0,2	11,5±1,4	9,5±1,3*
	Правої	8,1±0,2	11,4±1,4	9,1±1,2*

Примітки: \*p<0,05.

Таблиця 3

Результати доплерівського дослідження венозних судин таза до та після лікування

Середня швидкість току крові в венозних судинах		Контрольна група (n=25), см/с	До лікування (n=23), см/с	Після лікування (n=23), см/с
Маткової вени	Лівої	6,38±0,89	1,69±0,43	3,82±0,46*
	Правої	6,29±0,96	1,98±0,55	3,98±0,53*
Внутрішньої здухвинної вени	Лівої	10,32±1,23	3,64±0,51	6,67±0,64*
	Правої	10,54±1,36	3,89±0,46	6,79±0,75*

Примітки: \*p<0,05.

Таблиця 4

Оцінка якості життя за опитувальником SF-36 у здорових жінок та жінок з овариовариоцеле до та після лікування

Шкали	Контрольна група (n=25)	Досліджувана група (n=23)	
		До лікування	Після лікування
Фізичне функціонування	90,6±8,3	68,9±10,9	76,1±13,1
Рольове функціонування, зумовлене фізичним станом	79,6±6,4	50,7±15,4	66,1±14,4
Інтенсивність болю	77,1±7,9	30,2±14,4	64,5±13,6*
Загальний стан здоров'я	76,1±6,8	56,6±13,6	66,7±12,1*
Життєва активність	63,4±9,6	50,6±12,6	56,8±13,2
Соціальне функціонування	84,6±5,9	67,4±10,8	74,6±10,1
Рольове функціонування, зумовлене емоційним станом	82,7±8,2	64,9±13,2	70,7±12,4
Психічне здоров'я	75,4±7,8	56,6±10,1	70,4±11,6*

Примітки: \*p<0,05.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На підставі отриманих клінічних та інструментальних досліджень у всіх пацієнтів досліджуваної групи було встановлено III ступінь овариовариоцеле, розсіпний тип будови колекторів виявлений у 20 (86,9%) пацієнтів та тотальний тип будови колекторів у 3 (13,1%) пацієнтів, реверсний ток крові або зміна току крові в яєчникових венах в каудальному напрямку під час проби Вальсальви спостерігався в усіх випадках. Середній діаметр лівої гонадної вени за результатом УЗД складав 11,8±2,6 мм та 8,2±1,8 мм з правого боку; середній діаметр маткової вени з лівого боку становив 9,6±1,3 мм та 9,2±1,3 мм з правого, середній діаметр внутрішньої здухвинної вени з лівого боку – 11,5±1,4 мм та 11,4±1,4 мм з правого. Середня швидкість току крові в матковій вені з правого боку становила 1,98±0,55 см/с та 1,69±0,43 см/с з лівого боку; у внутрішній здухвинній вені дорівнювала 3,89±0,46 см/с та 3,64±0,51 см/с з правого та лівого боку відповідно.

Усім пацієнтам досліджуваної групи було проведено лапа-

роскопічне втручання за наведеною вище методикою. У зв'язку з тим, що в усіх випадках спостерігалось також варикозне розширення гонадних вен з правого боку різного ступеня тяжкості всім пацієнтам була виконана двобічна лапароскопічна резекція варикозно розширених яєчникових вен. У 2 (8,6%) випадках лапароскопічна резекція гонадних вен супроводжувалась хірургічним втручанням на органах малого таза. Так, 1 (4,3%) пацієнтці з фіброміомою матки була виконана консервативна міомектомія та 1 (4,3%) – проведена кістектомія.

Середня тривалість операції становила 59,7±13,4 хв, середня крововтрата – 41,6±9,8 мл.

Ефективність лапаротомічної резекції гонадних вен оцінювали за клінічними показниками та показниками дуплексного УЗД через 3 міс після лікування.

До лікування біль внизу живота турбував усіх жінок досліджуваної групи (100%) з середньою оцінкою в 3,04±0,51 бала, посткоїтальний біль непокоїв 17 (73,9%) жінок, інтенсивність якого складала 2,88±0,78 бала, на дисменорею скаржи-



лись 13 (56,5%) жінок з середньою оцінкою 2,54±0,78 бала, диспаревнія турбувала 11 (47,8%) жінок з оцінкою 3,00±0,77 бала, гіперсекреція зі статевих шляхів була виявлена у 12 (52,1%) жінок досліджуваної групи з середньою оцінкою 2,66±0,65 бала, чутливість в «оваріальній точці», що спостерігалась під час пальпації у 16 (69,6%) пацієнтів була оцінена в 2,69±0,48 бала. Після лікування інтенсивність симптомів за всіма категоріями значно зменшилась, різниця була статистично значуща і р-значення складало менше 0,05 (табл. 1).

Що стосується оцінки тазового болю за ВАШ, то середня оцінка до лікування становила 69,3±9,7 мм, після лікування оцінка за ВАШ значно зменшилась і дорівнювала 15,5±8,8 мм (р<0,05).

УЗД після лікування демонструє значне зменшення внутрішнього діаметра тазових венозних колекторів. Так, діаметр маткових вен становив 6,8±1,5 мм з лівого та 6,1±1,4 мм з правого боку відповідно зменшення просвіту судин на 29,2% та 33,7%; діаметр внутрішніх здухвинних вен дорівнював 9,5±1,3 мм та 9,1±1,2 мм з лівого та правого боку відповідно, що відповідає зменшенню просвіту судини на 17,4% зліва та 20,2% з правого боку (табл. 2).

Допплерівське дослідження середньої швидкості току крові в тазових венозних колекторах показало зростання швидкості майже вдвічі і становило 3,82±0,46 см/с та 3,98±0,53 см/с в лівій та правій матковій вені відповідно; 6,67±0,64 см/с та 6,79±0,75 см/с в лівій та правій внутрішній здухвинній вені відповідно (р<0,05) (табл. 3).

Аналіз даних показників якості життя, визначених за допомогою опитувальника SF-36, демонструє, що ці показники у жінок з овариоварикоцеле значно знижені в порівнянні зі здоровими жінками по всіх 8 шкалах. Після лікування індекси

якості життя майже наблизились до величин, характерних для здорових жінок. Статистично значущими виявилися 3 шкали: інтенсивність болю, загальний стан здоров'я та психічне здоров'я. Перша з них оцінює інтенсивність болю та його вплив на спроможність займатись повсякденною діяльністю, друга відображає оцінку хворим стану свого здоров'я на теперішній час та перспективи лікування, третя характеризує настрій, наявність депресії, загальний показник позитивних емоцій відповідно. Таким чином дане лікування значно покращує якість життя у жінок зі значним проявом варикозного розширення яєчникових вен (табл. 4).

Таким чином, дане дослідження продемонструвало значне зменшення клінічного прояву овариоварикоцеле в результаті оперативного лікування за запропонованою нами методикою завдяки покращанню венозного кровообігу в басейні малого таза. Після проведеного лікування статистично значуще зменшилась просвіт маткових та внутрішніх здухвинних вен та збільшилась середня швидкість току крові в цих венозних колекторах. Значно підвищилась якість життя жінок і майже наблизилась до показників, характерних для здорової популяції.

### Висновки та перспективи подальших розроблень

Оперативне лікування з мінімальним доступом є ефективним методом лікування клінічно вираженого варикозного розширення яєчникових вен. Додатковою перевагою цього способу лікування є можливість симультанних втручань на органах малого таза за наявності гінекологічної патології. Лапароскопічну резекцію гонадних вен слід вважати методом вибору лікування овариоварикоцеле III ступеня. Проте довготривалість ефекту цього лікування потребує подальшого спостереження.

### Хирургическое лечение овариоварикоцеле III степени с минимального доступа у женщин репродуктивного возраста А.Н. Григоренко, С.Б. Чечуга, Г.А. Силин

В работе дана оценка эффективности предложенного авторами лапароскопического метода лечения овариоварикоцеле III степени у женщин репродуктивного возраста. Результаты проведенного лечения свидетельствуют, что предложенное хирургическое вмешательство с минимальным доступом является эффективным методом лечения клинически выраженного варикозного расширения яичниковых вен. Дополнительным преимуществом этого способа лечения является возможность одновременного вмешательства на органах малого таза при наличии гинекологической патологии. Лапароскопическую резекцию гонадных вен следует считать методом выбора лечения овариоварикоцеле III степени тяжести.

**Ключевые слова:** овариоварикоцеле, варикозное расширение яичниковых вен, лапароскопическое лечение, миниинвазивное лечение.

### Minimal access surgery of the third degree ovarian varicosity among women of childbearing age A.M. Grigorenko, S.B. Chechuga, G.A. Silin

The efficacy of the laparoscopic method that the article authors offered to manage the third degree ovarian varicosity among women of childbearing age was evaluated in this article. The results of this research indicate that the proposed minimal access surgical treatment is effective to manage clinically significant ovarian varicosity. The additional benefit of this treatment method is the possibility of simultaneous pelvic organ surgical invasion if the patient has other gynecological pathology. Laparoscopic resection of gonadal veins should consider as the method of choice for treatment of the third degree ovarian varicosity.

**Key words:** ovarian varicosity, laparoscopic treatment, minimal access surgery.

### Сведения об авторах

**Григоренко Андрей Николаевич** – Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел.: (0432) 57-03-60

**Чечуга Сергей Брониславович** – Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел.: (0432) 57-03-60

**Силин Геннадий Анатольевич** – Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56; тел.: (066) 55-05-969

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алгоритм обследования женщин с синдромом тазовых болей при подозрении на варикозную болезнь малого таза / А.И. Гус, М.Б. Хамошина, М.А. Семендяева [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – Иркутск, 2011. – № 6, Ч. 2. – С. 252–255.
2. Лахно И.В. Хроническая венозная недостаточность в практике гинеколога / И.В. Лахно // Здоровье женщины. – 2009. – № 7 (43). – С. 54–58.
3. Кириенко А.И. Радионуклеидная оценка тазового венозного полнокровья / А.И. Кириенко, А.В. Каралкин, С.Г. Гаврилов // Материалы V конференции Ассоциации флебологов России. – М., 2004. – С. 227–228.
4. Суховаты Б.С. Патогенетическое

- обоснование миниинвазивного лечения варикозной болезни вен малого таза / Б.С. Суховаты, М.Б. Суховаты // Новости хирургии. – 2012. – № 1. – С. 54–61.
5. Langeron P. Тазовый венозный стаз, тазовое расширение вен (варикоцеле): гемодинамические, патогенетические и клинические проблемы; перевод с французского / P. Langeron // Phlebologie, Annales Vasculaires. – 2005. – № 2. – P. 155–159.
6. Belenky A. Ovarian varices in healthy female kidney donors: Incidence, morbidity, and clinical outcome / Belenky A., Bartal G., Atar E. // AJR Am J Roentgenol. – 2002. – № 179. – P. 625–627.

Статья поступила в редакцию 17.02.2015

# Ведение пациенток с осложненной формой эктопии шейки матки

Л.А. Озолина

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова»

Опубликовано в журнале: ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА / 2014, № 2 (10). Печатается с сокращениями

Эктопия шейки матки является фактором риска трансформации в предраковое состояние и малигнизации.

**Цель.** Разработка лечебно-диагностического алгоритма ведения пациенток с осложненной формой эктопии шейки матки.

**Материалы и методы.** Обследовано и пролечено 204 женщины репродуктивного возраста (средний возраст  $30,5 \pm 2,1$  года) с осложненной эктопией шейки матки. Использованы общеклинический, бактериоскопический, бактериологический, цитологический, кольпоскопический, гистологический методы исследования, ПЦР-диагностика, проанализирован гормональный статус пациентки. Санацию влагалища проводили Полижинаксом (1-я группа – 60 человек), Полижинаксом с Генфероном (2-я группа – 61 человек). Для деструкции патологического очага на шейке матке использовали радиохирургический прибор «Surgitron TM».

**Результаты и обсуждение.** После комплексного лечения, включающего санацию влагалища, коррекцию местного иммунитета и радиоволновую терапию, полная эпителизация шейки матки отмечена у 86,7% пациенток 1-й группы и 93,3% – 2-й группы, частичная эпителизация – у 10,0% и 5,0% пациенток соответственно ( $p < 0,05$ ). Рецидив эктопии шейки матки через 2 мес после проведенной терапии выявлен в 3,3% и 1,7% наблюдений соответственно.

**Заключение.** Полученные данные свидетельствуют о важности предоперационной санации влагалища и коррекции местного иммунитета.

**Ключевые слова:** эктопия шейки матки, радиоволновое лечение, Полижинакс, Генферон.

Актуальной проблемой практической гинекологии по-прежнему остается эффективное лечение и реабилитация пациенток с патологией шейки матки, для предупреждения рака данной локализации и профилактики сопутствующей патологии у женщин с этим нарушением репродуктивного здоровья [1, 2].

В настоящее время научную и практическую ценность приобретают исследования, направленные на изучение факторов значительной распространенности болезни шейки матки (ШМ). При этом, наибольшее внимание привлекает информация о факторах риска рецидивирования патологического процесса в ШМ, причинах нарушения или затруднения эпителизации слизистых оболочек ШМ [1, 3].

Сегодня в практическом здравоохранении применяют много радикальных методов лечения патологии ШМ. Это – диатермоэлектрохирургический метод, химическая коагуляция, хирургическое лечение, лазерное излучение, криотерапия, радиохирurgia [1, 2, 4]. Однако несмотря на большой арсенал терапевтических возможностей, в целом результаты лечения патологии ШМ нельзя признать удовлетворительными. Высокая частота патологических состояний ШМ, склонность к длительному, рецидивирующему течению, возможность злокачественной трансформации требуют постоянного поиска новых эффективных и безопасных методов воздействия на патологический очаг.

Перспективным методом последних лет принято считать радиоволновую хирургию [5].

В лечении рака ШМ рассматривается также принцип сочетанного применения нескольких методов и методик лечения пациента для радикального удаления патологически измененных тканей ШМ и стимуляции процессов эпителизации.

**Цель исследования:** разработать лечебно-диагностический алгоритм ведения пациенток с осложненной формой эктопии ШМ для повышения эффективности лечения и профилактики рецидивирования заболеваний ШМ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для установления диагноза заболевания ШМ и сопутствующей патологии, выбора режима и объема лечения, с целью оценки эффективности терапевтических мероприятий использовали общеклинический, бактериоскопический, бактериологический, цитологический, кольпоскопический, гистологический методы исследования, ПЦР-диагностику, исследование гормонального статуса пациентки.

Критерием включения в исследование было наличие у пациентки осложненной формы эктопии ШМ, обусловленной или сочетающейся с нарушениями эпителиально-стромальных взаимоотношений, с воспалительными заболеваниями нижнего отдела генитального тракта и/или с другими фоновыми и предраковыми процессами ШМ.

Обследовано и пролечено 204 пациентки репродуктивного возраста (средний возраст  $30,5 \pm 2,1$  года) с осложненной эктопией ШМ, впервые диагностированной у 118 и рецидивирующей у 86 женщин.

Деструкцию патологического очага на ШМ проводили радиохирургическим прибором «Surgitron TM», в комплекте с принадлежностями (США, фирма «Ellman International, Inc.», № 2003/392).

Оценка эффективности лечения состояний, осложняющих и влияющих на течение эктопии ШМ (генитальная инфекция, инфекционно-воспалительные процессы, сопутствующая фоновая патология, в том числе деформация наружного зева, гипертрофия ШМ) проведена в серии предварительных/промежуточных исследований. В ходе обследования уточняли также особенности репаративного процесса после радиохирургического воздействия и возможность его коррекции.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На начальных этапах работы отмечена высокая частота рецидивов патологических состояний шеечного эпителия, которая составила 34,8% от общего количества обследованных больных с патологией ШМ.

Причины рецидивирования анализировали по результатам обследования 86 пациенток с рецидивирующей эктопией (РЭ) ШМ. Наличие эктопии как рецидива заболевания расценивали на основании упоминания в анамнезе факта лечения ШМ с использованием обязательно деструктивных методов терапии. Группу сравнения составили 34 женщины, ранее эффективно лечившихся по поводу патологии ШМ. Важно иметь в виду, что это были именно женщины, ранее эффективно пролеченные по поводу различной патологии ШМ.

Даже неоднократные попытки лечения обследованных пациенток с рецидивирующей патологией ШМ – два (13%) и бо-

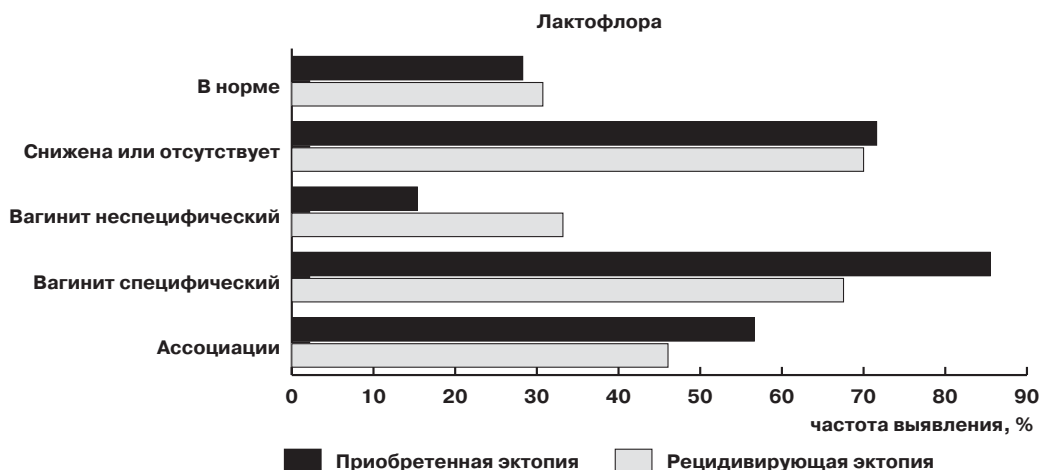


Рис. 1. Состояние флоры, сопутствующей осложненным эктопиям ШМ

лее раз (20,4%) – оказывались неудачными. Этот факт и определил целесообразность анализа причин неэффективности проводимых терапевтических мероприятий.

Тщательное изучение анамнестических данных, комплексное обследование женщин в рамках настоящего исследования позволили утверждать, что рецидивы заболевания зависят от метода лечения, но в большей степени определяется рядом других факторов. Анализ проводили поэтапно. На первом этапе подробно изучали факторы риска (ФР) рецидивирования патологического процесса на ШМ после проведенного ранее лечения. Такой анализ позволил оценить вероятность риска рецидивирования болезни ШМ после проводимой деструктивной терапии. В итоге проведенного анализа установлено, что неэффективность лечебных мероприятий была связана с локальностью терапии, ее направленностью только на деструкцию патологического очага в ШМ без учета фона, на котором возникла патология.

Применявшиеся варианты лечения осложненной формы эктопии ШМ:

1. Деструкция патологического очага на ШМ (проводили методом радиоволнового воздействия).

В ходе исследования установлено, что характер заживления раневого дефекта после радиоволновой деструкции может зависеть от:

- вида используемого режима;
- мощности радиоволнового воздействия;
- формы электрода;
- характера патологического процесса;
- глубины и объема оперативного вмешательства;
- наличия отягощенного анамнеза (пожилой возраст, сахарный диабет, артериальная гипертензия, патология свертывающей системы крови и т.п.);

Нельзя исключать индивидуальный характер формирующегося репаративного процесса у пациентки (возраст и соответственно гормональный фон и состояние местного ангиогенеза, степень микробной обсемененности, длительность заболевания и выраженность воспалительных изменений в строме). Выявленные при обследовании, в частности, нарушения микробиоценоза влагалища, высокая обсемененность и колонизация вагинального биотопа экзогенной и эндогенной микрофлорой (рис. 1), большое число пациенток с хроническими болезнями половых органов свидетельствовали о высоком риске развития инфекционно-воспалительных осложнений и являлись основанием для проведения адекватной предоперационной подготовки, а также выбора соответствующих методов профилактики и лечения осложнений в ранний послеоперационный период.

2. Предоперационная подготовка включала две методики.

2.1. Методика комплексной терапии генитальных инфекций, сопутствующих и осложняющих течение эктопии ШМ, идентичная и обязательная для обоих половых партнеров, включающая применение антибактериальных препаратов (по результатам чувствительности к ним выделенных штаммов), иммуномодулирующих средств, на фоне обязательной коррекции состояния кишечного и влагалищного биоценозов. Такой подход позволил повысить клиническую и бактериологическую эффективность лечения вагинитов специфической этиологии, предупредить рецидив заболевания, о чем свидетельствовали результаты динамических исследований.

2.2. Проведение местного лечения мы считали одной из важных составляющих в комплексе лечебных мероприятий, поскольку «страдания» женщине доставляют именно местные проявления, не всегда купирующиеся приемом пероральных средств. Для сравнения эффективности предлагаемых методов санации влагалища в рамках предоперационной подготовки перед деструктивным лечением патологического очага на ШМ мы в 1-й группе больных (у 30 пациенток с осложненной приобретенной эктопией) использовали только влагалищные капсулы Полижинакс, которые пациентки вводили на ночь в течение 6–10 дней. Данный комплексный препарат при температуре тела полностью растворяется и равномерно распределяется по всей слизистой оболочке влагалища в течение 10 мин. Препарат Полижинакс содержит неомицин, полимиксин, нистатин, обладает широким спектром действия в отношении большинства микроорганизмов и оказывает бактерицидное действие на грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, а также фунгицидное действие на грибы рода *Candida*.

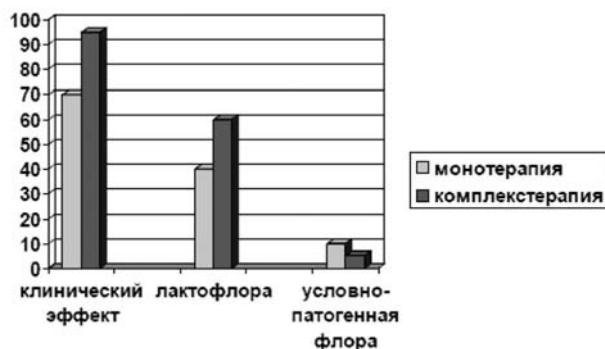


Рис. 2.



Многие проведенные исследования выявили высокую эффективность данного препарата при лечении кольпитов, сопровождающихся сохранением естественной лактофлоры влагалища, что является исключительно важным свойством в свете профилактики бактериального вагиноза. Содержащийся в данном комплексном препарате гель диметикон блокирует абсорбцию слизистой оболочки, исключая системный эффект антибиотиков, а также оказывает успокаивающее, противозудное действие. Масло сои, благодаря содержащимся в нем жирорастворимым витаминам, лецитину, аминокислотам и фосфолипидам, способствует репарационному эффекту и восстановлению слизистой оболочки влагалища.

### Результаты лечения

1-я группа больных (n=60). Клиническое улучшение отмечалось уже на 2–3-и сутки проводимой санации у 71% пролеченных, что проявлялось уменьшением зуда и выделений из влагалища. Остальные 29% больных отметили эффект от лечения на 4–5-й день от начала санации (рис. 2).

Бактериологический контроль vaginalной микрофлоры выявил определенные позитивные изменения микробиологического статуса сразу после лечения препаратом Полижинакс. После санации влагалища этиологического агента не обнаружено у 71,1% пациенток, а в 4,3% наблюдений возбудитель высеивался в низких концентрациях без клинических проявлений (см. рис. 2).

2-я группа больных (n=61). Подготовку этой группы пациенток к радиоволновой терапии, помимо назначения капсул препарата Полижинакс, вводимых интравагинально, дополнили последующим введением свечей Генферон, содержащих интерферон в дозе 500 000 ЕД в течение 10 дней интравагинально, на ночь. На фоне/после проведенных санации, коррекции местного иммунитета и биоценоза влагалища субъективно улучшение отмечено всеми пациентками, пролеченными данным способом (p<0,05).

С положительными результатами коррелировали итоги объективных методов исследования. Отмечено уменьшение симптомов цервицита и вагинита, что подтвердилось кольпоскопически. В микробном статусе влагалища положительный эффект заключался в отсутствии условно-патогенной флоры у 91% пролеченных пациенток. Лактофлора в нормальной концентрации сразу после окончания лечения выявлена у 40% пациенток, получивших для санации влагалища Полижинакс и у 60% пациенток, получивших Полижинакс, а затем – Генферон (p<0,05). Полученные данные о микрофлоре подтверждают необходимость бактериологического контроля проводимых лечебных мероприятий.

Наблюдение за динамикой микробного статуса влагалищного содержимого через месяц после радиоволнового воздействия выявило устойчивость и стабильность достигнутого эубиотического состояния среды. Сохранялась ведущая роль и

### Результаты лечения

Показатели	Группа 1, n=30	Группа 2, n=31
Отторжение струпа (сут)	8,9±0,2	8,1±0,3
Частичная эпителизация (сут)	19,2±0,2	18,1±0,3
Полная эпителизация (сут)	28,2±0,4	26,6±0,6
Эффективное лечение (%)	76,7	83,3*
Частичный эффект (%)	13,3	10,0
Атипичский вариант эпителизации (%)	10,0	6,7*
Рецидивирование заболевания (%)	13,2	6,9*

\* Достоверные различия между группами (p<0,05).

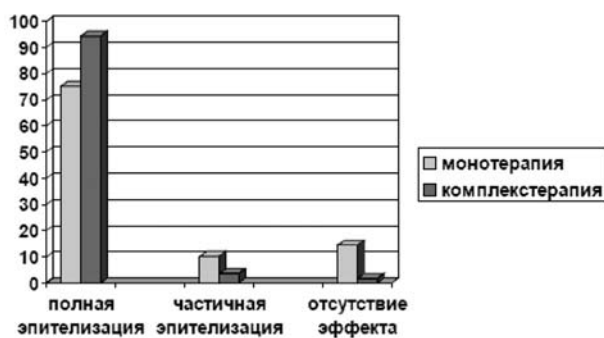


Рис. 3. Эффективность радиоволнового лечения осложненной эктопии ШМ после монотерапии антибактериальным препаратом или комплексной терапии (Полижинакс–Генферон)

значительное численное преимущество лактобактерий, которые выделялись в концентрациях 10<sup>6</sup>–10<sup>8</sup> КОЕ/мл. Частота выделения и количественный уровень условно-патогенной флоры практически не отличались от результатов, полученных сразу после лечения, и были существенно ниже по сравнению с исходными.

Процесс восстановления эпителиального покрова экзоцервикса после деструкции патологического очага в ШМ проходил в обеих группах практически одинаково. Разница заключалась в сроках заживления послеоперационного дефекта (таблица).

В то же время, известно, что с увеличением сроков заживления повышается возможность инфицирования послеоперационной раны, увеличивается потенциальный риск избыточной пролиферации клеток эпителия в ущерб их дифференцировке [4].

Кольпоскопическое обследование в динамике больных после радиоволнового воздействия позволило отметить полное отторжение струпа и некротических масс к 8,9±0,2 сут в 1-й группе пролеченных и к 8,1±0,3 сут – во 2-й группе (p<0,05).

Выявлены вариации в сроках частичной эпителизации – от 19,2±0,2 сут в 1-й группе и до 18,1±0,3 сут во 2-й группе (p<0,05), а также полного восстановления дефекта многослойного плоского эпителия (28,2±0,4 сут против 26,6±0,6 сут соответственно; p<0,05).

Таким образом, отмечено ускорение процессов эпителизации у пациенток, которым до операции проводили санацию влагалища с целью элиминации патогенных микроорганизмов, а также коррекция местного иммунитета интерферон-содержащим препаратом.

Проведенная предоперационная подготовка позволила добиться эффективного лечения патологии ШМ у 86,7% больных 1-й группы и у 93,3% – после применения радиоволновой деструкции патологического очага. Частичный эффект отмечен у 10,0% пациенток в 1-й группе и у 5,0% женщин во 2-й группе. Рецидив заболевания в разные сроки имел место соответственно у 3,3% и 1,7% женщин (рис. 3).

### ВЫВОДЫ

Полученные данные позволили предположить, что эффективность лечения осложненных форм эктопии шейки матки зависит от качества проведенной этиотропной терапии, т.е. элиминации инфекционного агента, и полноценности коррекции микрофлоры влагалищного биотопа, в том числе, посредством активации местного иммунитета.

Таким образом, в результате проведенной комплексной предоперационной подготовки удалось добиться выраженной и, главное, стойкой коррекции дисбиотических нарушений вагинального микробиоценоза.

В итоге, после проведенного лечения произошли изменения качественного и количественного состава микрофлоры влагалища: уменьшилось обсеменение условно-патогенной флорой и увеличилось количество лактобактерий. В большинстве случаев это позволило повысить эффективность терапевтических мероприятий, уменьшить площадь патологических изменений, благоприятно повлиять на исход радиоволновой

деструкции патологического очага на шейке матки, сократить сроки эпителизации и число рецидивов заболеваний шейки матки. Проведение этиотропной предоперационной подготовки, направленной на элиминацию патогенного возбудителя и на активацию местного иммунитета способствует повышению эффективности лечения осложненных форм эктопии шейки матки с 86,7% до 93,3%.

### Ведення пацієнток з ускладненою формою ектопії шийки матки Л.А. Озолія

Ектопія шийки матки є чинником ризику трансформації в передраковий стан і малігнізації.

**Мета.** Розроблення лікувально-діагностичного алгоритму ведення пацієнток з ускладненою формою ектопії шийки матки.

**Матеріали та методи.** Обстежено і проліковано 204 жінки репродуктивного віку (середній вік 30,5±2,1 року) з ускладненою ектопією шийки матки. Використані загальноклінічний, бактеріологічний, бактеріологічний, цитологічний, кольпоскопічний, гістологічний методи дослідження, ПЦР-діагностика, проаналізований гормональний статус пацієнток. Саніацію піхви проводили Поліжинаксом (1-а група – 60 чоловік), Поліжинаксом з Генфероном (2-а група – 61 людина). Для деструкції патологічного осередку на шийці матці використовували радіохірургічний прилад «Surgitron TM».

**Результати і обговорення.** Після комплексного лікування, що включало саніацію піхви, корекцію місцевого імунітету і радіохвильову терапію, повна епітелізація шийки матки відзначена у 86,7% пацієнток 1-ї групи і 93,3% – 2-ї групи, часткова епітелізація – в 10,0% і 5,0% пацієнток відповідно (p<0,05).

Рецидив ектопії шийки матки через 2 міс після проведеної терапії виявлений в 3,3% і 1,7% спостережень відповідно.

**Висновки.** Отримані дані свідчать про важливість передопераційної саніації піхви і корекції місцевого імунітету.

**Ключові слова:** ектопія шийки матки, радіохвильове лікування, Поліжинакс, Генферон.

### The management of female patients with complicated form of ectopia of cervix L.A. Ozolinya

The ectopia of cervix is a risk factor of transformation into precancerous condition and malignization.

The objective. To develop curative diagnostic algorithm of management of female patients with complicated form of ectopia of cervix.

Materials and methods. The sampling for examination and treatment consisted of 204 women of reproductive age (average age is 30,5±2,1 years) and with complicated form of ectopia of cervix. The examination applied general clinical, bacteriological, cytological, colposcopic, histological techniques and polymerase chain reaction diagnostic. The hormonal status of female patient was analyzed. The sanitation of vagina was carried out using Polygynax (group I – 60 patients) and Polygynax with Genferone (group II – 61 patients). The radio-surgery device "Surgitron TM" was applied to destruct pathological focus on cervix.

Results and discussion. The complex treatment included sanitation of vagina, correction of local immunity and radio-wave therapy was applied. The analysis established full epithelization of cervix in 86,7% of female patients of group I and in 93,3% of female patients of group II. The partial epithelization was detected in 10% and 1,7% of female patients of corresponding groups (p<0,05). The relapse of ectopia of cervix two months later after applied therapy was detected in 3,3% and 1,7% of observations correspondingly.

Conclusion. The data of study testify the importance of preoperative sanitation of vagina and correction of local immunity.

**Key words:** ectopia; cervix, radio-wave therapy, Polygynax, Genferone.

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. Клинические лекции под ред. проф. В.Н. Прилепской. 3-е изд. – М.: МЕДпресс, 2003. – 432 с.
2. Русакевич П.С. Заболевания шейки матки: симптоматика, лечение и профилактика: справ. пособие. – Минск: Вышш. шк., 2000. – 368 с.
3. Кононов А.В., Ваганова И.Г. Очерки клинической патологии шейки матки. – Омск, 2000. – 224 с.
4. Кулавский В.А., Насырова С.Ф. Псевдозерозия шейки матки у нерожавших женщин (клиника, диагностика, лечение). – Уфа, 2000. – 153 с.
5. Подзолкова Н.М. и соавт. Радиоволновой хирургический метод лечения в гинекологической практике: учебное пособие. РМАПО. – М., 2003. – 23 с.
6. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы. Клинические лекции под ред. проф. В.Н. Прилепской. 3-е изд. – М.: МЕДпресс, 2003. – 432 с.

7. Русакевич П.С. Заболевания шейки матки: симптоматика, лечение и профилактика: справ. пособие. – Минск: Вышш. шк., 2000. – 368 с.
8. Кононов А.В., Ваганова И.Г. Очерки клинической патологии шейки матки. – Омск, 2000. – 224 с.
9. Кулавский В.А., Насырова С.Ф. Псевдозерозия шейки матки у нерожавших женщин (клиника, диагностика, лечение). – Уфа, 2000. – 153 с.
10. Подзолкова Н.М. и соавт. Радиоволновой хирургический метод лечения в гинекологической практике: учебное пособие. – РМАПО. – М., 2003. – 23 с.

## ПОЛІЖИНАКС

**Склад:** 1 капсула вагінальна містить неоміцину сульфат 35 000 МО, поліміксину В сульфат 35 000 МО, ністатин 100 000 МО. **Фармакотерапевтична група.** Протимікробні та антисептичні засоби для застосування у гінекології. Антибіотики. Ністатин, комбінації. Код АТХ G01A A51.

**Показання.** Лікування вагініту, спричиненого чутливими до препарату мікроорганізмами, у тому числі:

- бактеріальний вагініт, спричинений банальною піогенною мікрофлорою;
- рецидивуючий неспецифічний вагініт;
- вагініт, спричинений грибами роду *Candida* (*Candida albicans* і *Candida non-albicans*);
- вагініт, спричинений змішаною інфекцією.

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

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

**Застосування у період вагітності або годування груддю.** У клінічних дослідженнях Поліжинаксу на даний час не було відзначено та не повідомлялося про випадки виникнення вад розвитку або фетотоксичності. Спостережень за вагітністю, що зазнала впливу цього лікарського засобу, недостатньо, щоб виключити будь-який ризик. Тому застосування препарату у період вагітності можливе лише за призначенням лікаря у тих випадках, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

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

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

**Категорія відпуску.** За рецептом.

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

УДК: 618.2/7

# Офісна гістероскопія – питання профілактики запальних ускладнень

**М.Й. Малачинська**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

У статті представлено аналіз ефективності застосування вагінальних антибактеріальних засобів для профілактики ускладнень після офісної гістероскопії. Установлено, що за відсутності скарг анаеробний дисбіоз піхви діагностують у 43,5% пацієнок, змішаний дисбіоз з переважанням кандидозного ураження – у 30,4%, тоді як нормоценоз піхви має місце тільки у 26,1%. З огляду на поширеність латентного перебігу дисбіозів піхви, в алгоритмі обстеження перед проведенням амбулаторної гістероскопії необхідно вивчення стану біотопу піхви для проведення адресної передопераційної деконтамінації слизових оболонок, що дозволяє профілакувати як загострення хронічних запальних захворювань статевих органів, так і розвиток запальних післяопераційних ускладнень.

**Ключові слова:** офісна гістероскопія, дисбіоз піхви, передопераційна підготовка.

Структурні перебудови системи охорони здоров'я в Україні передбачають оптимізацію мережі лікувально-профілактичних закладів з акцентом на розвиток первинної ланки медичної допомоги, пошук шляхів зменшення витрат на медичну допомогу, можливості наближення до пацієнтів вторинної спеціалізованої, зокрема гінекологічної допомоги, при збереженні якості та ефективності діагностично-лікувального процесу [1].

Офісна, або амбулаторна, гістероскопія передбачає можливість проведення як діагностичного, так і хірургічного втручання в амбулаторних умовах. Амбулаторна гістероскопія є одним з кращих прикладів, які демонструють сучасні тенденції в розвитку вторинної спеціалізованої медичної допомоги [1, 6].

У той самий час амбулаторна хірургічна гістероскопія має певні обмеження. Пацієнтки з епізодами запальних захворювань органів малого таза, соматичними захворюваннями вимагають додаткових консультацій профільних фахівців для вирішення питання безпеки внутрішньоматкового втручання в амбулаторних умовах. Класичне застосування амбулаторної хірургічної гістероскопії включає видалення поліпів і міом розмірами менше 1 см, абляцію ендометрія, розсічення синехій, доповнює оцінку внутрішньоматкових аномалій розвитку, уточнення етіології тазового болю, аденоміозу, стану рубця на матці після кесарева розтину тощо [2, 5, 7].

Запальні ускладнення, за даними різних авторів, зустрічаються в 0,6–2,5% випадків проведення гістероскопії, що потребує вдосконалення наявних методів їхньої профілактики [4, 5]. У сучасних умовах спостерігається поширення порушень стану мікробіоценозу статевих органів за відсутності виражених клінічних проявів, що вимагає уваги до оцінки ризику інфекційно-запальних ускладнень у жінок з дисбіозом піхви та їхньої профілактики. Частота виявлення вагінального дисбактеріозу коливається від 24% у практично здорових жінок до 61% у пацієнок з різноманітною гінекологічною патологією при паралельному зростанні частоти хронічного ендометриту, який є однією з причин порушень репродуктивної функції жінок [4].

Виходячи із наведеного вище, значний практичний і теоретичний інтерес представляє пошук шляхів профілактики інфекційно-запальних ускладнень після амбулаторної гістероскопії за наявності дисбіотичних процесів статевих органів.

Найважливіша функція нормальної мікрофлори полягає в забезпеченні спільно з місцевими та загальними імунними факторами колонізаційної резистентності, що забезпечує оптимальне співвідношення мікробних асоціантів, які визначають нормальну мікрофлору кожного біотопу [3].

Статеві шляхи здорових жінок колонізовані різноманітною мікрофлорою: аеробами (лактобактерії – 45–88%; стрептококи – 53–68%; ентерококи – 27–32%; стафілококи – 34–92%) і поліморфними анаеробами (бактероїди – 57–78%; пептококи і пептострептококи – 33–77%; клостриді – 5%), при цьому відношення аеробів до анаеробів складає 1:10 [3, 4]. Лактобактерії є домінуючою флорою піхви жінки і показником мікробного благополуччя останнього. Кисла реакція вмісту піхви (рН 3,8–4,2) затримує проникнення і розмноження патогенної мікрофлори, однак при нейтральній кислотності вагінальних виділень (рН $\geq$ 7) відбувається елімінація лактобактерій, що призводить як до колонізації піхви екзогенними мікроорганізмами, так і до росту кількості умовно-патогенної мікрофлори і підвищення ризику не тільки запальної патології нижнього відділу генітального тракту, але й висхідного інфікування статевих органів, особливо при проведенні внутрішньоматкових втручань [2].

Нормобіотичний стан генітального тракту забезпечується, крім колонізаційної резистентності, гормонально-трофічними циклічними змінами слизової оболонки піхви, продукцією речовин, яким притаманні антимікробні властивості (лізоцим, бактеріоцини тощо), місцевих факторів імунного захисту (активатори фагоцитарної і ферментативної активності), при цьому порушення будь-якої ланки захисту реалізується дисбіотичними або запальними процесами.

Основні принципи, що визначають вибір препарату для доопераційної профілактики запальних ускладнень при проведенні діагностичних і лікувальних інвазивних внутрішньоматкових маніпуляцій, мають враховувати мультимікробність дисбіозу піхви; поширеність полірезистентності мікроорганізмів до низки антибактеріальних препаратів, можливість використання засобу, за необхідності, у післяопераційний період при бажаній мінімізації системної дії.

**Мета дослідження:** оцінювання ефективності профілактики запальних ускладнень та розвитку кандидозу при проведенні діагностично-операційної гістероскопії в амбулаторних умовах.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На першому етапі запланованого дослідження проведено ретроспективне оцінювання віддалених наслідків (ускладнень) гістероскопії, проведених у 54 жінок в різних лікувальних закладах.

Ретроспективний аналіз свідчить, що після гістероскопії симптоматика, характерна для запальних ускладнень, спостерігалась у 7,4% жінок (тривалий субфебрилітет, поєднання больового синдрому з субфебрилітетом, ендометрит, сальпіngo-офорит), при цьому прояви запалення відзначені пацієнтками у перші дні (2–3-я доба) після проведення діагностично-лікувальної процедури. Усі пацієнтки відзначали, що доопераційне обстеження включало лише визначення ступеня чистоти піхви, а передопераційну санацію статевих органів не проводили.



У ході проведення проспективного дослідження під спостереженням перебувало 46 пацієнток віком від 24 до 42 років, показаннями для виконання гістероскопії у яких були порушення менструального циклу в репродуктивному віці (15–32,6%), аномалії розвитку матки (7–15,2%), безпліддя (16–34,8%), звичне невиношування (8–17,4%). За поширеністю соматичної патології, тривалістю захворювання групи пацієнток вірогідно не відрізнялись.

Усім хворим проводили загальний і гінекологічний огляд, загальноклінічне лабораторне обстеження згідно з чинними наказами МОЗ України, просту і розширену кольпоскопію, мікроскопію та рН-метрію вагінальних виділень, діагностику бактеріального вагінозу за системою Amsel, дослідження стану біоценозу піхви за системою Фемофлор-16, онкоцитологічне дослідження, визначення рівня глюкози крові. Ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого таза проводили методом трансабдомінальної та трансвагінальної ехографії в режимі реального часу за стандартною методикою ультразвуковою діагностичною системою HDI 5000 Sono CT (Philips Ultrasound, США).

Дослідження біоценозу піхви здійснювали методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з детекцією результатів у режимі реального часу (Фемофлор-16) на етапі обстеження та після проведення передопераційної підготовки. Матеріал для дослідження забирали із задньобічних склепінь піхви одноразовим стерильним інструментом «Cytobrush», який поміщали у пробірку «Еппендорф» з транспортним середовищем і зберігали до доставки у лабораторію не більше 4 год у холодильній камері за температури +4 °С. Фемофлор 16 – дослідження біоценозу піхви у жінок методом PCR Real time (ПЛР в режимі реального часу), метод дозволяє кількісно визначити склад мікрофлори піхви: факультативно-анаеробні мікроорганізми – *Lactobacillus spp.*, *Enterobacterium spp.*, *Streptococcus spp.*, *Staphylococcus spp.*; облігатно-анаеробні мікроорганізми – *Gardnerella vaginalis* / *Prevotella bivia* / *Porphyromonas spp.*, *Eubacterium spp.*, *Sneathia spp.* / *Leptotrichia spp.* / *Fusobacterium spp.*, *Megasphaera spp.* / *Veilonella spp.* / *Dialister spp.*, *Lachnobacterium spp.* / *Clostridium spp.*, *Mobiluncus spp.* / *Corynebacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Atopobium vaginae*; мікоплазми – *Mycoplasma hominis* / *Mycoplasma genitalium*, *Ureaplasma spp.*; гриби – *Candida spp.* Загальна бактеріальна маса у здорових жінок репродуктивного періоду складає від  $10^6$  до  $10^8$ . Основним представником нормобіоти генітального тракту здорових жінок є представники *Lactobacillus*, частка яких у відсотковому вираженні відповідає 76–100%. Нормобіоценоз піхви трактували відповідно до інструкцій фірми виробника: загальна бактеріальна маса –  $10^6$ – $10^8$ ; *Lactobacillus spp.* –  $10^6$ – $10^8$ , аеробні й анаеробні умовно-патогенні мікроорганізми в абсолютній кількості менше  $10^4$  (0,1–1%), *M.hominis*, *U.urealyticum*, *U.parvum*, гриби роду *Candida* відсутні або їх менше  $10^4$ . При перевищенні наведених показників стан біотопу піхви розцінювали як аеробний, анаеробний або змішаний (в поєднанні з дріжджовими грибами роду *Candida*) дисбіоз залежно від переважаючих типів мікроорганізмів.

Виразений анаеробний дисбіоз (з підтвердженням бактеріального вагінозу за системою Amsel) був діагностований у 20 (43,5%) пацієнток, які склали основну групу.

Пацієнтки зі змішаним дисбіозом з переважанням кандидозного ураження (14–30,4%) склали групу порівняння, 12 (26,1%) хворих з нормоценозом піхви ввійшли в контрольну групу.

В основній групі пацієнтки у якості передопераційної підготовки отримували терапію вагінальними свічками з повідон-йодом 2 рази на добу протягом 7 днів із застосуванням вагінальних свічок з повідон-йодом по 1 свічці протягом тижня в післяопераційний період.

Пацієнткам групи порівняння для деконтамінації слизових оболонок за 3 доби до проведення гістероскопії призначали од-

нократне введення на ніч вагінального супозиторію з сертаконазолом з подальшим застосуванням протягом 2 діб вагінальних свічок з повідон-йодом 2 рази на добу. Полівідон-йод, який є хімічною основою препарату, має виражену бактерицидну, спороцидну, протівірусну та протигрибкову дію, що визначає ефективність проти більшості патогенних мікроорганізмів.

У ході контакту зі слизовими оболонками йод, що знаходиться в комплексі з ПВП, вивільняється поступово і рівномірно. Йод належить до групи галогенових антисептиків, спектр дії якого включає грампозитивні і грамнегативні бактерії, гриби, віруси та найпростіші, причому антимікробна дія ґрунтується на бактерицидності, яка визначається сильними окисними властивостями йоду. В основному йод порушує структури бактеріальних трансмембранних білків і бактеріальних ферментів, які не мають мембранного захисту. У порівнянні з іншими антисептиками повідон-йод має низку значних переваг: повідон-йод ефективніше за інші антисептики пригнічує розмноження мікроорганізмів; фізико-хімічні умови у місці введення, які зумовлюються рН, білком, кров'ю, ферментами тощо, мало впливають на дію повідон-йоду; не задокументовано випадків розвитку резистентності мікроорганізмів до повідон-йоду, що визначає можливість широкого спектра застосування повідон-йоду у гінекологічній практиці.

Сертоконазол має високу фунгіцидну активність та широкий спектр дії, який включає патогенні дріжджові гриби (*Candida spp.*, у тому числі *Candida albicans*, *Candida tropicalis*), грампозитивні (*Staphylococcus spp.*, *Streptococcus spp.*, *Enterococcus faecium*, *E. faecalis*, *Corynebacterium spp.*) та грамнегативні (*Bacteroides spp.*, *Propionibacterium acnes*, *Gardnerella vaginalis*) мікроорганізми, а також найпростіші (*Trichomonas vaginalis*). Препарат чинить подвійну дію – завдяки азоловій структурі сертаконазол справляє фунгістатичну дію, азоксередковану блокадою синтезу ергостеролу, – одного з головних компонентів мембрани грибової клітини, бензотіофенова група провокує розрив плазматичної мембрани, що призводить до її загибелі (фунгіцидна дія).

Пацієнтки контрольної групи передопераційну підготовку шляхом застосування будь-яких вагінальних засобів не отримували.

Гістероскопію виконували в амбулаторних умовах з використанням гістероскопа фірми «Karl Storz» діаметром 3,5 мм під внутрішньовенним знеболюванням. Дослідження проводили в першу фазу менструального циклу на 7–9-й день. Інтраопераційне введення антибіотиків не проводили. Перед виконанням гістероскопії всім пацієнткам проводили однократне оброблення слизової оболонки піхви та шийки матки 10% розчином повідон-йоду.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведення співставлення скарг пацієнток та передопераційного обстеження засвідчило, що переважна більшість пацієнток не висловлювали скарг щодо симптоматики, характерної для запальних та дисбіотичних процесів нижніх відділів статевих органів. Так, серед пацієнток основної групи 2 (10,0%) відзначали наявність виділень з неприємним запахом, які періодично повторювались (після статевих зносин, менструації), у групі порівняння 2 (14,3%) хворих відзначили наявність сироподібних виділень, печіння та свербіж в ділянці статевих органів, з приводу чого самостійно без обстеження живили протикандидозні пероральні препарати. Таким чином, за наявності дисбіотичних процесів за даними обстеження у 34 (73,9%) жінок суб'єктивні порушення виявили лише у 4 (8,7%) пацієнток.

При початковому обстеженні в діагностично значущих кількостях у пацієнток основної групи з анаеробним дисбіозом реєструвались *Gardnerella vaginalis*, *Prevotella bivia*, *Atopobium vaginae*, *Eubacterium spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Megasphaera spp.*, *Veilonella spp.*, *Clostridium spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Corynebacterium*

*spp.*, *Peptostreptococcus spp.* в абсолютній кількості більше  $10^6$  за відсутності *Lactobacillus spp.* або наявності їх у кількості менше ніж 20% від загальної кількості бактеріальної маси.

У групі порівняння змішаний дисбаланс характеризувався поєднанням аеробної, анаеробної флори у діагностично значущих титрах  $10^6$  і  $10^5$  відповідно і грибів роду *Candida* у діагностично значущому титрі  $10^5$  за наявності *Lactobacillus spp.* у кількості менше ніж 20% від загальної кількості бактеріальної маси.

Обстеження після проведеної деконтамінації перед проведенням гістероскопії показало виражені зміни у мікробному пейзажі виділень з піхви. Так, в основній групі загальний рівень колонізації патогенною та умовно-патогенною анаеробною флорою знизився з абсолютної кількості більше  $10^6$  до  $10^3$  за наявності *Lactobacillus spp.* у кількості більше ніж 20% від загальної кількості бактеріальної маси. У групі порівняння в жодному випадку не були виявлені дріжджові гриби, співвідношення аеробних та анаеробних мікроорганізмів склало 1:8 за наявності *Lactobacillus spp.* у кількості більше ніж 20% від загальної кількості бактеріальної маси.

Водночас у переважній кількості спостережень не відзначено збільшення кількості *Lactobacillus spp.* до рівня нормоценозу, що передбачало після проведення гістероскопії включення у комплекс лікувальних заходів курсового перорального застосування пробіотиків з доведеною ефективністю як другого етапу відновлення нормального біоценозу піхви.

Під час оцінювання вираженості побічних ефектів та непереносимості застосованих препаратів було встановлено, що у 95,6% пацієнток побічні реакції на введення супозиторіїв відсутні. У 1 (2,2%) хворой відзначали слабовиражену індивідуальну реакцію на введення повідон-йоду у вигляді свербежу зовнішніх статевих органів після другого дня лікування, у 1 (2,2%) хворой відзначена аналогічна реакція на введення супо-

зиторію з сертоконазолом, що, однак, не вимагало призначення симптоматичної терапії або відміни препаратів.

Результати клінічного спостереження за пацієнтками протягом 4 тиж свідчать, що в основній групі та групі порівняння запальні ускладнення не розвинулися, окрім того, у пацієнток групи порівняння не було проявів кандидозного вульвовагініту. Привертав увагу той факт, що в одному випадку у групі порівняння (пацієнтки з нормоценозом) мав місце субфебрилітет, клінічні ознаки ендометриту, що вимагало проведення курсу антибактеріальної та симптоматичної терапії.

Таким чином, перед проведенням гістероскопії за відсутності скарг у пацієнток анаеробний дисбіоз піхви виявлено 43,5%, змішаний дисбіоз з переважанням кандидозного ураження – у 30,4%, тоді як нормоценоз піхви мав місце тільки у 26,1% хворих.

Ураховуючи наявність у значної частини хворих латентного перебігу бактеріального вагінозу та дисбіозу піхви, в алгоритмі обстеження перед проведенням амбулаторної гістероскопії показано проведення обстеження за системою Фемофлор-16 для кількісного виявлення дисбіотичних процесів та проведення адресної передопераційної деконтамінації слизових оболонок.

Проведення планової профілактичної деконтамінації слизової оболонки піхви до проведення гістероскопії дозволяє профілактикувати як загострення хронічних запальних захворювань статевих органів, так і розвиток запальних післяопераційних ускладнень.

Таким чином, офісна гістероскопія на сьогодні є ефективною та безпечною технологією, яка багато в чому замінює необхідність госпіталізації, що значно здешевлює надання спеціалізованої гінекологічної допомоги, із забезпеченням водночас високої її якості, органічно доповнює діагностику внутрішньоматкової патології.

### Офисная гистероскопия – вопрос профилактики воспалительных осложнений М.И. Малачинская

В статье представлен анализ эффективности применения вагинальных антибактериальных средств для профилактики осложнений после офисной гистероскопии. Установлено, что при отсутствии жалоб анаэробный дисбиоз влагалища диагностируют у 43,5% пациенток, смешанный дисбиоз с преобладанием кандидозного поражения – у 30,4%, тогда как нормоценоз влагалища имеет место только у 26,1%. Учитывая распространенность латентного течения дисбиозов влагалища, в алгоритме обследования перед проведением амбулаторной гистероскопии необходимо изучение состояния биотопа влагалища для проведения адресной предоперационной деконтаминации слизистых оболочек, которая позволяет профилактировать как обострение хронических воспалительных заболеваний половых органов, так и развитие воспалительных послеоперационных осложнений.

**Ключевые слова:** офисная гистероскопия, дисбиоз влагалища, предоперационная подготовка.

### Office hysteroscopy – the prevention inflammatory complications M.Y. Malachynska

The article presents analysis of the effectiveness of vaginal antibacterial agents for the prevention of complications after office hysteroscopy. It is shown that in the absence of complaints anaerobic dysbiosis vagina diagnosed in 43.5% of patients, with a predominance of mixed dysbiosis Candida defeat – at 30.4%, while normocenosis vagina holds only 26.1%. Given the prevalence of latent flow dysbiosis vagina, in the algorithm of examination before outpatient hysteroscopy study shows the state of the biotope of the vagina to hold the address of preoperative decontamination mucous membranes, which allows for the prevention of exacerbations of chronic inflammatory diseases of the genital organs and inflammatory postoperative complications.

**Key words:** office hysteroscopy, vaginal dysbiosis, preoperative preparation.

### Сведения об авторе

Малачинская Мария Иосифовна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел.: (0322) 75-76-32

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Ключаров И.В. Амбулаторная гистероскопия как пример безопасной и эффективной стационарзамещающей технологии / И.В. Ключаров, А.А. Хасанов, Е.В. Савельев // Акушерство и гинекология. – 2013. – № 2. – С. 115–119.
2. Луговая А.В. К вопросу о гистероскопии в условиях бактериального вагиноза / Луговая А.В., Саркисов С.Э. // Эндоскопическая хирургия. – 2010. – Т. 16, № 1. – С. 43–47.
3. Применение теста ФЕМОФЛОР для оценки микробиоценоза влагалища / Савичева А.М., Мартикайнен З.М., Шипицына Е.В. [и др.] // Журн. акуш. и жен. бол. – 2009. – № 3. – С. 44–50.
4. Сидорова И.С. Результаты сравнительного исследования эффективности применения препаратов местного

- действия в терапии неспецифических воспалительных заболеваний влагалища / И.С. Сидорова, Е.И. Боровкова // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2007. – № 3. – С. 63–66.
5. Campo V. Hysteroscopy requirements and complications / Campo V., Campo S. // Minerva Ginecol. – 2007. – № 59. – P. 451–457.
6. Office hysteroscopy: current trends and

- potential applications: a critical review / Siristatidis C., Chrelas C., Salamalekis G. [et al.] // Arch Gynecol Obstet. – 2010. – 282 (4). – P. 383–388.
7. Prospective multicenter randomized controlled trial to evaluate factors influencing the success rate of office hysteroscopy / Campo R., Molinas C.R., Rombauts L. [et al.] // Hum reprod. – 2005. – № 20. – P. 258–263.

Статья поступила в редакцию 16.04.2015

## Порівняльні дані щодо якості підготовки кишечника до колоноскопії (власне дослідження)

**Т.В. Дужа, В.В. Хохлова, Л.Л. Слободенюк**

Військово-медичне управління Служби безпеки України Центральний шпиталь, відділення ендоскопії

У роботі наведені порівняльні дані загальної та посегментної якості підготовки товстої кишки до колоноскопії різними методами. Для виконання дослідження кишечника на сучасному рівні автори рекомендують застосовувати препарати Мовиреп® та 4л препарати на основі макроголу.

**Ключові слова:** бостонська шкала оцінювання якості, підготовка кишечника до колоноскопії.

Колоноскопія у наш час є найбільш достовірним методом дослідження товстої кишки. Останні досягнення в галузі відеоендоскопічної апаратури дозволяють значно підвищити ефективність визначення стану кишечника для виявлення злоякісних пухлин. Однак важливою складовою якості дослідження залишається рівень очищення кишечника перед обстеженням [1].

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В ендоскопічному відділенні ВМУ СБУ за 2012–2013 роки було виконано 1056 колоноскопій, з них 910 (86%) тотальних. У зв'язку з неякісною підготовкою через порушення методики, серцево-судинну патологію та морфологічні зміни, які унеможливили адекватну підготовку кишечника, обстеження було зупинено у 90 (8,5%) хворих, з больовим синдромом або погіршенням загального стану – у 56 (5%) хворих.

Пацієнти, яким була виконана тотальна колоноскопія розподілялись за віком та статтю: чоловіки – 461 (51%), жінки – 449 (49%); віком від 30 до 50 років – 273 хворих (30%), від 51 до 70 років – 455 (50%), від 71 до 82 років – 182 (20%).

Показаннями до проведення колоноскопії були: абдомінальний больовий синдром – 182 випадки (20%), виділення крові через відхідниковий канал 182 (20%), анемія – 155 (17%), ознаки часткової кишкової непрохідності – 136 (15%), хронічний закреп – 137 (15%), скринінг – 118 (13%).

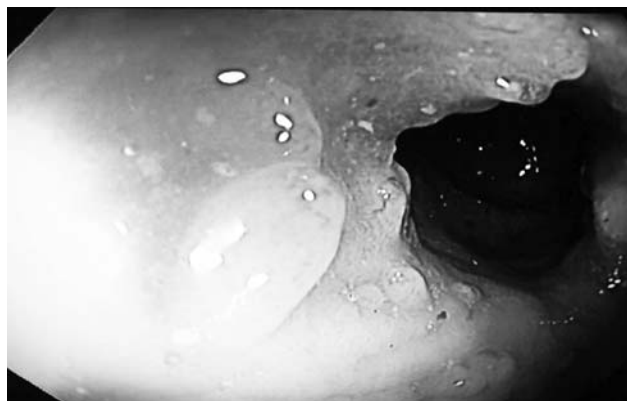
Перед дослідженням лікарі загальної практики, гастроентерологи, проктологи, хірурги та ендоскопісти надавали пацієнтам рекомендації щодо методів підготовки кишечника.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

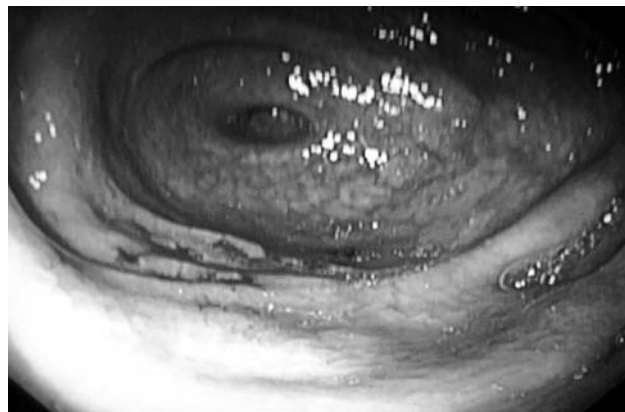
Для об'єктивізації оцінки якості підготовки кишечника до колоноскопії використовують спеціальні шкали [2]. Ми використовували Бостонську шкалу оцінювання якості підготовки кишечника до колоноскопії, яка передбачає 9-бальну оцінку, де 9 балів – це найкращий результат, який складається з суми оцінок трьох сегментів товстої кишки:

- лівий сегмент – пряма, сигмоподібна і низхідна кишки;
- середній сегмент – ободова кишка і кути;
- правий сегмент – висхідна і сліпа кишки.

Підготовку кожного сегмента оцінюють від 0 до 3 балів, де 0 балів означає, що сегмент не готовий до обстеження (тоді всі проксимальні сегменти отримують по 0 балів); 1 бал



Ендофото 1. Поліпоз товстої кишки, слизова оболонка сигмоподібної кишки. Підготовка класична – рицинова олія та клізми



Ендофото 2. Вічко апендикса. Підготовка препаратом Мовіпреп®



Ендофото 3. Вічко апендикса. Муцинома. Підготовка Фортранс



Таблиця 1

Розподіл пацієнтів за якістю підготовки кишечника до проведення колоноскопії

Бали	Кількість пацієнтів, підготовка яких проведена препаратами, n (%)					
	Фортранс	Ендофальк	Діагнол	Фліт-фосфо-сода	Мовіреп®	Рицинова олія + клізми
9	103 (33)	14 (16)	30(19)	2(29)	71 (41)	10 (6)
8	135(43)	26 (29)	59(37)	4(57)	70 (41)	25 (15)
7	44 (14)	23 (26)	35(22)	1(14)	16 (9)	30 (18)
6	25 (8)	21 (26)	30(19)	0	15 (9)	56 (33)
5	6 (2)	5 (5)	5 (3)	0	0	32 (19)
4	0	1 (1)	0	0	0	15 (9)
Загалом	313 (100)	90 (100)	160 (100)	7 (100)	172 (100)	168 (100)

Таблиця 2

Розподіл пацієнтів за якістю підготовки по сегментах

Бали	Фортранс	Ендофальк	Діагнол	Фліт-фосфо-сода	Мовіреп®	Рицинова олія + клізми
<i>Лівий сегмент</i>						
3	288 (92%)	63 (70%)	117 (73%)	7 (100%)	157 (91%)	91 (54%)
2	25 (8%)	27 (30%)	43 (27%)	0	15 (9%)	77 (46%)
Загалом	313 (100%)	90 (100%)	160 (100%)	7 (100%)	172 (100%)	168 (100%)
<i>Середній сегмент</i>						
3	244 (78%)	40 (45%)	86 (54%)	6 (86%)	139 (81%)	65 (39%)
2	69 (22%)	49 (54%)	74 (46%)	1 (14%)	33 (19%)	88 (52%)
1	0	1 (1%)	0	0	0	15 (9%)
Загалом	313 (100%)	90 (100%)	160 (100%)	7 (100%)	172 (100%)	168 (100%)
<i>Правий сегмент</i>						
3	106 (34%)	14 (15%)	40 (25%)	2 (28%)	71 (41%)	10 (6%)
2	200 (64%)	70 (78%)	115 (72%)	5 (72%)	101 (59%)	55 (33%)
1	6 (2%)	6 (7%)	3 (3%)	0	0	103 (61%)
Загалом	313 (100%)	90 (100%)	160 (100%)	7 (100%)	172 (100%)	168 (100%)

– сегмент частково доступний для огляду, слизова оболонка частково закрита каловими масами, непрозорою рідиною, піною; 2 бала – незначні залишки промивних вод, піни, що легко можуть бути аспіровані; 3 бала – суха, чиста кишка. Крайні результати з виявлення ранньої онкопатології кишечника досягаються у разі якості підготовки вище 6 балів [3].

Отримані дані відображені в табл. 1.

З табл. 1 видно, що переважна більшість пацієнтів – 313 з 910 (45 %) приймала один з популярних препаратів на основі макроголу 4л. Зважаючи на те, що для підготовки ми пропонували як вищезазначені препарати на вибір, так і класичну підготовку клізмами, ця ситуація, вірогідно пов'язана з наступними факторами: широка інформованість пацієнтів і лікарів про цей препарат та розповсюдженість його в аптечній мережі. Однак препарат Мовіреп® є більш доступним за ціною.

Аналогічні результати були отримані іншими авторами [4]. Але, зрозуміло, що сумарна кількість балів не повністю відображає якість підготовки різних сегментів товстої кишки. Окрім того, не було знайдено даних щодо аналогічного дослідження в літературі. Тому ми проаналізували дані підготовки товстої кишки по сегментах (табл. 2).

З даних табл. 2 видно, що найбільш складно досягти високої якості в підготовці правого сегмента товстої кишки. Так, абсолютно відмінна підготовка товстої кишки в цілому

та, особливо правого сегмента була більше, ніж у 1/3 пацієнтів після вживання препаратів для очистки кишечника. Найбільший відсоток ступеню очистки «якісна» продемонстрував препарат Мовіреп® (41 %).

## ВИСНОВКИ

Виробники ендоскопічного обладнання постійно вдосконалюють його розподільну можливість та інші властивості для досягнення максимального діагностичного рівня, але при незадовільній підготовці кишечника ці зусилля зводяться нанівець. Підготовка препаратами Мовіреп® та 4л препаратами на основі макроголу, за нашими даними, найбільш відповідає сучасним вимогам якості під час ендоскопічного дослідження товстої кишки. Використання класичної підготовки за допомогою клізм після вживання рицинової олії не дозволяє адекватно оцінити стан правого сегмента товстої кишки 61% пацієнтів та не може бути рекомендовано для виконання скринінгу захворювань кишечника (фото 1–3). У наступному дослідженні ми плануємо порівняти посегментну якість зображення, в тому числі дистального відділу клубової кишки, та відсоток виявлених передпухлинних та запальних захворювань при підготовці товстої кишки одно- та двокомментними методами перорального вживання різних препаратів.

**Сравнительные данные о качестве подготовки кишечника к колоноскопии (собственное исследование)**

**Т.В. Дужа, В.В. Хохлова, Л.Л. Слободенюк**

В работе приведены сравнительные данные общего и сегментного качества подготовки толстой кишки к колоноскопии различными методами. Для выполнения исследования кишечника на современном уровне авторы рекомендуют применять препараты Мовипреп® и 4L препараты на основе макрогола.

**Ключевые слова:** бостонская шкала оценивания качества, подготовка кишечника к колоноскопии.

**Comparative data about the quality of bowel preparation for colonoscopy (own research)**

**T.V. Duzha, V.V. Khokhlova, L.L. Slobodenyuk**

The article presents comparative data about total and segmental quality of colon preparation for colonoscopy in different ways. To perform research of the bowel at a modern level authors recommend usage of Moviprep® and 4L of drugs based on macrogol.

**Key words:** Boston scale evaluation of the quality, bowel preparation for colonoscopy

**Сведения об авторах**

**Дужая Татьяна Валентиновна** – Центральный госпиталь Военно-медицинского управления Службы безопасности Украины, 01021, г. Киев, ул. Липская, 11; тел.: (044) 281-50-18

**Хохлова Виталия Витальевна** – Центральный госпиталь Военно-медицинского управления Службы безопасности Украины, 01021, г. Киев, ул. Липская, 11; тел.: (044) 281-50-18

**Слободенюк Людмила Леонидовна** – Центральный госпиталь Военно-медицинского управления Службы безопасности Украины, 01021, г. Киев, ул. Липская, 11; тел.: (044) 281-50-18

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Никишаев В.И., Патий А.Р., Тумак И.Н., Коляда И.А. (2012) Эндоскопическая диагностика раннего колоректального рака// Украинський журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. – 2012. – Т. 16, № 1. – С. 35–55.

2. Ендоскопічна і морфологічна діагностика неоплазій товстої кишки. Куррик О.Г. Сайт клініки «Оберіг»

3. The Boston Bowel Preparation Scale: A valid and reliable instrument for colonoscopy-oriented research Edwin J. Lai, MD, Audrey H. Calderwood, MD, Gheorghe Doros, PhD, Oren K. Fix, MD, MSc, and Brian C. Jacobson, MD, MPH, FASGE Gastrointest Endosc. - 2009 March. – Vol. 69, № 3, Pt. 2. – P. 620–625.

4. Quality in Screening Colonoscopy// ESGE. – 2011. – 22 p.

Статья поступила в редакцию 21.01.2015

# Роль преіндукції під час проведення індукованих пологів

С.І. Жук<sup>1,2,3</sup>, Н.В. Пехньо<sup>1,2</sup>, О.В. Марущак<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

<sup>2</sup>Київський пологовий будинок № 2

<sup>3</sup>Клініка генетики та репродукції «Вікторія», м. Київ

**Індуковані пологи при доношеній вагітності за наявності відповідних показань, умов та преіндукції є ефективним та безпечним методом розродження. Застосування міфепристону (Миропрістону) в якості преіндукції є необхідним та ефективним для подальшої вдалої індукції.**

**Ключові слова:** індуковані пологи, преіндукція, міфепристон.

Однієї з актуальних проблем сучасного акушерства залишається оптимізація тактики ведення пологів. Використання операції кесарева розтину дозволило покращити перинатальні показники, але при підвищенні частоти оперативного ведення пологів вище певного рівня очікуваного зниження перинатальної патології не спостерігається, більше того, зростає частота пов'язаних з кесаревим розтином ускладнень, в тому числі важких. Таким чином, резервом покращання показників перинатальної патології є оптимізація тактики та методів ведення пологів через природні пологові шляхи [1, 2].

Разом із цим, часто в практичному акушерстві виникають клінічні ситуації, в яких більш доцільним є планове розродження, а не очікувальна тактика. Це стосується насамперед переносної вагітності, при якій доведено зниження рівня перинатальної захворюваності та смертності при застосуванні індукованих пологів. Саме тому в провідних країнах світу частота індукованих пологів зростає і становить до 20% в таких країнах, як США, Канада. Правильне застосування індукованих пологів з урахуванням показань з правильним вибором часу дозволяє покращити результати вагітності, причому, що важливо, не збільшуючи частоту оперативного розродження [7].

Слід зазначити, що поняття «індуковані» та «програмовані» пологи не є тотожними. «Програмовані» пологи – це завершення пологів після 39 тиж при зрілому плоді в довільно обраний час, зручний для вагітної та медичного закладу. «Індуковані» пологи – це комплекс втручань, спрямованих на ініціювання пологової діяльності, за наявності медичних показань, коли пролонгація вагітності може призвести до зростання материнських та плодових ризиків. На сьогодні існує значна кількість методів індукції пологів як немедикаментозних (статевий акт, механічна стимуляція сосків грудних залоз, рослинні та гомеопатичні препарати), так і медикаментозних, а саме: механічних (балонне розширення каналу шийки матки, амніотомія, інтрацервікальне введення ламінаріїв); фармакологічних (застосування окситоцину, простагландинів). Деякі з них мають більше історичне значення, ніж практичне. Застосування інших ефективне за умови достатньої зрілості шийки матки, оскільки використання медикаментозних методів індукції пологів при незрілій шийці матки часто є причиною невдалої спроби (відсутність розвитку пологової діяльності) або розвитку ускладненого перебігу пологів (патологічний преліментарний період, допологове відходження навколоплодових вод, дискоординувана пологова діяльність, гострий дистрес плода

під час пологів, розрив матки під час пологів), що призводить до збільшення частоти кесарева розтину та інструментальних пологів та, як наслідок, зростання перинатальної захворюваності. Ураховуючи викладене вище, необхідним є перегляд підходів до ведення індукованих пологів, а саме потаєпність (преіндукція та індукція) у випадках незрілої шийки матки.

Згідно з даними літератури для підготовки шийки матки (преіндукція) рекомендовано застосовувати препарати простагландинів, які є відносно ефективними та безпечними, проте ефект від їхнього застосування, не дивлячись на різні можливі способи введення (інтрацервікально, вагінально чи per os) часто може бути недостатнім (незріла шийка матки та/або відсутність пологової діяльності протягом 54 год після застосування). У деяких випадках спостерігається низка ускладнень, найбільш частими з яких є аномалії пологової діяльності та виражений больовий синдром під час пологів, розриви матки під час пологів, незадовільні показники стану серцевої діяльності плода за даними кардіотокографії (КТГ), які, в свою чергу, призводять до підвищення частоти народження дітей, що потребують інтенсивної терапії.

Натепер одним з найбільш перспективних досягнень сучасної фармакології є створення класу препаратів – селективних модуляторів рецепторів стероїдних гормонів, які набули широкого застосування в акушерстві та гінекології. Першим представником селективних модуляторів рецепторів прогестерону є міфепристон (Миропрістон), який протягом значного часу вивчають та широко використовують для переривання небажаної вагітності, лікування лейоміоми матки. За результатами масштабних та тривалих досліджень препарат підтвердив свою безпечність та високу селективність. Зі зрозумілих причин найбільш повільно просувається дослідження щодо впровадження Миропрістону (міфепристону) саме в акушерську практику, хоча є теоретичне підґрунтя та отримані вагомі результати досліджень, які свідчать про ефективність та безпечність застосування препарату для підготовки шийки матки та покращання перебігу пологів [3]. Так, міфепристон (Миропрістон) призводить до підвищення синтезу простагландинів, зокрема ПГФ<sub>2α</sub> в децидуальній тканині, не збільшуючи при цьому синтез ПГЕ<sub>2</sub> в амніоні. Крім цього, препарат відновлює сприйнятність рецепторів до окситоцину та підвищує чутливість біометрія до інтерлейкіну 1β. Відзначено також його вплив на релаксацію шийки матки, що досягається шляхом підвищення рівня цАМФ та зниження концентрації цГМФ.

Отже, дія даного препарату реалізується через різні механізми: гормональні зміни, систему простагландинів і цитокінів, що відповідає сучасним поглядам на ініціацію та розвиток пологової діяльності.

На даний час у світовій науковій спільноті існує консенсус щодо добрих перспектив застосування Миропрістону (міфепристону) для медикаментозного супроводу пологів, а необхідною передумовою для можливості рекомендації для



Оцінка зрілості шийки матки за шкалою E. Bishop в модифікації J. Burnett

Ознака	Ступінь зрілості		
	0	1	2
Розкриття шийки матки, см	Менше 1,5	1,5-3	3
Довжина шийки матки, см	1,5 і більше	1,5-0,5	0,5 і менше
Положення передлеглої частини плода (голівки)	-2 і вище	-1	0 і нижче
Консистенція шийки матки	Щільна	Помірно щільна	М'яка
Положення шийки матки до осі таза	Дозаду	Серединне	Допереду

широкого впровадження в практику є проведення клінічних досліджень, позаяк в наявній літературі не вистачає достатньої кількості таких робіт [4–6].

Саме тому ми вирішили вивчити ефективність та безпечність використання Міропристону (міфепристону) для підготовки шийки матки в якості преіндукції у порівнянні з рекомендованими на сьогодні препаратами простагландинів.

**Мета дослідження:** оцінити ефективність застосування Міропристону (міфепристону) у порівнянні з препаратами простагландину E2 для підготовки шийки матки при індукованих пологах в якості преіндукції.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проаналізовано перебіг пологів та результати вагітності у 271 жінки з одноплідною вагітністю, які були розподілені на 2 групи. В основну групу ввійшли 123 вагітні, які народили в терміні вагітності 37–41 тиж, преіндукція пологів у яких відповідала розробленому нами алгоритму проведення індукованих пологів. У групу порівняння ввійшли 148 вагітних, які народили в терміні вагітності 37–41 тиж, преіндукція пологів у яких проведена згідно зі стандартними методиками. Стандартна методика полягала у наступному: при недостатньо зрілій та незрілій шийці матки (оцінка за шкалою E.Bishop в модифікації J. Burnett менше 8 балів) проводили преіндукцію пологів, застосовуючи інтрацервікальне введення препарату простагландину E2 (Препідил-гель), який містить 0,5 мг динопростону. В основній групі (запропонована нами методика) з метою підготовки шийки матки (преіндукції) використовували блокатор прогестеронових рецепторів (Міропристону) 200 мг per os двічі з інтервалом 24 год. При неадекватній преіндукції та невдалій спробі індукції пологів (відсутність прогресу пологів та/або незадовільній динаміці пологів протягом 48 год) та при виникненні невідкладних показань переглядали тактику ведення у бік оперативного розродження. Групи жінок, що брали участь у дослідженні, були репрезентативними за віком, соматичним та акушерсько-гінекологічним анамнезом. Показаннями для проведення преіндукції та індукції пологів у обстежуваних вагітних були переносна вагітність, передчасне відходження навколоплодових вод, реуз-сенсibiлізація легкого та середнього ступеня, відсутність ефекту від лікування преєклампсії середнього ступеня, аритмії у плода, хронічний дистрес плода. Протипоказаннями для проведення преіндукції та індукції пологів були: гострий дистрес плода, кровотеча із пологових шляхів, гестоз важ-

кого ступеня, що не піддається лікуванню протягом 6 год, патологія розташування плаценти, невідповідність розмірів голівки плода розмірам таза матері, неправильне положення плода, наявність ознак інфікування, анатомічно вузький таз II–III ступеня, неспроможність рубця на матці після попередньо проведеного кесарева розтину, шийкове розташування фіброматозного вузла та інше.

Усім вагітним до настання пологів проведено УЗД з доплерографією з використанням апарату Fillips HD11XE, протягом вагітності та під час пологів проведено КТГ за допомогою апарату «Sonicaid team care» із визначенням STV-інтервалу та відповідно до критеріїв Доуз-Редмана, оцінювання ступеня зрілості шийки матки за шкалою E.Bishop в модифікації J. Burnett (табл. 1). Математичне оброблення даних було проведено з використанням стандартних методів варіаційної статистики за допомогою програмного пакета STATISTICA 6.0 (StatSoft, Inc., США). Достовірність відмінностей визначали з використанням t-критерію Стьюдента ( $p < 0,05$ ).

Сумарна оцінка в балах відображає ступінь зрілості шийки матки:

- 0–5 балів – шийку матки оцінюють як незрілу;
- 6–8 балів – недостатньо зріла шийка матки;
- 9–10 балів – зріла шийка матки.

Клінічною базою дослідження був міський клінічний пологовий будинок № 2 м. Києва.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті нашого дослідження встановлено, що у 20,25 % випадків ефект від застосування Препідил-гелю був недостатній (незріла або недостатньо зріла шийка матки та/або відсутність пологової діяльності протягом 54 год після застосування). В основній групі даний показник становив 16,25% (табл. 2). Зріла шийка матки в основній групі зафіксована на рівні 83,74%, в групі порівняння у 79,75%.

У низці випадків спостерігалися ускладнення, найбільш частими з яких були аномалії пологової діяльності (10,13%) та виражений больовий синдром (40,54%) в пологах, які, в свою чергу, призводили до підвищення частоти народження дітей, що потребують інтенсивної терапії (12,16%) (табл. 3). Отримані нами результати свідчать про щонайменш таку саму ефективність Міропристону (міфепристону) в порівнянні з простагландинами E<sub>2</sub>, при суттєво меншому рівні таких ускладнень, як аномальна (дискоординована, надмірна) пологова діяльність, важкий больовий синдром

Таблиця 2

Оцінка ступеня зрілості шийки матки у вагітних, яким було застосовано преіндукцію

Ступінь зрілості шийки матки	Основна група (n=123), %	Група порівняння (n=148), %	Достовірність відмінностей показників між групами, p
Незріла шийка матки	1,62	2,02	<0,05
Недостатньо зріла шийка матки	14,63	18,23	<0,05
Зріла шийка матки	83,74	79,75	<0,05

Таблиця 3

Особенности течения родов у вагітних, яким проведена преіндукція різними методами

Ускладнення	Основна група (n=123), %	Група порівняння (n=148), %	Достовірність відмінностей показників між групами, р
Надмірна пологова діяльність	1,62	6,08	<0,05
Дискоординована пологова діяльність	3,25	4,05	>0,05
Дистрес плода	8,94	20,94	<0,05
Асфіксія новонароджених	4,06	12,16	<0,01
Важкий больовий синдром під час пологів	10,56	40,54	<0,01

Таблиця 4

Структура медичних втручань під час індукованих пологів у вагітних, яким проведена преіндукція

Медичні втручання	Основна група (n=123), %	Група порівняння (n=148), %	Достовірність відмінностей показників між групами, р
Кесарів розтин	3,25	14,86	>0,05
Знеболювання пологів	11,38	40,54	<0,01
Спостереження та інтенсивна терапія новонароджених у спеціалізованих відділеннях	4,87	11,48	<0,01

Таблиця 5

Оцінка новонароджених за шкалою Апгар

Оцінка (бали)	10-7	7-6	6 та менше
Основна група (n=123), %	95,12	4,87	-
Група порівняння (n=148), %	88,26	8,78	2,96

під час пологів, дистрес плода та асфіксія новонароджених (див. табл. 3).

Зазначені вище особливості перебігу пологів зумовили різну частоту оперативного розродження: 3,25% в основній групі та 14,86% в групі порівняння (табл. 4). Менша інтенсивність больових відчуттів в основній групі зумовила більш низький відсоток знеболювання пологів (11,38%). У групі порівняння знеболювання пологів проведено у 40,54%. Отримані нами дані (табл. 5) свідчать, що застосування Міропристону (міфепристону) в якості преіндукції не чинить негативний вплив на плід. Так, в основній групі оцінка новонароджених за шкалою Апгар у 95,12% була 7 та більше балів, в групі порівняння – у 88,26%. У новонароджених основної групи у 4,87% зафіксована асфіксія середнього ступеня важкості, що потребувало спостереження у спеціалізованому відділенні. Усі новонароджені були виписані додому, асфіксії важкого ступеня не виявлено. У групі порівняння асфіксія середнього та важкого ступеня була 8,78% та 2,96% відповідно, з них одна дитина була переведена на другий етап виходжування. Імовірно, різниця стану новонароджених пов'язана з меншою частотою аномалій пологової діяльності, які, як відомо, є факторами ризику розвитку гіпоксичних станів плода під час пологів.

Таким чином, застосування Міропристону (міфепристону) при проведенні індукованих пологів у вагітних є доцільним

ураховуючи його більшу безпеку та кращу прийнятність для плода у порівнянні з препаратами простагландинів.

**ВИСНОВКИ**

1. Індуковані пологи при доношеній вагітності за наявності відповідних показань та умов є ефективним та безпечним методом ведення пологів.

2. Застосування Міропристону (міфепристону) для підготовки шийки матки у вагітних в алгоритмі індукованих пологів для підготовки шийки матки дозволяє досягти такої самої ефективності, як і застосування простагландинів, при цьому дозволяє знизити рівень таких ускладнень, як аномальна (дискоординована, надмірна) пологова діяльність (10,13%), важкий больовий синдром в пологах (40,54%), дистрес плода та асфіксія новонароджених (13%)

3. Зниження рівня ускладнень в пологах при застосуванні Міропристону (міфепристону) призвело до зменшення необхідності застосування методів знеболювання пологів, оперативних методів розродження та інтенсивного спостереження та терапії новонароджених відповідно в 11,38%, 3,25% і 4,87% випадків в основній та 40,54%, 14,86% і 11,48% – в групі порівняння.

4. Використання Міропристону (міфепристону) в дозі 200 мг для підготовки шийки матки (преіндукції пологів) у жінок у 83,74% було ефективним.

**Роль преіндукції во время проведения индуцированных родов**

**С.И. Жук, Н.В. Пехньо, Е.В. Марущак**

Индукцированные роды при доношенной беременности при наличии соответствующих показаний, условий и преиндукции являются эффективным и безопасным методом родоразрешения. Применение мифепристона (Миропристона) в качестве преиндукции является необходимым и эффективным для последующей удачной индукции.  
**Ключевые слова:** индуцированные роды, преиндукция, мифепристон.

**Preinduction role during the induced birth**

**S.I. Zhuk, N.V. Pekhnyo, E.V. Maruschak**

Induced labors at term pregnancy with appropriate indications, conditions and preinduction is an effective and safe method of delivery. The use of mifepristone as preinduction is necessary and effective for the further successful induction.

**Key words:** induced labors, preinduction, mifepristone.

**СУЧАСНА  
АЛЬТЕРНАТИВА  
ХІРУРГІЧНОМУ АБОРТУ**

# **МИРОПРИСТОН** **та** **МІРОЛЮТ**

- **Відсутність травми статевих органів\***
- **Зменшення ризику інфекційних ускладнень\***



\*дані Національного Центру Акушерства Гінекології та Педіатрії РАМН

**Інформація в цьому інформаційному матеріалі призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я.**

**Міропристон, таблетки.** Діюча речовина: міфепристон. Статеві гормони та засоби, які впливають на статеву сферу Антигестагенні засоби. Код АТС G02XB01 Можлива побічна дія: відчуття дискомфорту в нижніх відділах живота, болісні маткові скорочення, загальна слабкість, головний біль, нудота, блювання, діарея, спазми, запаморочення, артеріальна гіпотензія, відчуття приливів, гіпертермія.

Реєстраційне посвідчення №UA /6102/01/01

Виробник: ЗАТ «Обнинська хіміко-фармацевтична компанія», Росія на замовлення ВАТ «Нижфарм». Лікарський засіб має протипоказання. Більш повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Зберігати в місцях, що недоступні дітям.

**Міролют, таблетки.** Діюча речовина: мізопростол. Засоби, що підвищують тонус та скоротливу активність міометрію. Код АТС G02AD06. Можлива побічна дія: переймисті болі внизу живота, запаморочення, головний біль, нудота, блювання, метеоризм, пронос, шкірний висип, приливи. Реєстраційне посвідчення №UA /7326/01/01

Виробник: ЗАТ «Обнинська хіміко-фармацевтична компанія», Росія на замовлення ВАТ «Нижфарм». Лікарський засіб має протипоказання. Більш повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Зберігати в місцях, що недоступні дітям.



Сведения об авторах

**Жук Светлана Ивановна** – Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии имени П.Л. Шупика; Киевский городской родильный дом № 2; Клиника генетики и репродукции «Виктория», 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11. E-mail: Zhuksvitlana@ukr.net

**Пехньо Надежда Васильевна** – Кафедра акушерства, гинекологии и медицины плода Национальной медицинской академии имени П.Л. Шупика; Киевский городской родильный дом № 2., 04074, г. Киев, ул. Мостицкая, 11

**Марущак Елена Васильевна** – Клиника генетики и репродукции «Виктория», 04070, г. Киев, ул. Почайнинская, 70

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Harper LM, Caughey AB, Odibo AO, Roehl KA, Zhao Q, Cahill AG. Normal progress of induced labor. *Obstet Gynecol.* 2012 Jun;119(6):1113–8. doi: 10.1097/AOG.0b013e318253d7aa.
2. Kshirsagar NS, Patil SS, Karale AV. Comparative study of programmed labor and traditional management of labor. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2013; 2 (2): 209–212.
3. Dharani Hapangama<sup>1</sup> and James P Neilson. Mifepristone for induction of labour. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jul 8; (3): CD002865. Published online 2009 Jul 8. doi: 10.1002/14651858.CD002865.pub2
4. Berkane 2005. Berkane N, Verstraete L, Uzan S, Boog G, Maria B. Use of mifepristone to ripen the cervix and induce labor in term pregnancies. *American Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2005;192(1):114–20.
5. Dlamini 1995. Dlamini BJ, Anderson LL. Mifepristone (RU 486) induces parturition in primiparous beef heifers and reduces incidence of dystocia. *Journal of Animal Science.* 1995;73:3421–6.
6. Hapangama D., Neilson J.P. Mifepristone for induction of labor// *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2009. – 3. – CD002865
7. Methods for Cervical Ripening and Induction of Labor JOSIE L. TENORE, M.D., S.M., Northwestern University Medical School, Chicago, Illinois *Am Fam Physician.* 2003 May 15;67(10):2123–2128.

Статья поступила в редакцию 09.04.2015



# Бактеріальний вагіноз — терапевтичний погляд на проблему

О.М. Гопчук

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

У статті наведено огляд літератури стосовно проблеми бактеріального вагінозу, а також актуальних та ефективних засобів його лікування.

**Ключові слова:** бактеріальний вагіноз, кліндаміцин, клотримазол, лікування.

Не більше 3–5% нормального піхвового біоценозу складають транзиторні мікроорганізми, незважаючи на їхнє видове різноманіття (близько 20 видів). До цієї групи входять окремі представники ентеробактерій, стрептококів, коринебактерій, стафілококів, а також гарднерели, мікоплазми, бактероїди, еубактерії, фузобактерії, пептострептококи, дріжджоподібні гриби та ін. Усі ці мікроорганізми є потенційними патогенами і при зниженні захисної функції піхвового біотопу або зміні чисельності того або іншого виду мікроорганізмів можуть стати етіологічним чинником патологічних процесів [2, 5].

Ключову роль у попередженні надмірного заселення піхви умовно-патогенними мікроорганізмами відіграють лактобацили. Зниження кількості або зникнення з піхви лактобацил сприяє розвитку патологічного процесу. Інтенсивно зброджуючи глікоген піхвового епітелію з накопиченням у секреті до 2–3% молочної кислоти (рН 4,0–4,7), паличка Додерлейна створює несприятливі умови для життєдіяльності кислоточутливої мікрофлори, до якої належить більшість патогенних і умовно-патогенних видів [1, 2].

Антагоністична активність піхвових молочнокислих бактерій посилюється їхньою здатністю до синтезу перекису водню, що є токсичним для багатьох патогенних бактерій, особливо в кислому середовищі. Додатковим інгібітором транзиторних мікроорганізмів є бактерицидний компонент, що утворюється при взаємодії перекису водню з хлором, який міститься у вагінальному секреті. Крім того, здатність більшості вагінальних лактобацил синтезувати лізоцим і адгезувати на епітелії відіграє важливу роль у реалізації колонізаційної резистентності піхви [5].

Останніми роками встановлено, що до складу нормальної мікрофлори більшості здорових жінок репродуктивного віку, крім лактобацил, входять молочнокислі бактерії роду *Bifidobacterium* і еубактерії. Обов'язкова присутність цих мікроорганізмів у генітальному тракті вагітних передпологового періоду відома давно. Установлено також фізіологічне значення феномену заселення піхви породілей біфідофлорою, кількість якої закономірно зростає при наблизенні терміну розродження. Такий природний шлях формування в організмі новонародженого нормального захисного біфідного біоценозу вже з моменту проходження його через родові шляхи матері є найбільш ефективним захистом дитини від несприятливого впливу екзомікроекологічних факторів. Виявилось, що біфідобактерії присутні у вагінальному біотопі незалежно від вагітності, проте у породілей їхня концентрація різко зростає, і не тільки в піхві, але і у всіх інших біотопах організму [6].

Вивчення складу піхвової біфідофлори встановило домінуювальне становище 4 видів: *Bifidobacterium bifidum*, *B. breve*,

*B. adolescentis* і *B. longum*. Виявлена здатність цих мікроорганізмів колонізувати піхвові епітеліоцити і пригнічувати ріст деяких видів патогенних і умовно-патогенних бактерій свідчить про важливу захисну роль біфідофлори піхвового біоценозу [4, 7].

Ще однією групою бактеріальної флори, що бере участь у підтримці колонізаційної резистентності піхви, є пропіоновокислі бактерії. Ці мікроорганізми здатні зброджувати глікоген з утворенням пропіонової і оцтової кислот, які негативно впливають на патогенні та умовно-патогенні мікроорганізми. Крім того, відомі імуностимулювальні властивості пропіонобактерій.

Відомо, що нормальне функціонування піхвової мікроекосистеми тісно пов'язане зі станом місцевого імунітету й гормонопродукуючою активністю яєчників [8].

У здорових жінок репродуктивного віку естрогени, які виробляються яєчниками, сприяють активній проліферації піхвових епітеліоцитів і продукції ними глікогену, що стимулює у свою чергу інтенсивний ріст лактофлори і заселення нею піхвового біотопу. Адгезовані на епітелії лактобацили, біфідобактерії і пропіоновокислі бактерії чинять стимулювальний вплив на діяльність місцевих систем імунітету. Цьому також сприяє присутність у піхві великих концентрацій мікробних антигенів, що вивільняються в результаті руйнівного впливу лактофлори на клітини транзиторних мікроорганізмів, які постійно присутні у піхві в певних концентраціях, регульованих захисними функціями нормобіоценозу й імунітету [9].

Останнім часом, завдяки інтенсивному розвитку мікробної екології, встановлено тісний зв'язок між різноманітними біотопами людського організму, можливість обміну між ними мікрофлорою і ключову роль нормального біоценозу товстої кишки в ефективному функціонуванні спільної мікроекологічної системи організму як єдиного цілого. Тому виявлення порушень у складі мікрофлори у будь-якому біотопі свідчить перш за все про розвиток кишкового дисбіозу, наслідком якого є зміни у складі мікрофлори інших екосистем.

Вагінальні дисбактеріози, за даними авторів (за винятком місцевого впливу дисбіозних факторів, таких, як місцева антибіотико- і хіміотерапія, застосування внутрішньоматкових та інших контрацептивів, післяпологові ускладнення, місцева інфекція й ін.) розглядаються як наслідок дисбіотичних розладів системи травлення. Багатьма дослідженнями встановлена висока частота міграції при дисбактеріозах кишечника фекальної флори в інші органи, у тому числі і сечостатевою систему. Підтвердженням цьому є виявлення при вагінальних дисбіозах у високих концентраціях кишкових мікроорганізмів, особливо їхніх анаеробних різновидів (*Bacteroides*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Veillonella* та ін.), кількість клітин яких у 100–1000 разів перевищує норму [9].

Відомо, що при бактеріальних вагінозах різко збільшується концентрація бактеріальних клітин у піхві

(до  $10^{10}$ – $10^{11}$  КУО/мл проти  $10^7$ – $10^9$  КУО/мл у здорових жінок). При цьому на фоні значного зниження кількості лактобацил або їхньої повної елімінації різко змінюється співвідношення між анаеробними й аеробними видами в бік збільшення анаеробів. Якщо у здорових жінок це співвідношення становить 5:1–10:1, то при бактеріальному вагінозі – 100:1–1000:1.

Як зазначають автори, незважаючи на те, що якийсь час єдиним етіологічним фактором бактеріальних вагінозів вважалися *Gardnerella vaginalis* і вібриноподібні бактерії роду *Mobiluncus*, які рідко зустрічаються у великих концентраціях у здорових жінок, в останні роки встановлена участь у патогенезі даного захворювання широкого спектра інших бактерій. Більшість цих бактерій має кишкове походження і здатність стимулювати ріст гарднерел і бактерій роду *Mobiluncus*, *Atopobium*, збільшуючи їхній титр у піхвовому секреті до  $10^{10}$  КУО/мл і більше [3, 6].

Ферменти та метаболіти, які накопичуються у величезних кількостях при розвитку багатовидової дисбіозної асоціації, пригнічують нормальну реакцію слизової оболонки на інфекцію, що пояснює відсутність при бактеріальних вагінозах запальних процесів.

Збільшення в піхві кількості умовно-патогенних і патогенних мікроорганізмів спричинює ризик їхньої висхідної транслокації у верхні відділи статевої системи й інші органи з розвитком у них запальних захворювань. Зокрема, внаслідок тривалих дисбіотичних порушень піхви дуже часто розвиваються інфекційні запальні захворювання органів малого таза, в тому числі цервіцит, ендометрит, міометрит, сальпінгіт, оофорит, інфекції сечовивідних шляхів. Умовно-патогенна мікрофлора піхви є етіологічним фактором післяопераційних тазових інфільтратів, дисплазії і раку шийки матки за рахунок збільшення неспоруутворювальної анаеробної мікрофлори [7].

Особливої небезпеки піхвові дисбіози набувають під час вагітності. Багатьма дослідженнями встановлено прямий зв'язок вагінальних інфекцій із несприятливим кінцем вагітності. Це зумовлено тим, що багато умовно-патогенних мікроорганізмів, асоційованих з дисбіозами піхви і здатних до висхідної транслокації, синтезують у значних концентраціях цитотоксини, а також ферменти, що лізують сполучну тканину, порушуючи міцність і еластичність плодових оболонок. Окремі мікробні ферменти гідролізують цервікальний слиз і молекули секреторного імуноглобуліну А, руйнуючи в такий спосіб основні фактори захисту нижнього відділу статевої системи.

Умовно-патогенні мікроорганізми можуть проникати у навколплідні води і розмножуватися в них, призводячи до розвитку хоріоамніоніту. Це спричинює внутрішньоутробне зараження плода і розвиток післяпологових гнійно-септичних ускладнень у новонародженого та матері [9, 10].

Крім того, багато метаболітів дисбіозної флори, зокрема фосфоліпаза А2, синтезована бактеріодами і пептострептококами, зумовлюють розвиток пологової діяльності при будь-якому терміні вагітності, спричиняючи передчасний розрив плодового міхура і передчасні пологи.

Отже, своєчасне виявлення й ефективна корекція порушень у мікроекосистемі піхви буде сприяти значному зниженню частоти гінекологічних, акушерських і перинатальних патологій.

Традиційна етіотропна терапія вагінальних дисбіозів передбачає як ключове завдання ліквідацію надмірних популяцій патогенних і умовно-патогенних мікроорганізмів. При цьому, залежно від виявленого етіологічного фактора захворювання, використовують системне або місцеве застосування антибактеріальних, антимікозних або антивірусних препаратів [11].

## Як оптимізувати терапію бактеріального вагіноза?



Мал. 1. Як оптимізувати терапію бактеріального вагінозу?

Проте, лікування дисбіотичних розладів піхви потребує комплексного підходу, спрямованого не тільки на усунення патогенів, але і на відновлення нормального біоценозу вагінального біотопу, що дасть можливість уникнути суперінфекції і попередити рецидиви захворювань.

Бактеріальний вагіноз (анаеробний, неспецифічний кольпіт/вагініт, бактеріоз) – це одна з найбільш поширених форм вульвовагінальних захворювань, що є дисбіотичними порушеннями в піхвовому біотопі. Захворювання супроводжується різким зниженням концентрації захисної лактофлори, насамперед лактобацил і біфідобактерій, і надмірним зростанням багатокomпонентної умовно-патогенної і патогенної, в основному анаеробної, бактеріальної флори.

Основними клінічними симптомами захворювання є значні гомогенні білі з непрямим запахом; відсутність видимого запалення з боку слизової оболонки; підвищення рН піхвового секрету вище 4,5; наявність «ключових клітин» при мікроскопії піхвових виділень; позитивний аминний тест (пооява гнильного «рибного» запаху після додавання до виділень 10% розчину гідроокису калію).

У наш час захворювання в основному лікують шляхом цілеспрямованого впливу на етіологічні фактори, тобто на анаеробну флору, що розвинулася надмірно, приділяючи особливу увагу елімінації з піхвового біотопу бактерій виду *Gardnerella vaginalis*, *Atopobium*, роду *Mobiluncus* in.

В останні роки при лікуванні бактеріальних вагінозів перевагу віддають застосуванню метронідазолу і кліндаміцину, що відрізняються високою ефективністю щодо анаеробної флори [12].

Системне лікування є особливо небезпечним під час вагітності через негативний вплив не тільки на організм жінки, але і плода.

Тому частіше рекомендують місцеве лікування. Виходячи з викладеного вище, лікування бактеріального вагінозу має будуватися на комплексному підході, що включає крім етіотропного лікування відновлення нормального мікробіоценозу піхви і кишечника.

Терапевтичний ефект може бути значно підвищений при включенні в комплекс лікування запропонованих нами препаратів. Зокрема, препарат для місцевого застосування Вагіклін, 1 вагінальна капсула якого містить 100 мг кліндаміцину у вигляді кліндаміцину фосфату, 100 мг кло-тримазолу.

Кліндаміцин – це лінкозамідний антибіотик, що пригнічує синтез білків бактерій, діючи на бактеріальні рибосоми. Антибіотик зв'язується переважно з рибосомальною субодиницею 50S та впливає на процес ініціації білкового ланцюга. Хоча кліндаміцину фосфат неактивний *in vitro*, *in vivo* він швидко гідролізується, перетворюючись на кліндаміцин, що проявляє антибактеріальну активність.

Кліндаміцин *in vitro* проявляє активність проти мікроорганізмів, що спричиняють бактеріальний вагіноз, включаючи *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus mulieris*, *Mobiluncus curtisii*, *Mycoplasma hominis* та анаероби (види *Peptostreptococcus* та *Bacteroides*). Усі ці мікроорганізми чутливі до дії кліндаміцину, про що свідчать значення їх МІК<sub>90</sub> (мінімальної інгібувальної концентрації, при якій пригнічується 90% штамів). Географічних або часових варіацій відзначено не було.

Кліндаміцину фосфат в організмі швидко гідролізується з утворенням кліндаміцину, який проявляє антибактеріальну активність. При інтравагінальному застосуванні у системний кровообіг потрапляє приблизно 30% (6,5–70%) кліндаміцину, проте системної його акумуляції при тривалому застосуванні не виявлено, період системного напіввиведення при вагінальному застосуванні становить 1,5–2,6 год. При вагінальному застосуванні клотримазол абсорбується тільки мінімальна кількість (3–10% дози). Концентрація незміненої діючої речовини у плазмі крові після застосування препарату нижча за межу визначення – 10 нг/мл і не спричиняє системної дії препарату або небажані явища. Клотримазол метаболізується у печінці до інертних гідроксильних похідних за рахунок окиснення і розкладання імідазольного кільця (дезамінування, О-дезалкілування) і переважно виділяється разом із жовчю з ескрементами [13, 14].

Нашими колегами була проведена низка досліджень із застосуванням вагінальних капсул Вагіклін для терапії бактеріального вагінозу. Так, у дослідженні О.В. Грищенко та співавторів (Харків) 68 жінок було взято на лікування бактеріального вагінозу та неспецифічного вагініту. Усі жінки мали скарги на ясні виділення зі статевих шляхів, періодичний свербіж та неприємний запах виділень.

Пацієнтки основної групи отримували вагінальні капсули Вагіклін – 1 капсулу на день протягом 7 днів; пацієнтки групи порівняння отримували послідовно свічки з вмістом кліндаміцину 100 мг протягом 6 днів, а потім вагінальні таблетки клотримазол 100 мг протягом 6 днів (рекомендована доза відповідних препаратів). Усім пацієнткам до початку і після закінчення терапії проводили бактеріоскопічне дослідження вагінальних виділень, бактеріологічне з проведенням уреастесту, ПЛР на наявність міко-, уреоплазми, розширене кольпоскопічне дослідження [Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Поліграф плюс, 2012. – 464 с.].

Результати проведеного лікування пацієнток основної групи демонстрували повну регресію симптомів після закінчення курсу терапії Вагікліном. У 5 (26%) пацієнток групи порівняння на тлі ізольованого застосування кліндаміцину відзначені скарги на посилення свербіжу, помірне печіння, що зникало при подальшому застосуванні клотримазолу і було розцінено, як посилення проявів мікозу. У цілому, клінічний ефект був досягнутий в обох групах, контрольні бактеріологічні дослідження демонстрували зниження титрів патогенної та умовно-патогенної флори, негативні результати досліджень на наявність трихомонад і мікоплазми (ПЛР). Отримані результати дозволяють оцінювати комплексну дію клінічно дослідженого препарату як високоєфективну. Перевага комбінованого препарату, що містить кліндаміцин і клотримазол, дозволяє скоротити терміни проведеного лікування і підвищує комплаєнтність терапії, тобто зручність застосування і добру переносимість лікування. Спектр дії препарату охоплює клінічні штами мікроорганізмів, що спричиняють запальні захворювання у гінекологічних хворих, а також внутрішньоклітинні збудники, мікози, що дозволяє широко використовувати Вагіклін в лікуванні мікст-інфекції статевих органів. На жаль, незважаючи на

Спектр активності Вагікліну

Кліндаміцин	Клотримазол
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Staphylococcus spp.</i>,</li> <li>• <i>Streptococcus spp.</i>,</li> <li>• <i>Mycoplasma spp.</i></li> <li>• анаеробні та мікроаерофільні грампозитивні коки</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• дерматофіти (<i>Epidermophyton floccosum</i>, <i>Microsporum spp.</i>, <i>Trichophyton spp.</i>)</li> <li>• бластомікози та плісняві гриби (<i>Candida spp.</i>, <i>Cryptococcus neoformans</i>, <i>Torulosis spp.</i>, <i>Aspergillus spp.</i>, <i>Cladosporium spp.</i>, <i>Madurella spp.</i>)</li> <li>• диморфічні гриби (<i>Blastomyces dermatitidis</i>, <i>Coccidioides immitis</i>, <i>Hystoplasma carisulatum</i>)</li> <li>• актиноміцети з родини <i>Nocardia</i></li> <li>• трихомонади (<i>Trichomonas vaginalis</i>)</li> </ul>

певні переваги місцевої терапії, вона не завжди задовольняє потреби і дозволяє «перемогти» патологію. За потреби системного впливу на організм актуально використовувати комбінований антибактеріальний препарат, який містить ципрофлоксацину (еквівалентно ципрофлоксацину гідрохлориду) 500 мг та тинідазолу 600 мг (Зоксан ТЗ), який призначають по 1 таблетці 1–2 рази на добу 10–14 днів, що дозволяє досягти більш стійкого терапевтичного ефекту в лікуванні бактеріального вагінозу, ніж окреме системне введення препарату Вагіклін.

Як системне, так і інтравагінальне застосування антибактеріальних препаратів, не усуває дисбактеріозу, що є основною причиною бактеріальних вагінозів, а ще більше поглиблює дисбіотичні порушення, які важко піддаються корекції. У зв'язку із цим спостерігається висока частота рецидивів захворювання за відсутності призначення препаратів підтримки мікрофлори та протигрибкові засоби, зокрема Флюзак (флуконазолу 150 мг). Флюзак – протигрибковий засіб класу триазольних сполук, що чинить виражену протигрибкову дію, специфічно блокує синтез грибкових стеролів. Має специфічну дію на грибкові ферменти, залежні від цитохрому Р450, активний щодо різних штамів *Candida spp.* (включаючи вісцеральний кандидоз), *Cryptococcus neoformans* (включаючи внутрішньочерепні інфекції), *Microsporum spp.* і *Trichophyton*. Флуконазол активний і щодо збудників ендемічних мікозів: *Blastomyces dermatitidis*, *Coccidioides immitis* (включаючи внутрішньочерепні інфекції), *Hystoplasma carisulatum*.

Фоновим та тривалим має буди застосування пробіотиків, що сприятливо можуть вплинути на стан макроорганізму як такого [16].

Застосування сучасних підходів до етіології і патогенезу порушень функцій уrogenітального тракту дозволило дійти висновку про значну роль у їхньому розвитку зміни нормального мікробного піхвового біотопу. Уже накопичено велику кількість даних, що свідчать про зв'язок із вагінальними дисбіозами різноманітних нозологічних форм, зокрема, запальних захворювань органів малого таза, інфекцій сечовивідних шляхів, дисплазій шийки матки, цервіцити, післяопераційних тазових інфільтратів, хоріоамніоніту, передчасних пологів, передчасного розриву навколоплідного міхура, післяпологового ендометриту та ін.

Використання в практиці лікаря сучасних та етіопатогенетичних заходів лікування бактеріального вагінозу дозволяє проводити своєчасну профілактику тяжких гінекологічних захворювань.

**Бактериальный вагиноз – терапевтический взгляд на проблему**  
**Е.Н. Гопчук**

В статье приведен обзор литературы относительно проблемы бактериального вагиноза, а также актуальных и эффективных средств его лечения.

**Ключевые слова:** бактериальный вагиноз, клондамицин, клотримазол, лечение.

**Bacterial vaginosis – therapeutic approach to the problem**  
**E.N. Gopchuk**

This article provides an overview of literature regarding the current state of the question bacterial vaginosis and actual and effective treatment measures.

**Key words:** bacterial vaginosis, clindamycin, clotrimazole, treatment.

**Сведения об авторе**

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

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Байракова Г.Р., Прилепская В.Н. Современные принципы диагностики и лечения бактериальных вагинозов // Вестн. Рос. Асоц. акушеров-гинекологов. – 2004. – № 4. – С. 102–104.
2. Бухарин О.В., Константинова О.Д., Кремлева Е.А., Черкасов С.В. Характеристика вагинальной микрофлоры при внутриматочной контрацепции // Ж. микроб., эпидем. и иммун. – 2007. – № 4. – С. 63–65.
3. Вальшев А.В., Елагина Н.Н., Бухарин О.В. Анаэробная микрофлора женского репродуктивного тракта // Журн. микробиологии. – 2001. – № 4. – С. 78–84.
4. Герасимович Г.И., Титов Л.П., Коршикова Р.Л., Сафина М.Р. Бактериальный вагиноз // Украинский медицинский часопис. – 1998. – № 3 (5). – С. 107–112.
5. Інфекції, що передаються статевим шляхом /Клінічний протокол затверджений Наказом МОЗ України № 582 від 15.12.2003.
6. Кира Е.Ф., Берлев И.В., Молчанов О.Л. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с дисбиотическими нарушениями влагалища // Журнал акушерства и женских болезней. – 1999. – Вып. 2, т. XLVII. – С. 8–11.
7. Кира Е.Ф., Кочеровец В.И., Поспелова В.В., Ханина Г.И. Применение зубиотиков для лечения бактериального вагиноза // Антибиотики и химиотерапия. – 1994. – Т. 39, № 2–3. – С. 31–35.
8. Константинова О.Д., Кремлева Е.А., Черкасов С.В., Чертков К.Л. Микрофлора репродуктивного тракта женщин при внутриматочных вмешательствах // Журн. микроб., эпидем. и иммун. – 2000. – № 2. – С. 98–100.
9. Коршунов В.М., Гудиева З.А., Ефимов Б.А. и др. Изучение бифидофлоры влагалища у женщин репродуктивного возраста // Журн. микроб., эпидем. и иммун. – 1999. – № 4. – С. 74–78.
10. Никонов А.Н., Асцатурова О.Р. Лечение бактериального вагиноза у беременных // Акушерство и гинекология. – 1999. – № 4. – С. 41–43.
11. Патент США № 5645830 А, А 61 К 35/20. – (22) 19.09.94, (40) 08.07.97. Молочнокислые бактерии семейства Lactobacillaceae, способы и составы, содержащие сухое обезжиренное молоко и эти бактерии, для профилактики мочеполовых бактериальных инфекционных болезней.
12. Подольяк Д.В., Тумасов А.П. Лечение бактериального вагиноза у беременных // Инфекционный контроль. – 2000. – № 1–2. – С. 14–15.
13. Семенова Т.Б., Воробьев А.А., Енг А. и др. Характеристика микробиоценоза больных с неспецифическими гнойно-воспалительными процессами // Тез. докл. – М., 2005. – С. 190.
14. Тютюнник В.Л. Патогенез, диагностика и методы лечения бактериального вагиноза. // Фарматека. – 2005. – № 2 (98). – С. 20–24.
15. McGregor J.A., French J.I., Seo R. Premature of membranes and bacterial vaginosis. // Amer. J. Obstet. Gyn. – 1993. – Vol. 169. – № 2. – Pt. 2. – P. 463–466.
16. Pennenoat G, Yoly-Guillou M.L., et al. Treatment of genital infections in gynecology. Gynecolo. Obstet Fertil 2002;30;744–746.
17. Thomason J.L., Gelbard S.M., Scaglione N.J. Bacterial vaginosis: current review with indications for asymptomatic therapy // Amer J Obstet Gynecol. 2001, 165 (4): 1210–1217.

Статья поступила в редакцию 17.04.2015



# ВАГІКЛІН

Норма ЧИСТОПІМ!

Вагіклін - оптимальна комбінація для етіотропної терапії вагінальних інфекцій



Має широкий спектр дії щодо бактерій та грибів



Застосовується 1 раз на день, перед сном



Має короткий курс лікування - 7 днів

Склад та форма випуску: кліндаміцину фосфату 100 мг, клотримазолу 100 мг, вагінальні капсули №7. Показання до застосування. Препарат застосовувати для місцевого лікування бактеріального вагінозу, профілактики та лікування гінекологічних інфекцій та суперінфекцій, спричинених чутливими до кліндаміцину та/або клотримазолу бактеріями та грибами (завичайно роду *Candida*). Для санції слизової оболонки жіночих статевих органів. Протиполозаання. Підвищена чутливість до лінокліцину та до речовин, що входять до складу препарату. Протипоказання пацієнтам із регіонарним енергітом, виразковим колітом та біль у антібіотик асоційованим колітом в анамнезі. Побічні реакції. Нечасті - дискомфорт, подразнення, свербіж, почервоіння, набряк, відчуття печіння та біль у місці введення, лихоманка, генералізований біль, біль у боку та спині, тазовий біль, абдомінальний біль. Спосіб застосування та дози. *Інтравезігальна*. Капсулу слід вводити глибоко у піхву. Вводити по 1 капсулі 1 раз на добу, бажано перед сном. Тривалість лікування визначає лікар. Повторний курс лікування проводити після консультації лікаря. Лікування не слід проводити під час менструації, тому його слід завершити до її початку. При санції слизової оболонки жіночих статевих органів препарат застосовувати 1 або 2 рази. *Діти*. Не застосовувати. Повна інформація про застосування та повний перелік побічних реакцій містяться в інструкції для медичного застосування препарату.

РП МОЗ України № UA/9629/01/01.

Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.

**euro**  
**Lifecare**

03680, Україна, м. Київ,  
пр. Ак. Глушкова, 42Б  
Тел.: +38 044 526-64-86  
[www.eurolifecare.com.ua](http://www.eurolifecare.com.ua) Факс: +38 044 526-74-69

# Диференційований підхід до діагностики і корекції повторної плацентарної дисфункції

**В.І. Бойко, К.М. Лопатка**

Медичний інститут Сумського державного університету МОН України

Результати проведених досліджень свідчать, що розродження жінок з плацентарною дисфункцією при попередній гестації супроводжується високою частотою перинатальної патології внаслідок значного рівня порушень у системі «мати–плацента–плід», причому поєднаного генезу. З огляду на недостатню ефективність загальноприйнятих лікувально-профілактичних заходів нами удосконалено методику корекції плацентарної дисфункції в жінок цієї групи. Отримані клінічні, функціональні, лабораторні, мікробіологічні і вірусологічні результати підтверджують високу ефективність даної методики, що дає нам право рекомендувати для широкого використання в практичній охороні здоров'я.

**Ключові слова:** плацентарна дисфункція, діагностика, корекція.

Проблема плацентарної дисфункції (ПД) є однією з найбільш актуальних в сучасному акушерстві [2]. Не дивлячись на те, що багато наукових колективів нашої країни і за кордоном працюють над вирішенням даної проблеми, частота порушень в системі мати–плацента–плід зростає з року в рік і на сьогоднішній день досягає 60–70% [1]. Серед основних причин такої негативної тенденції виділяють збільшення частоти соматичної захворюваності, зростання інфекцій, що передаються статевим шляхом, несприятливий вплив виробничих і екологічних чинників, погіршення матеріально-економічного положення населення і технічного забезпечення родопомічних установ і ін. [3, 4].

На сьогоднішній день особливу групу високого ризику складають жінки, які народжують повторно, в яких при першій гестації мали місце різні акушерські і перинатальні ускладнення [5]. Число таких жінок зростає з року в рік, а конкретні лікувально-профілактичні методики для них відсутні або носять узагальнювальний і фрагментарний характер.

Не дивлячись на багаточисельні наукові дослідження з проблеми ПД, багато питань залишаються до кінця не вирішеними. На нашу думку, в першу чергу це стосується розроблення критеріїв профілактики перинатальної патології у жінок з ПД при попередній гестації. Це свідчить про необхідність проведення подальших наукових розроблень, спрямованих на вдосконалення лікувально-діагностичної допомоги вагітним з дизадаптаційними змінами в системі мати–плацента–плід.

Мета дослідження: зниження частоти перинатальної патології в жінок з ПД при попередній вагітності на підставі вивчення основних клінічних, ехографічних, ендокринологічних, біохімічних, функціональних, психологічних і мікробіологічних змін, а також удосконалення алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів на основі диференційованого підходу до діагностики і корекції повторної ПД.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Відповідно з метою та завданнями даного наукового дослідження було проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження 134 жінок, з яких:

– контрольна група – 42 акушерські та соматично здорових повторнонароджуючих, розроджених через природні пологові шляхи;

– I група – 47 жінок з ПД при попередній гестації, проведених за загальноприйнятими реабілітаційними та лікувально-профілактичними заходами;

– II група – 45 жінок з ПД при попередній гестації, проведених за вдосконалений нами алгоритмом;

Загальноприйняті реабілітаційні та лікувально-профілактичні рекомендації проводили згідно з рекомендаціями [6] та включали в себе такі моменти:

– комплексне обстеження жінок на етапі планування сім'ї з медико-генетичним скринінгом, функціональним, імунологічним та ендокринологічним обстеженням;

– додаткове обстеження терапевтом, окулістом і невропатологом до і в процесі всього гестаційного періоду;

– профілактика акушерських і перинатальних ускладнень з урахуванням чинників ризику.

Удосконалений нами алгоритм носив диференційований характер з урахуванням причин ПД при попередній гестації:

1. При ПД ендокринного генезу (екстрагенітальна патологія, початкове безпліддя ендокринного генезу) використовували препарати тівортин і глутаргін у загальноприйнятих дозуваннях в 10–14 тиж, 20–24 тиж і 30–34 тиж.

2. При ПД інфекційно-запального генезу (хронічні запальні захворювання генітальної і екстрагенітальної локалізації; інтраамніальне інфікування; обтяжений репродуктивний анамнез) використовували наступні препарати канефрон-Н і поліжінакс (для корекції мікробіоценозу статевих шляхів) в загальнотерапевтичних дозуваннях в такі терміни гестації: 10–14 тиж, 20–24 тиж і 30–34 тиж.

3. При поєднанні описаних вище варіантів ПД використовували всі наведені препарати в ті самі терміни вагітності.

Додатково до описаних лікувально-профілактичних методик була використана консультація перинатального психолога і за необхідності специфічна психотерапія. Питання про використання гормональної корекції (утрожестан, дуфастон) вирішувалося індивідуально під контролем основних ендокринологічних показників.

Для проведення досліджень була розроблена спеціальна карта, до якої були занесені основні особливості преморбідного фону, причини ПД при попередній гестації, дані про клінічний перебіг вагітності, пологів, стану новонароджених, післяпологового та неонатального періодів. Дані цих змін карт заносили до комп'ютера та оброблювали за допомогою програми «Excel».

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Жінки з ПД при попередній гестації складають групу високого ризику щодо розвитку повторних порушень в системі мати–плацента–плід (57,8%). Ці ускладнення розвиваються в 24–28 тиж (51,1%) і 29–32 тиж (33,3%); має різний генез (інфекційно-запальний – 38,5%; поєднаний – 34,6% і ендок-



ринний – 26,9%) з переважанням суб– (33,3%) і декомпенсованих форм (15,6%).

Розвиток повторної ПД у жінок з даною патологією при попередній гестації відбувається на тлі змін ендокринологічного статусу (зниження рівня плацентарного лактогену і естріолу) і вмісту плацентарних білків (збільшення рівня плацентарного  $\alpha$ -1-мікроглобуліну при одночасному зменшенні трофічного  $\beta$ -глікопротеїду і  $\alpha$ -2-мікроглобуліну фертильності).

Зміни психоемоційного статусу жінок з ПД при попередній гестації супроводяться погіршенням пам'яті, кмітливості і уваги (48,9%); фізичним і психологічним дискомфортом (34,0%); психотравмувальними ситуаціями під час справжньої вагітності (31,9%); занепокоєнням за стан свого здоров'я (31,9%); побоюванням за результат пологів, здоров'я майбутньої дитини і труднощів, пов'язаних з доглядом за новонародженим (21,2%); зниженням настрою і відчуттям пригніченості (21,2%); занепокоєнням за матеріальне і соціальне положення, а також за стосунки з родичами (21,2%); проявами напруженості (17,0%); різними порушеннями сну (14,9%) і відчуттями паніки, страху і відчаю (10,6%).

Зміни з боку вегетативної нервової системи у жінок з ПД при попередній гестації відбуваються в умовах автономного контуру, який контролює нормальну роботу серця та вегетативної нервової системи. Надалі, виникає виражене напруження регуляторних механізмів, що проявляється централізацією керування серцевої діяльності та різким підвищенням активності симпатичної нервової системи, а на заключному етапі вплив центрального контуру значно зменшується та знову формується патологічна вегетативна рівновага.

Використання вдосконалених лікувально-профілактичних заходів у жінок з ПД при попередній гестації дозволяє суттєво

знижити частоту повторної ПД (з 57,8% до 20,0%), яка частіше розвивалась після 33 тиж (51,1%), а її структурі лікувального ефекту можна вказати на відсутність випадків декомпенсації і наявність переважно компенсованої форми (88,9%).

При розродженні жінок з ПД в анамнезі завдяки використанню вдосконалених лікувально-профілактичних заходів відбувається зменшення рівня передчасного розриву плодкових оболонок (з 44,4% до 26,7%); дистресу-плода (з 48,9% до 20,0%), аномалій пологової діяльності (з 42,2% до 20,0%), кесаревих розтинів (з 31,1% до 11,1%).

При оцінюванні перинатальних наслідків розродження необхідно відзначити зниження сумарної частоти перинатальних втрат (з 66,7% до 22,2%); недоношеності (з 13,3% до 2,2%); середньотяжких форм асфіксії (з 22,3% до 6,7%); макроскопічних ознак інтраамніального інфікування (з 11,1% до 4,4%); постгіпоксичної енцефалопатії (з 26,2% до 9,1%) та реалізації внутрішньоутробного інфікування (з 14,3% до 4,5%).

## ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать, що розродження жінок з плацентарною дисфункцією при попередній гестації супроводжується високою частотою перинатальної патології внаслідок значного рівня порушень у системі «мати–плацента–плід», причому поєднаного генезу. З огляду на недостатню ефективність загальноприйнятних лікувально-профілактичних заходів нами удосконалена методика корекції плацентарної дисфункції у жінок цієї групи. Отримані клінічні, функціональні, лабораторні, мікробіологічні і вірусологічні результати підтверджують високу ефективність даної методики, що дає нам право рекомендувати для широкого використання в практичній охороні здоров'я.

## Дифференцированный подход к диагностике и коррекции повторной плацентарной дисфункции В.И. Бойко, Е.М. Лопатка

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что разрешение женщин с плацентарной дисфункцией при предыдущей беременности сопровождается высокой частотой перинатальной патологии вследствие значительного уровня нарушений в системе «мать–плацента–плод», причем сочетанного генеза. В связи с недостаточной эффективностью общепринятых лечебно-профилактических мероприятий нами усовершенствована методика коррекции плацентарной дисфункции у женщин этой группы. Полученные клинические, функциональные, лабораторные, микробиологические и вирусологические результаты подтверждают высокую эффективность данной методики, что дает нам право рекомендовать ее для широкого использования в практическом здравоохранении.

**Ключевые слова:** плацентарная дисфункция, диагностика, коррекция.

## The differentiated approach to diagnostics and correction of repeated placental dysfunction V.I. Boyko, E.M. Lopatka

Results of the spent researches testify that delivery of women with placental dysfunction at previous pregnancy «mother-placenta-fetus», and combined genesis is accompanied by high frequency perinatal pathologies owing to considerable level of infringements in system. In spite of insufficient efficiency of the standard treatment-and-prophylactic actions we improve a technique of correction of placental dysfunction at women of this group. The received clinical, functional, laboratory, microbiological and virologic results confirm high efficiency of the given technique that grants to us is right recommend it for wide use in practical public health services.

**Key words:** placental dysfunction, diagnostics, correction.

## Сведения об авторах

**Бойко Владимир Иванович** – Кафедра акушерства и гинекологии Сумской государственной университет, 40007, г. Сумы, ул. Римского-Корсакова, 2. E-mail: gin@med.sumdu.ua

**Лопатка Екатерина Мирославовна** – Кафедра акушерства и гинекологии Сумской государственной университет, 40007, г. Сумы, ул. Римского-Корсакова, 2

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вдовиченко Ю.П. Прогнозування та корекція фетоплацентарної недостатності у вагітних зі звичним невиношуванням в анамнезі / Ю.П. Вдовиченко, А.В. Ткаченко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2009. – № 2. – С. 78–85.
2. Венцівський Б.М. Прогнозування невиношування вагітності шляхом комплексної оцінки соматотипологічного та психологічного статусу вагітної / Б.М. Венцівський, А.Л. Костюк, О.О. Белов // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2011. – № 6. – С. 70–72.
3. Дубосарська З.М. Сучасні методи діагностики затримки внутрішньоутробного розвитку плода / З.М. Дубосарська // Тези доповідей науково-

- практичної конференції акушерів-гінекологів України. – Донецьк, 2012. – С. 69.
4. Запорожан В.М. Акушерство і гінекологія. / В.М. Запорожан, М.Р. Цегельський. – К.: Здоров'я, 2006. – 240 с.
  5. Колонійцева А.Г. Застосування утрощення в комплексній терапії звичного невиношування вагітності /

- А.Г. Колонійцева, С.П. Писарева, Г.Є. Яремко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2011. – № 4. – С. 144–146.
6. Радзинский В.Е. Плацентарная недостаточность и ее коррекция / В.Е. Радзинский, И.М. Ордянец // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 1. – С. 11–16.

Статья поступила в редакцию 16.02.2015

# Стан мікробіоценозу статевих шляхів у вагітних з ентеровірусною інфекцією

**М.І. Антонюк<sup>1</sup>, Н.О. Ємець<sup>2</sup>, Х.В. Зарічанська<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

<sup>2</sup>ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України, м. Київ

<sup>3</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

У статті наведено результати обстеження мікробіоценозу статевих шляхів вагітних з ентеровірусною інфекцією. Виявлено розширення спектра аеробної умовно-патогенної флори з середнім та високим ступенем мікробного обмінення, наявність гарднерел, виражене зниження кількості лактобацил. Отримані дані свідчать про необхідність розроблення та застосування ефективних заходів відновлення мікробіоценозу та місцевої імунорезистентності у вагітних з ентеровірусною інфекцією.

**Ключові слова:** ентеровірусна інфекція, вагітність, мікробіоценоз статевих шляхів.

Інфекція залишається основною причиною материнської та перинатальної смертності в багатьох країнах Європейського регіону. Достовірні дані свідчать, що хибний діагноз і неправильне ведення вагітності, пологів та післяпологового періоду призводять до зайвих витрат обмежених ресурсів охорони здоров'я [1].

Захворювання бактеріальної та вірусної етіології зумовлюють такі ускладнення, як втрата вагітності, передчасні пологи, плацентарна недостатність, синдром затримки розвитку плода, внутрішньоутробне і постнатальне інфікування плода [2, 3]. Стан вагітності завжди пов'язаний з підвищеним ризиком вірусного інфікування внаслідок певних змін імунної системи вагітної. Багато латентних інфекцій активуються саме під час вагітності. У той час, як внутрішньоутробне інфікування плода за наявності хронічних форм інфекції відбувається рідко, різні ускладнення гестаційного процесу, навпаки, спостерігаються часто [4, 5].

Значення персистивної інфекції у розвитку невиношування вагітності складне і дискусабельне. На даний час не встановлені чітко визначені мікроорганізми, що провокують звичну втрату вагітності. Проте, навіть за відсутності прямої специфічної дії інфекційних агентів на плід, морфофункціональні порушення репродуктивної системи, спричинені персистенцією мікроорганізмів в ендометрії з формуванням хронічного ендометриту, призводять до порушення розвитку ембріона [2–4].

Результати багатьох досліджень свідчать про зв'язок ентеровірусної інфекції з несприятливими наслідками вагітності [5, 6]. Біологічними особливостями ентеровірусів та спричинених ними інфекцій є персистенція в організмі інфікованої людини, значний поліморфізм клінічних проявів, залежність перебігу хронічного інфекційного процесу від стану імунітету вірусоносія. Існує багато доказів зв'язку ентеровірусної інфекції з розвитком різноманітних ускладнень вагітності, вроджених вад плода, насамперед, вад серця, травного тракту, а також цукрового діабету I типу у плода внаслідок ураження підшлункової залози Коксакі-вірусами [6, 7].

Питання генезу ускладнень вагітності в разі вірусного інфікування вивчені недостатньо та залишаються суперечливими. Перебіг і наслідки інфекційного процесу залежать від стану не тільки загального, але й місцевого імунітету та

мікробіоценозу піхви [8, 9]. Порушення гомеостазу нормальної мікрофлори може спричинити поширення інфекційного процесу з наступною системною відповіддю організму, несприятливим впливом інфекції на перебіг вагітності та розвиток плода.

Нормальна мікрофлора в організмі людини виконує трофічну, енергетичну функції, забезпечує фізико-хімічний гомеостаз епітелію, пригнічує ріст патогенів, стимулює імунну систему організму, зокрема місцевий імунітет, посилюючи секрецію sIgA [10]. Відомо про її участь у противірусному захисті організму. Відношення в системі мікрофлора-господар при дисбіозі набувають агресивного характеру та є причиною розвитку багатьох патологічних станів [2, 7].

Майже у половині випадків порушення стану мікробіоценозу піхви перебігають без клінічних проявів, залишаються невиявленими і, отже, непролікованими. Безсимптомні форми захворювання впливають на репродуктивне здоров'я іноді більшою мірою, ніж симптоматичні [1, 2]. Це змушує досліджувати стан мікробіоценозу піхви як потенційного резервуару мікробів-збудників, які можуть спричинити патологічний процес. Тому, ми вважали за доцільне дослідити стан мікробіоценозу статевих шляхів у вагітних з ентеровірусною інфекцією з метою оптимізації лікувально-профілактичних заходів.

**Мета дослідження:** вивчення особливостей мікрофлори статевих шляхів у вагітних з ентеровірусною інфекцією.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проаналізовано результати обстеження 30 жінок з одноплідною вагітністю та ентеровірусною інфекцією, які ввійшли до основної групи. Контрольну групу склали 30 жінок з одноплідною вагітністю та необтяженим акушерсько-гінекологічним і соматичним анамнезом.

Усім жінкам в динаміці вагітності проведено комплексне клініко-лабораторне обстеження. Діагноз ентеровірусної інфекції встановлювали на підставі епідеміологічного анамнезу, клінічних ознак, результатів лабораторного дослідження, зокрема, виявлення в сечі методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) ентеровірусів. Ідентифікацію збудників інфекційних захворювань та порушень мікробіоценозу урогенітального тракту проводили за допомогою комплексних досліджень, до яких входили мікроскопічні, культуральні, імуноферментні методи та ПЛР.

Якісний і кількісний склад мікроорганізмів урогенітального тракту досліджували шляхом відбору проб з трьох точок: сечівника, піхви, каналу шийки матки. Виділення та ідентифікацію мікроорганізмів проводили з використанням селективних та диференціально-діагностичних середовищ у відповідності з визначником Бергі.

Стан мікробіоценозу урогенітального тракту оцінювали за наявністю та концентрацією молочнокислих бактерій, аеробних та анаеробних бактерій, співвідношенням кількості аеробних і анаеробних бактерій. Результати мікроскопічного



Склад мікробіоценозу піхви обстежених вагітних

Мікрофлора	Групи жінок			
	Основна група, n=30		Контрольна група, n=30	
	n	%	n	%
<i>St. aureus</i>	13	43,3	5	16,7
<i>St. epidermidis</i>	9	30,0	5	16,7
<i>Str. viridans</i>	5	16,7	4	13,3
<i>Str. B haemolyt</i>	2	6,7	1	3,3
<i>Enterococcus spp.</i>	6	20,0	4	13,3
<i>Enterobacter cloacae</i>	2	6,7	1	3,3
<i>Pseudomonas aer.</i>	2	6,7	1	3,3
<i>Klebsiella pneumon.</i>	3	10,0	1	3,3
<i>Proteus vulgaris</i>	3	10,0	1	3,3
<i>Lactobacillus spp</i>	14	46,7	30	100,0
<i>Bifidobacterius</i>	10	33,3	25	83,3
<i>Peptococcus</i>	6	20,0	3	10,0
<i>Peptostreptococcus</i>	12	40,0	5	16,7
<i>Mobiluncus</i>	8	26,7	5	16,7
<i>E. coli</i>	7	23,3	3	10,0
<i>Gardnerella vaginalis</i>	12	40,0	1	3,3
<i>Ureaplasma urealiticum</i>	3	10,0	1	3,3
<i>Candida albicans</i>	3	10,0	1	3,3

дослідження характеризували за класифікацією Е.Ф. Кіра, (1995):

- нормоценоз – визначалися лактобацили, не виділялися грамнегативна мікрофлора та міцелій, спостерігались окремі лейкоцити та епітеліальні клітини;

- проміжний тип біоценозу – помірний або незначний вміст лактобацил, наявність грампозитивних коків, грамнегативних паличок, лейкоцитів, епітеліальних клітин;

- бактеріальний вагіноз – відсутність або поодинокі лактобактерії та значна кількість поліморфної грамнегативної та грампозитивної паличкової і кокової мікрофлори, лейкоцитів та «ключових» клітин;

- неспецифічний вагініт – поліморфна картина мікрофлори, велика кількість лейкоцитів, епітеліальних клітин, макрофагів.

Статистичне оброблення отриманих результатів дослідження проводили загальноприйнятими методами статистики.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік жінок основної групи склав  $28,4 \pm 2,5$  року, а контрольної –  $27,6 \pm 2,4$  року.

Результати дослідження стану мікробіоценозу піхви у вагітних контрольної групи свідчать про домінуючий рівень лактобактерій (100,0%), біфідобактерій (83,3%) та молочнокислих стрептококів (60,0%) на тлі невисокої частоти різноманітних штамів (золотистого та епідермального) стафілококів (по 16,7%) (таблиця). Серед факультативних анаеробних грамнегативних бактерій основне значення мали *E.coli*, яких виділено у 10,0% жінок контрольної групи. Одночасно виділялись інші грамнегативні палички – *Klebsiella pneumon.* (3,3%) та *Enterobacter cloacae* (3,3%). Таким чином, у здорових вагітних переважав нормоценоз та проміжний тип біоценозу піхви.

Про стан нормобіоценозу статевих шляхів у жінок контрольної групи свідчить також кількісний склад мікроор-

ганізмів. Високий ступінь засівання визначений у лактобактерій ( $10^7$ – $10^8$  КУО/мл), біфідобактерій ( $10^4$ – $10^6$  КУО/мл). У значно менших концентраціях висівали аеробні ( $10^3$ – $10^5$  КУО/мл), а також анаеробні мікроорганізми ( $10^2$ – $10^4$  КУО/мл).

У порівнянні з контрольною групою видовий склад мікрофлори піхви жінок основної групи був представлений більшою кількістю бактерій. Привертає увагу зниження кількості лактобацил (46,7%), біфідобактерій (33,3%) і молочнокислих стрептококів (23,3%). Одночасно відзначено ріст грампозитивної та грамнегативної паличкової й кокової мікрофлори, зокрема, штамів стафілокока (43,3% – переважно золотистого), ешерихій (23,3%), протея (10,0%), уреоплазм (10,0%), кандид (10,0%).

Нормоценоз піхви виявлено лише у 4 (13,3%), а проміжний тип біоценозу – у 6 (20,0%) вагітних з ентеровірусною інфекцією.

У 12 (40,0%) жінок основної групи діагностовано бактеріальний вагіноз, що характеризується відсутністю або зниженням лактобактерій, наявністю *Gardnerella vaginalis*, *Peptococcus*, *Peptostreptococcus* та інших.

Під час кількісного оцінювання сапрофітної мікрофлори у жінок з ентеровірусною інфекцією виявлено достовірне зниження лактобактерій до  $10^3$ – $10^5$  КУО/мл, біфідобактерій до  $10^2$ – $10^4$  КУО/мл. Водночас ступінь обсіменіння умовно-патогенними мікроорганізмами у цих жінок був вищий, ніж серед здорових: аеробних –  $10^5$ – $10^9$  КУО/мл, анаеробних мікроорганізмів –  $10^4$ – $10^6$  КУО/мл.

Під час порівняльного аналізу якісного складу мікрофлори виявлено різницю у видовому складі мікроорганізмів у вагітних контрольної та основної груп. У жінок з ентеровірусною інфекцією на тлі зниження кількісних показників висівання сапрофітних мікроорганізмів, які забезпечують колонізаційну резистентність слизових оболонок, зростає частота виявлення та кількості умовно-патогенних мікроорганізмів. До того ж, достовірно частіше мікроорганізми висіваються в асоціаціях.

Дослідження видового складу мікробіоценозу піхви залежно від терміну вагітності виявило, що у жінок контрольної групи зі зростанням терміну гестації загальний рівень колонізації бактеріями зменшується. На цьому тлі збільшується частота виявлення у піхві лактобацил та біфідобактерій.

На відміну від здорових вагітних, у жінок з ентеровірусною інфекцією в динаміці вагітності відзначено достовірне зменшення лактобацил до 23,3% (у контрольній групі – 100,0% ( $p < 0,05$ )), біфідобактерій до 13,3% (у контрольній групі – 80,0% ( $p < 0,05$ )). Поряд із цим, спостерігалася наявність грамнегативних паличок: *E.coli* – у 26,7%, *Klebsiella pneumoniae* – у 6,7%, *Enterobacter cloacae* – у 3,3% випадків.

Характерною особливістю мікробіоценозу піхви жінок основної групи протягом вагітності було часте виділення (у 6,7% випадків) синьогнійної палички. Представники роду *Pseudomonas* є типовими збудниками хронічних

інфекційних захворювань сечовивідних шляхів, а також внутрішньолікарняних інфекцій.

## ВИСНОВКИ

Таким чином, стан мікроекології піхви у вагітних з ентеровірусною інфекцією характеризувався широким спектром та високими кількісними показниками висівання умовно-патогенної мікрофлори, золотистого та епідермального стафілококів, кишкової палички, наявності гарднерел та дефіцитом лактобацил. Результати мікробіологічного обстеження у динаміці вагітності свідчать про дисбіоз піхви у цих жінок. Такий стан мікробіоценозу піхви погіршує перебіг та наслідки вагітності.

Отримані дані свідчать про необхідність своєчасного повного обстеження вагітних з ентеровірусною інфекцією та проведення лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на нормалізацію біоценозу статевих шляхів і підвищення локального імунітету, що дозволить зменшити кількість ускладнень вагітності та пологів.

## Состояние микробиоценоза половых путей у беременных с энтеровирусной инфекцией М.И. Антонюк, Н.А. Емец, К.В. Заричанская

В статье представлены результаты обследования микробиоценоза половых путей у беременных с энтеровирусной инфекцией. Выявлено расширение спектра аэробной условно-патогенной флоры со средней и высокой степенью микробного обсеменения, наличие гарднерел, выраженное снижение количества лактобацилл. Полученные данные свидетельствуют о необходимости разработки и применения эффективных мероприятий восстановления микробиоценоза и местной иммунорезистентности у женщин энтеровирусной инфекцией.

**Ключевые слова:** энтеровирусная инфекция, беременность, микробиоценоз половых путей.

## The state of microbiocenosis of genital tract in pregnant women with enterovirus infection M.I. Antonjuk, N.O. Iemets, K.V. Zarichanska

In the article we may see the results of investigation of microbiocenosis of genital tract in pregnant women with enterovirus infection. The dilation of spectrum of aerobic conditionally pathogenic flora with middle and high microbial contamination, the presence of gardnerella, marked reduction in the number of lactobacilli are discovered. The outcomes specify the necessity of development and application of the effective measures of renewal of microbiocenosis and local immune resistance for the women with enterovirus infection.

**Key words:** enterovirus infection, pregnancy, microbiocenosis of genital tract.

## Сведения об авторах

**Антонюк Марьяна Ивановна** – Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9. E-mail: kozar-17@ukr.net

**Емец Надежда Александровна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (067) 672-19-13. E-mail: pin-cet@ukr.net

**Заричанская Кристина Владимировна** – Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: zarichanska@ukr.net.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Оказание помощи при осложненном течении беременности и родов: Руководство для врачей / Под ред. И.А. Могилевкиной. Женева: ВОЗ, 2002. – 354 с.
2. Кицак В.Я. Вирусные инфекции беременных, патология плода и новорожденных: метод. рекомендации / В.Я. Кицак. – Кольцово, 2005. – 81 с.
3. Інфекції групи TORCH: ризик ураження плода та стратегія лабораторного моніторингу в період планування і під час вагітності / Ю.О. Рандюк, В.Д. Москалюк, А.М. Сокол // Буков. мед. вісн. – 2011. – № 1. – С. 164–170.
4. Роль і місце противірусної терапії в прекоцепційній підготовці жінок із синдромом втрати плода / В.І. Пирогова, С.О. Шурпяк, М.Й. Малачинська [та ін.] // Здоровье женщины. – 2011. – № 3. – С. 127–132.
5. Гинзбург Б.Г. Влияние некоторых вирусных инфекций на частоту репродуктивных потерь, внутриутробное и постнатальное развитие ребенка // Проблемы репродукции, 2011. – № 4. – С. 84–90.
6. Гейдарова Н.Ф. Оценка влияния энтеровирусной инфекции на состояние новорожденных // Фундаментальные исследования. – 2014. – № 4. – С. 72–75.
7. Maternal First-Trimester Enterovirus Infection and Future Risk of Type 1 Diabetes in the Exposed Fetus / H.R. Viskari, M. Roivainen, A. Reunanen [et al.] // Diabetes Care. 2012 Jun; 35 (6):1328–32.
8. Воронова О.А., Герасимова Н.М., Левчик Н.К. Индукция факторов местной иммунологической защиты при инфекциях влагалища // Российский журнал кожных и венерических болезней. – 2006. – № 1. – С. 52–55.
9. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология – К.: Полиграф плюс, 2006. – 481 с.
10. Стан місцевого імунітету і мікробіоценозу піхви у вагітних жінок з генітальною герпетичною інфекцією / Г.Б. Матейко, Б.М. Дикий, Н.Є. Козир // Профілактична медицина. – 2008. – № 3. – С. 28–31.

Статья поступила в редакцию 09.02.2015

# Ретроспективне оцінювання особливостей секреції стрес-асоційованих та гіпофізарно-тиреоїдних гормонів при перенесеній вагітності

І.А. Жабченко, З.Б. Хомінська, Г.Е. Яремко, Т.М. Коваленко, І.С. Ліщенко  
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

У статті представлено дані та теоретично обґрунтовано особливості секреції кортизолу, пролактину та гіпофізарно-тиреоїдних гормонів при перенесенні вагітності. Актуальність проблеми перенесення вагітності зумовлена значними змінами у фізіології складної біологічної системи мати–плацента–плід, які призводять до численних ускладнень перебігу запізнілих пологів, а також до високої неонатальної захворюваності та перинатальної смертності перенесених дітей.

**Ключові слова:** кортизол, пролактин, гіпофізарно-тиреоїдні гормони, вагітність фізіологічна, пролонгована, перенесена.

Питання ініціації пологової діяльності жінки як при фізіологічних, так і при патологічних пологах, які дотепер залишається до кінця нез'ясованим. При цьому велику увагу дослідники приділяють нейроендокринним механізмам регуляції запуску та розвитку пологової діяльності [1–3].

На сьогодні визначено роль глюкокортикоїдів плода в ініціації пологової діяльності, проте відносно людини ці дані не підтвердились [4, 5]. У той самий час визнано певні зміни концентрації гіпофізарних, тиреоїдних, наднирковозалозних гормонів на початку пологової діяльності, при фізіологічному, передчасному або пролонгованому терміні настання пологів [1, 3, 6]. При цьому гормональним аспектам невиношування приділяється значно більше уваги, ніж перенесеній вагітності.

Доведено, що концентрація кортизолу за умов передчасних пологів достовірно збільшується, при цьому існує позитивна кореляційна залежність між рівнем кортизолу в материнській венозній крові, крові вени та артерії пупкового канатика [3]. Цей факт привертає увагу до визначення концентрації кортизолу в крові вагітної як можливого критерію початку пологової діяльності в умовах фізіологічної вагітності та перенесення.

Концентрація кортизолу перед пологами підвищується і досягає свого максимуму на тлі пологової діяльності, що необхідно для

реалізації утеротопічної та адаптивної дії гормону. Кортизол здійснює інгібувальну дію на ензим метаболізму простагландинів – простагландиндегідрогеназу, що може сприяти розвитку передчасних пологів при введенні кортизолу або дексаметазону [7].

Секреція гіпофізарного гормону пролактину в період фізіологічних пологів має багатофазний характер. Концентрація гормону під час вагітності безперервно наростає, різко знижується під час пологів, досягаючи мінімуму за 2 год до народження дитини [8].

Патологія щитоподібної залози при вагітності часто призводить до невиношування, дискоординованої пологової діяльності, слабкості пологової діяльності та передчасних пологів [6, 9]. У той самий час, перенесена вагітність є певною ознакою гіпотиреозу [10].

**Мета дослідження:** проведення ретроспективного аналізу особливостей секреції кортизолу (К), пролактину (ПРЛ), тиреоїдного гормону (ТТГ), тироксину (Т<sub>4</sub>), балансу прогестерон/естрогени та кількоцитограм у жінок з перенесеною та пролонгованою вагітністю.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Ретроспективно проаналізовано результати обстеження 75 вагітних, із них 18 жінок із перенесеною вагітністю у терміні 41–42 тиж (1-а група) – основна, 33 жінки із пролонгованою вагітністю у терміні 41 тиж (2-а група) та 24 жінки із фізіологічним перебігом вагітності та своєчасним настанням пологів у терміні 39–40 тиж вагітності (3-я група).

Визначено концентрацію К, ТТГ та Т<sub>4</sub> радіомунним методом із використанням діагностичних тест-систем виробництва ІДП ІБОХНАНБ (Білорусь), лічильника Гамма-12, а також пролактину (ПРЛ) із використанням відповідної діагностичної тест-системи виробництва ХЕМА (Росія), фотометр MSR – 1000.

Одержані цифрові дані оброблялись згідно з методами математичної статистики із використанням t-критерію Стьюдента.

Таблиця 1

Концентрація К та ПРЛ в сироватці крові обстежених вагітних

Показник	Кількість жінок в групах обстежених		
	1-а група (n=18)	2-а група (n=33)	3-я група (n=24)
К, нмоль/л	(656,5±33,5)*	(761,4±31,9)**	775,2±31,7
ПРЛ, нг/мл	339,5±30,1	(445,0±21,6)**	392,5±23,3

Примітки: \* – різниця достовірна відносно показників жінок 3-ї групи (p<0,05); \*\* – різниця достовірна відносно показників жінок 1-ї групи (p<0,05).

Таблиця 2

Концентрація ТТГ та Т<sub>4</sub> в сироватці крові обстежених вагітних

Показник	Кількість жінок в групах обстежених		
	1-а група (n=18)	2-а група (n=33)	3-я група (n=24)
ТТГ, мМО/л	(2,57±0,25)*	(1,47±0,21)**	1,37±0,15
Т <sub>4</sub> , нмоль/л	168,9±6,8	193,4±13,6	180,3±8,1

Примітки: \* – різниця достовірна відносно показників жінок 3-ї групи (p<0,05); \*\* – різниця достовірна відносно показників жінок 1-ї групи (p<0,05).

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Ретроспективний аналіз гормональних показників, проведений після народження дитини, свідчить про високу концентрацію К в сироватці крові напередодні пологів у жінок із фізіологічною та пролонгованою вагітністю. Цифрові дані наведені в табл. 1.

У жінок із переносуванням у 41–42 тиж вагітності спостерігалось достовірне зниження секреції К відносно показників жінок 2-ї та 3-ї груп. У жінок із пролонгованою вагітністю концентрація К в крові не відрізнялась від норми.

Тенденцію до зниження за умов переносування мала також концентрація ПРЛ в крові вагітних. При пролонгованій вагітності цей показник, навпаки, мав тенденцію до підвищення відносно показника жінок контрольної групи та був достовірно вищим за такий при переносуванні. Досить високі концентрації К та ПРЛ напередодні пологів є однією з складових комплексу гормональних передпологових змін, необхідних для запуску та фізіологічного розвитку пологової діяльності, а також адекватного забезпечення адаптаційних реакцій матері та плода в цей період [1, 5, 8].

Секреція ТТГ у жінок 1-ї групи достовірно перевищувала таку у вагітних інших двох груп.

Концентрація Т<sub>4</sub> при переносуванні мала тенденцію до зниження, проте достовірної зміни цього показника не визначалось. Цифрові дані представлені у табл. 2.

Отже, при переносі вагітності спостерігалась певна напруженість гіпофізарної ланки регуляції тиреоїдної функції, хоча концентрація ТТГ у жінок 1-ї групи знаходилась в межах референтної норми для використання тест-систем (0,4–4,0 мМО/л). Ураховуючи останнє, слід зазначити, що, на думку багатьох дослідників,

**Ретроспективная оценка особенностей стресс-ассоциированных и гипофизарно-тиреоидных гормонов при переношенной беременности**  
**И.А. Жабченко, З.Б. Хоминская, А.Е. Яремко, Т.Н. Коваленко, И.С. Лищенко**

В статье представлены данные и теоретически обосновано значение особенностей секреции кортизола, пролактина и гипофизарно-тиреоидных гормонов при переношенной беременности. Актуальность проблемы перенашивания беременности обусловлена значительными изменениями в физиологии сложной биологической системы мать–плацента–плод, которые в дальнейшем могут привести к множественным осложнениям течения беременности, а также к высокой неонатальной заболеваемости и перинатальной смертности переношенных детей.

**Ключевые слова:** кортизол, пролактин, гипофизарно-тиреоидные гормоны, переношенная беременность, пролонгированная беременность, физиологическая беременность.

зокрема членів Американської асоціації клінічної ендокринології, підвищення концентрації ТТГ в сироватці крові пацієнтів понад 2,5 мМО/л необхідно розглядати як певне відхилення від норми, оскільки більш ніж у 95 % здорових людей секреція ТТГ нижча за даний показник [11].

Таким чином, переносна вагітність на 41–42 тиж вагітності характеризується певними змінами досліджених гормонів, які, з одного боку, можуть сприяти порушенню механізмів запуску пологів, а, з другого – бути використаними в якості прогностичних і діагностичних критеріїв переносування. Проте, зниження концентрації фетоплацентарних гормонів в крові відносно показників здорових жінок свідчить про необхідність підвищеного контролю за станом вагітної із пролонгацією вагітності понад 41 тиж.

**ВИСНОВКИ**

Переносування вагітності супроводжується суттєвими змінами гормонального балансу у жінок в 41–42 тиж вагітності, а саме концентрація кортизолу в сироватці крові обстежених жінок достовірно нижча, а тиреотропного гормону вища, ніж у жінок із фізіологічною вагітністю в останні терміни гестації; концентрація пролактину та тироксину у цих жінок має тенденцію до зниження.

Характер секреції досліджених гормонів у жінок із пролонгованою вагітністю в останні тижні вагітності відповідає нормі.

Зміни співвідношення між концентрацією кортизолу, пролактину, тиреотропного гормону та тироксину в крові жінок з переносною вагітністю на 41–42 тиж гестації можуть підтримувати інертність міометрія та сприяти розвитку переносування.

**Retrospective evaluation especially secretion of stress-associated and pituitary-thyroid hormones in post-term pregnancy**  
**I. Zhabchenko, Z. Hkominska, A. Yaremko, T. Kovalenko, I. Lishchenko**

The article presents data and theoretically grounded value features of cortisol, prolactin and pituitary-thyroid hormones in prolonged pregnancy. Urgency of the problem post-term pregnancy due to significant changes in the physiology of a complex biological system mother–placenta–fetus, which can then lead to multiple complications of pregnancy and a high incidence of neonatal and perinatal mortality of post-term children.

**Key words:** cortisol, prolactin, pituitary-thyroid hormones, post-term pregnancy, prolonged pregnancy, physiological pregnancy.

**Сведения об авторах**

**Жабченко Ирина Анатольевна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороди, 8; тел.: (044) 483-90-81, (067) 504-35-18

**Хоминская Зинаида Борисовна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороди, 8; тел.: (044) 483-80-59, (066) 057-75-15

**Яремко Анна Евгениевна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороди, 8; тел.: (044) 483-90-81, (067) 505-45-17

**Коваленко Тамара Николаевна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороди, 8; тел.: (044) 483-90-81, (066) 722-79-27

**Лищенко Инесса Сергеевна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороди, 8; тел.: (044) 483-90-81, (067) 500-09-45

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Тимошенко Л.В. Акушерская эндокринология / Л.В. Тимошенко, Т.Д. Травянок, Т.Д. Гланц //К.: Здоров'я, 1981. – 280 с.  
2. Резніченко Г.І. Переносна вагітність / Г.І. Резніченко // Запорозький медичний журнал. – 2000. – № 5–6 (7–8). – С. 23–26.  
3. Сидельникова В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии / В.М. Сидельникова // М.: МЕД-прессинформ, 2007. – 352 с.  
4. Liggins C.C. Adrenocortical – related maturational events in the fetus / C.C. Liggins // Am. G. Obstet.

Gynecol. – 1976. – Vol. 126. – P. 931.  
5. Liggins C.C. The mechanism of initiation of parturition of the ewe / C.C. Liggins, R.J. Fairclough, S.A. Grieves // Recent Prog. Horm. Res. – 1973. – V. 29. – P. 111.  
6. Guidelines of the American Thyroid Association for the Diagnosis and Management of the Thyroid Disease During Pregnancy and Postpartum // Thyroid. – 2011. – Vol. 21, № 10. – P. 1–46.  
7. Patel F.A. Regulation of prostaglandin dehydrogenase (PGDH) activity by cortisol and progesterone may involve paracrine/autocrine interaction and effects on levels of PGDN mRNA / F.A. Patel // Program of the 45<sup>th</sup> Annual Meeting of Society for Gynecologic Investigations. – 1998. – P. 13–17.  
8. Йен С.К. Проллактин и репродуктивная функция человека / С.К. Йен, Р.Б. Джарре // М.: Медицина. – 1998. – С. 318–353.  
9. De Groot L. Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: an Endocrine Society clinical practice guideline / L. Groot, M. Abalovich, E.K. Alexander // J. Clin. Endocrinol.

Metab. – 2012. – Vol. 97 (8). – P. 2543–2565.  
10. Романенко Т.Г. Особенности функционирования щитовидной железы у беременных на фоне йододефицита / Т.Г. Романенко, О.И. Чайка // Международный эндокринологический журнал. – № 4 (60). – 2014. – С. 38–42.  
11. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults Cosponsored by the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association // Clinical and experimental thyroidology. – 2012. – Vol. 8, № 3. – P. 11–12.

Статья поступила в редакцию 16.02.2015



# Напівкількісний спосіб візуального оцінювання об'єму післяпологової крововтрати

**А.В. Чернов**

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

Метод візуального оцінювання об'єму післяпологової крововтрати є найбільш поширеним у світовій клінічній практиці. Традиційно візуальне оцінювання використовують у вигляді кількісного способу, тобто намагаються визначити об'єм крововтрати в мілілітрах. Проведене дослідження демонструє низьку чутливість кількісного способу та велику похибку в бік недооцінювання для об'ємів крові  $\geq 300$  мл. Запропонований новий напівкількісний спосіб ґрунтується на даних чутливості візуального оцінювання, позбавляє лікаря необхідності вгадувати об'єм втраченої крові, а також демонструє більшу частоту правильної оцінки у порівнянні з кількісним способом. Навчання медичного персоналу значно покращує правильність візуального оцінювання об'єму крововтрати напівкількісним способом.

**Ключові слова:** післяпологова кровотеча, післяпологова крововтрата, післяпологовий період.

Добре відомо, що післяпологова кровотеча (ППК) є однією з головних причин загибелі породілей у світі. В Україні за останні 5 років в структурі причин материнської смертності ППК посідає друге місце (за виключенням 2012 року, коли ППК опинилась на першому місці).

Згідно з визначенням ВООЗ післяпологовою кровотечею вважають «втрату  $\geq 500$  мл крові протягом 24 год після народження дитини» [1–3]. Ця дефініція визнана провідними професійними асоціаціями світу як така, що рекомендується до широкого клінічного використання [4–8]. Нещодавно в Україні набула чинності нова клінічна настанова «Акушерські кровотечі» (наказ МОЗ України від 24.03.14 № 205) [9], яка пропонує наступне визначення ППК: «кровотеча, що перевищує 500 мл, або будь-яка кровотеча, що супроводжується порушенням гемодинамічного стану породіллі протягом 6 тиж після народження плода».

За наявності чіткої дефініції діагностування ППК, на перший погляд, не має бути складним завданням. Але існування кількісної межі надмірної крововтрати у 500 мл потребує точного визначення об'єму втраченої крові.

У клінічній практиці об'єм крововтрати в послідовий та післяпологовий періоди найчастіше визначають шляхом візуального оцінювання. Простота та швидкість цього методу робить його найбільш поширеним в клінічних закладах як розвинутих країн, так і країн, що розвиваються. Разом із цим, неточність візуального оцінювання крововтрати, його суб'єктивність та досить велика похибка в бік недооцінки, яка є тим більшою, чим більшою є крововтрата, зазначається у численних дослідженнях [10–16].

Для покращання точності візуального оцінювання запропоновано не багато підходів: навчання медичного персоналу, використання піктограм та MAR-метод. Кожен із цих підходів демонструє певні результати, має переваги та недоліки.

## Навчання медичного персоналу

Dildy та співавтори (2004) провели дослідження ефективності навчання медичних працівників (молодих лікарів,

досвідчених лікарів, співробітників кафедри) візуальному оцінюванню крововтрати. Для цього використовували 7 зразків крововтрати (так званих станцій), в яких відомі об'єми крові (25 мл, 35 мл, 80 мл, 100 мл, 350 мл, 400 мл та 1200 мл) були абсорбовані поглинальними пелюшками, великими та малими прокладками (засіб жіночої гігієни), а також великими марлевими серветками (так звана лапаротомна серветка) та малими марлевими серветками (тупфер). Учасникам пропонували оцінити об'єм крові у мілілітрах у кожному зразку, а потім проводили коротку навчальну сесію у вигляді презентації PowerPoint з демонстрацією різних об'ємів крові на різних поглинальних об'єктах (пелюшки, серветки, прокладки тощо). Після цього учасникам пропонували повторно оцінити візуально об'єми 7 зразків крововтрати. Результати свідчать, що первинне оцінювання (до навчальної сесії) супроводжувалось тенденцією до переоцінки малих об'ємів та недооцінки великих об'ємів крові. Схильність до похибки не залежала від досвіду роботи лікаря – однаково помилялись і досвідчені, і молоді лікарі. Навчальна сесія достовірно зменшувала (але не усувала) як переоцінку, так і недооцінку крововтрати. Особливо цінним автори вважають зменшення недооцінки об'ємів 350 мл, 400 мл, 1200 мл після навчання, що в клінічних умовах може потенційно зменшувати пов'язану з крововтратою материнську захворюваність та смертність. Головним недоліком дослідження є використання переважно малих об'ємів крові, що значно знижує цінність його результатів для акушерських пацієнток, у яких крововтрата 25–400 мл є клінічно не значущою, оскільки може бути легко компенсованою за рахунок внутрішніх механізмів підтримки ОЦК [11].

Sukprasert та співавтори використали той самий дизайн дослідження, що й Dildy, але об'єми крові були дещо більшими, хоча й не перевищували 250 мл. Учасниками дослідження стали 90 медичних сестер. Автори підкреслюють, що навчання достовірно покращує точність оцінки об'єму крововтрати, але не позбавляє від похибки в кожному індивідуальному випадку [17].

Al-Kadri зі співавторами (2014) провели дослідження, в якому взяли участь 123 медичних працівників. Протягом трьох фаз дослідження учасники візуально оцінили 30 різних зразків симульованої крововтрати (по 10 зразків на кожен фазу) об'ємом від 200 мл до 2000 мл. Кожна фаза проходила до та після навчання візуальному оцінюванню крововтрати. Правильність візуальної оцінки достовірно покращилась між першою та другою фазами дослідження; між другою та третьою фазами достовірного покращання точності оцінки не було. Разом із цим для об'ємів  $\geq 550$  мл залишилась стала тенденція до недооцінки з похибкою від 50 до 200 мл [18].

Akhlaghi та співавтори дослідили вплив навчання на точність оцінки великих об'ємів крововтрати (500 мл, 1000 мл, 1500 мл, 2000 мл, 2500 мл та 3000 мл) у молодих лікарів (резидентів). Дослідження складалось з трьох фаз: перед-тест (оцінка зразків крововтрати); навчальна сесія; пост-тест (повторна оцінка зразків крововтрати). Автори продемонстрували достовірне покращання результатів візуального

оцінювання для всіх шести зразків крові після навчальної сесії. Але з опису дизайну дослідження незрозуміло, чи використовували після навчальної сесії ті самі зразки крововтрати, чи пропонували учасникам оцінити нові? Зрозуміло, що при повторному оцінюванні тих самих зразків міг спрацювати ефект запам'ятовування зразка, а справжнього покращання точності візуальної оцінки могло й не відбутися [19].

Maslovitz та співавтори продемонстрували, що лікарі рідше помилялись під час поетапного оцінювання симульованої крововтрати з фіксованим загальним об'ємом 3,5 л, тобто на етапах 1 л, 2 л, 3,5 л (недооцінка 32%), ніж при підсумковому оцінюванні загального об'єму наприкінці симуляційного сценарію (недооцінка 49%) [20]. Разом із цим оцінювання великих об'ємів супроводжувалась похибкою >30% незважаючи на спосіб оцінювання.

Moscato та співробітники досліджували вплив навчання на покращання точності візуального оцінювання об'єму крововтрати у технічного персоналу відділень екстреної допомоги. Фіксовані об'єми рідкої крові без згортків виливали на абсорбуючі та неабсорбуючі поверхні. Одна група учасників проходила навчання шляхом вивчення реальних зразків розлитої крові, друга група – шляхом презентації PowerPoint з фотознімками зразків крововтрати. Через місяць учасникам з обох груп пропонували оцінити нові зразки крововтрати. Результати показали, що середній відсоток помилок в першій групі знизився з 74% $\pm$ 41% до 59% $\pm$ 20% ( $p<0,15$ ), а в другій групі з 56% $\pm$ 17% до 45% $\pm$ 17% ( $p<0,05$ ), хоча, як видно, в обох групах відсоток помилок при візуальному оцінюванні об'єму крові залишався надто високим незважаючи на проведене навчання [21].

#### Використання піктограм

Bose з колегами, використовуючи симульовану крововтрату продемонстрували достовірне візуальне недооцінювання 500 мл, 1000 мл та 1500 мл, які були розлиті на підлозі; 350 мл на великій серветці розмірами 45 см  $\times$  45 см та 2000 мл, які були розлиті на ліжку та на підлогу. Автори зробили клінічне керівництво з візуального оцінювання різних об'ємів крові у вигляді серії фотознімків різних об'ємів крові (піктограми), але, на жаль, не дослідили, чи покращує використання цього керівництва точність візуального оцінювання післяпологової крововтрати [10].

#### MAR-метод

Merlin, Alter та Raffel запропонували метод, який назвали на свою честь, використовуючи перші літери власних прізвищ – MAR-метод. Суть методу полягає у наступному. Консервовану кров обережно виливали безпосередньо на вінілову підлогу порціями по 50 мл, не розбризкуючи та створюючи рівномірну пляму (калюжу). Два чоловіки на зріст близько 172–175 см (експериментатори) використовували власні кулаки у якості вимірювального пристрою. Після додавання кожної нової порції крові експериментатори по черзі визначали скільки стиснутих кулаків, повернутих дорзальною поверхнею догори, необхідно, щоб повністю покрити поверхню калюжі крові. Кулак тримали на відстані близько 5 см від поверхні підлоги. Автори з'ясували, що один кулак покриває калюжу крові у 20 мл. Учасникам експерименту спочатку пропонували візуально оцінити об'єм крові в двох калюжах крові на підлозі (мала калюжа – 450 мл та велика калюжа 1200 мл), а потім протягом 1 хв пояснювали, як користуватися MAR-методом. Після цього учасники здійснювали повторне оцінювання об'єму крові в двох калюжах за допомогою MAR-методу. Загалом 74 учасника мали помилку у 120% та 73% при візуальному оцінюванні малої та великої калюжі крові відповідно. При використанні MAR-методу середня частота помилок достовірно зменшилась на 76% для малої ка-

люжі крові та на 40% для великої калюжі. Залишається незрозумілим як метод працюватиме на інших поверхнях, крім вінілової підлоги, в тому числі на поглинальних пелюшках, а також при нерівномірному розподілі крові на поверхні. Крім того, різниця розмірів кулаків у людей різної статі та з різними морфометричними показниками створює сприятливі умови для суб'єктивного оцінювання об'єму [22].

Таким чином, запропоновані підходи до покращання точності візуального оцінювання об'єму післяпологової крововтрати здатні дещо зменшити неточність оцінки, але не позбавляють від похибки під час оцінювання великих об'ємів крові ( $\geq 500$  мл). Оскільки в більшості наведених вище досліджень розподіл отриманих значень не був нормальним (не розподіл Гауса) ані до, ані після навчання, автори аналізували значення медіани. Наближення значення медіани при візуальному оцінюванні до реального значення крововтрати є важливим досягненням навчання, але лише зі статистичної точки зору. Клінічна користь подібного результату оцінювання для окремої пацієнтки з патологічною кровотратою є сумнівною, оскільки потребу у «точному визначенні об'єму крововтрати у кожної пацієнтки з ППК» не можна задовольнити «більш частим вгадуванням реальної крововтрати з меншою похибкою», яке спостерігається після навчання.

Крім того, всі спроби покращити точність візуального оцінювання крововтрати фактично спрямовані на перетворення «візуального вгадування» у кількісний метод (визначення об'єму крові в мілілітрах). Як видно з даних літератури, зробити це не вдається: переважна більшість спроб оцінити візуально об'єм крові  $\geq 500$  мл в мілілітрах супроводжується помилками. На основі наведеного вище можна стверджувати, що у певній кількості випадків загигілей породілей від ППК справжній (реальний, істинний) об'єм втраченої крові не лише був недооцінений, він так і залишився невідомим. Причина цього – використання візуального оцінювання крововтрати на всіх етапах надання допомоги. Ми вважаємо, що ППК залишатиметься однією з головних причин материнської смертності допоки візуальне оцінювання післяпологової крововтрати буде помилково вважатися кількісним методом (оцінка в мл) та буде використовуватися для оцінювання великих об'ємів крововтрати ( $\geq 500$  мл).

Беручи до уваги поширеність візуального методу годі чекати негайної відмови від такого швидкого та зручного способу оцінювання об'єму післяпологової крововтрати, який використовують у світовій практиці багато десятиліть. Тому ми вирішили з'ясувати, за яких умов та за якого об'єму крововтрати використання візуального методу є достатньо точним та може ефективно використовуватись в клінічній практиці.

**Мета дослідження:** вивчити показник чутливості кількісного візуального оцінювання для різних об'ємів післяпологової крововтрати. На основі отриманих даних запропонувати новий спосіб використання візуального оцінювання об'єму післяпологової крововтрати та дослідити його ефективність.

#### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили у два етапи. Перший етап було проведено на базі пологового відділення Київської міської клінічної лікарні № 1, другий етап – на базі кафедри акушерства та гінекології № 1 НМАПО імені П.Л. Шупика.

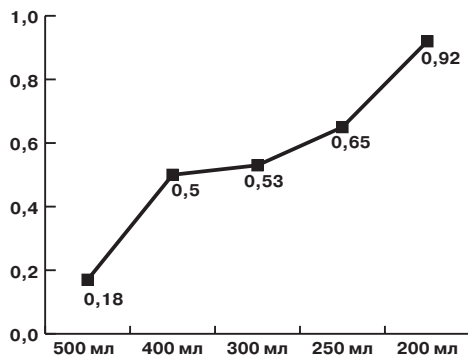
**На першому етапі** дослідження у 84 жінок, які народили через природні пологові шляхи, оцінювали післяпологову кровотрату за допомогою спеціально розробленої одноразової стерильної пелюшки-приймача з градуйованим резервуаром [23]. Для цього одразу після народження дитини та вилиття задніх навколоплодових вод під сідниці жінки підклали пелюшку, яка має липку стрічку для фіксації до шкіри для запобігання розтіканню крові. Народження посліду

здійснювали на пелюшку з використанням методики активного ведення третього періоду пологів. Після цього проводили огляд та, за потреби, відновлення цілості пологових шляхів чи допомогу при затримці посліду або його частин. У випадку ППК здійснювали заходи по зупинці відповідно до чинної клінічної настанови. При цьому вся кров з пологових шляхів потрапляла у градуйований резервуар приймача.

Об'єм крові оцінювали відповідно до градування резервуару (пряме вимірювання). Потім усю кров з резервуару виливали на стандартну поглинальну пелюшку, яку зазвичай використовують під час та після пологів (розміри 90×60 см або 60×60 см). Після цього пропонували акушерці або лікарю, які не знали, який об'єм крові було зібрано у резервуар приймача, візуально оцінити об'єм крові на пелюшці в мілілітрах (кількісне візуальне оцінювання). Отримані значення об'єму записували та аналізували. Поглинальні пелюшки з плямами крові різних об'ємів фотографували. Розраховували чутливість візуального оцінювання для об'ємів крові 200 мл, 250 мл, 300 мл, 400 мл, 500 мл.

Достовірність зміни результатів оцінювання визначали за критеріями t-Ст'юдента для зв'язаних сукупностей та непараметричного критерію  $\chi^2$ .

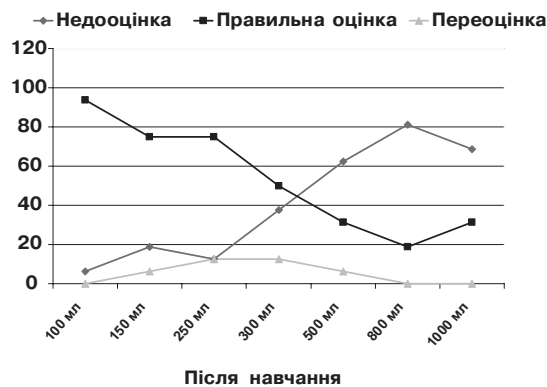
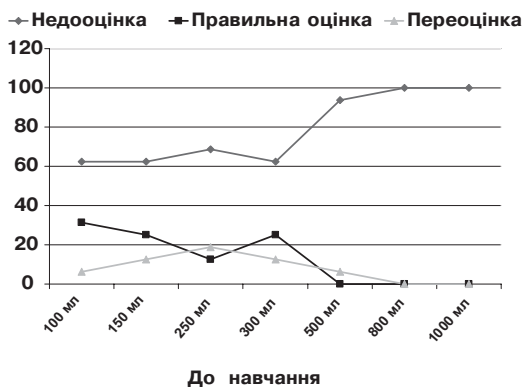
**На другому етапі** дослідження формували дві групи лікарів акушерів-гінекологів. Групи не відрізнялись між собою за середнім стажем роботи, лікарі обох груп мали досвід роботи у пологовому блоці. Для обох груп готували єдину презентацію PowerPoint з фотознімками поглинальних пелюшок з плямами крові різного об'єму (від 100 мл до 1000 мл), отриманих на першому етапі дослідження. Першій групі (основна – 15 лікарів) демонстрували презентацію та пропонували візуально оцінити об'єм крові на пелюшках за принципом «менше ніж 300 мл, дорівнює 300 мл, більше ніж 300 мл» (напівкількісний спосіб). Другій групі (контрольна



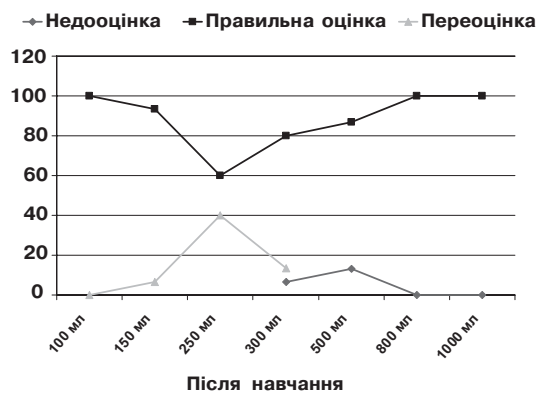
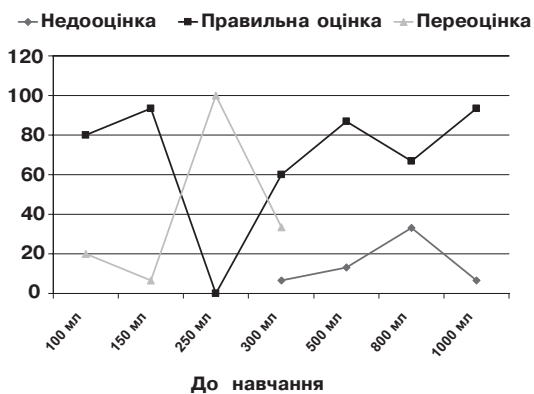
Мал. 1. Показники чутливості візуального оцінювання різних об'ємів крововтрати

– 16 лікарів) під час демонстрації слайдів пропонували оцінювати об'єм крові на пелюшках у мілілітрах (кількісний спосіб). Потім в обох групах проводили коротку навчальну сесію, під час якої в першій групі демонстрували слайди зі зразками об'єму крові у 300 мл та просили учасників запам'ятати, як виглядає цей об'єм на поглинальних пелюшках, а в другій групі знову показували всі слайди по черзі, інформуючи щодо реального об'єму крові на кожній пелюшці. Після цього лікарям в обох групах пропонували повторно здійснити візуальне оцінювання об'ємів крові на слайдах. У другій групі під час повторної презентації послідовність слайдів змінювали, щоб уникнути запам'ятовування зразків. До та після навчання учасники записували результати оцінювання на аркушах паперу, які після закінчення презентації збирали та аналізували.

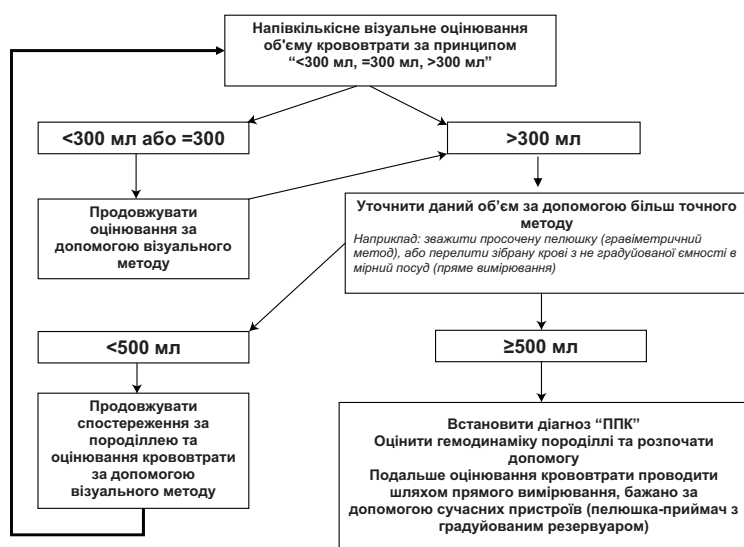
В обох групах підраховували частоту «недооцінки», «правильної оцінки», «переоцінки» для кожного зразка кро-



Мал. 2 Вплив навчання на результати кількісного візуального оцінювання об'єму крововтрати



Мал. 3 Вплив навчання на результати напівкількісного візуального оцінювання об'єму крововтрати



Мал. 4. Інтегрований алгоритм оцінювання об'єму післяпологової крововтрати

вовтрати до та після навчання. Особливістю інтерпретації результатів в основній групі була відсутність можливості недооцінки для зразків «менше 300 мл» та відсутність можливості переоцінки для зразків «більше 300 мл».

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

### Перший етап дослідження

Показники чутливості традиційного кількісного візуального оцінювання розраховані для об'ємів крові 200 мл, 250 мл, 300 мл, 400 мл, 500 мл, наведені на мал. 1. Представлення показників чутливості у вигляді графіка дозволяє побачити, що зростання об'єму крові, яке оцінюють візуально, супроводжується зменшенням чутливості методу. Так, в нашому дослідженні для крововтрати 500 мл чутливість візуального оцінювання не перевищувала 20%, тоді як для об'єму 200 мл чутливість була високою – 92%. Об'єм крововтрати 300 мл мав граничне значення чутливості, тобто за меншого об'єму крові чутливість збільшувалась, за більшого об'єму – зменшувалась.

Таким чином, в нашому дослідженні візуальний метод продемонстрував високі показники чутливості при оцінюванні крововтрати  $\leq 300$  мл.

Крім того, привертає увагу велика варіабельність (у середньому 48%) оцінок експертів, при аналізі того самого об'єкту. Це свідчить про неузгодженість думок експертів щодо оцінки різних об'ємів крововтрати та високий рівень суб'єктивізму під час оцінювання.

Отримані нами дані дозволяють пояснити причину систематичного візуального недооцінювання великих об'ємів крові. Метод має низьку чутливість для визначення в мілілітрах будь якого об'єму крововтрати, який є більшим за 300 мл. Слід підкреслити, що на даному етапі нашого дослідження жодного випадку переоцінки об'єму крові (хибнопозитивна оцінка) за допомогою візуального методу не було.

Таким чином, використання візуального методу для об'ємів крові  $>300$  мл не лише позбавлено сенсу, але й супроводжується безпосередньою загрозою для життя породіллі. Так, лише одна жінка з п'яти з післяпологовою крововтратою  $\geq 500$  мл буде розпізнана як така, що має ППК. Решті породілей діагноз ППК буде встановлений несвоєчасно, тобто за набагато більшої крововтрати.

Результати нашого дослідження свідчать про неприпустимість подальшого використання візуального оцінювання післяпологової крововтрати у якості кількісного методу, якщо об'єм втраченої крові є більшим за 300 мл.

### Другий етап дослідження

Усвідомлюючи сильні та слабкі сторони візуального методу, а також клінічні реалії, ми запропонували новий спосіб візуального оцінювання, який назвали «напівкількісним».

В основі методу знаходяться три основних парадигми:

- Візуальний метод має високу чутливість при оцінюванні крововтрати об'ємом  $\leq 300$  мл
- Об'єм крововтрати 300 мл має граничне значення чутливості, тобто за меншого об'єму чутливість збільшується, за більшого об'єму – зменшується.
- Якщо візуально об'єм втраченої крові здається більшим за 300 мл, слід уникати подальшого використання візуального оцінювання, оскільки його чутливість є дуже низькою, та негайно переходити до більш точних методів (пряме вимірювання, гравіметричний метод)

Описати метод можна наступним чином:

- Крововтрату оцінюють візуально за принципом «менше 300 мл, дорівнює 300 мл, більше 300 мл».

Результати застосування напівкількісного способу візуального оцінювання у порівнянні з традиційним кількісним способом до та після навчання лікарів, наведені на мал. 2 та 3.

Як видно, традиційне кількісне візуальне оцінювання супроводжувалося високою частотою недооцінки, яка була більш значною для об'ємів крові  $\geq 500$  мл. У нашому дослідженні навчання достовірно зменшувало частоту візуальної недооцінки та збільшувало частоту правильної оцінки для об'ємів крові  $\leq 300$  мл ( $p < 0,001$ ) і складало 64,1% помилок до навчання і 18,8% після навчання. Разом із цим, при об'ємах крововтрати  $\geq 500$  мл навчання давало менший ефект, хоча достовірність змін зберігалася (97,2% помилок до навчання і 70,8% після навчання,  $p < 0,05$ ), що співпадає з даними інших авторів.

Загалом, якщо до навчання недооцінка об'ємів крові складала 78,6%, то після навчання кількість недооцінок достовірно зменшувалась до 41,1% ( $p < 0,05$ ).

Але навчання в будь-якому разі достовірно наближувало результати оцінювання до справжніх ( $p < 0,001$ ).

Для напівкількісного методу візуального оцінювання навіть до навчання була характерна висока частота правильної оцінки як малих, так і великих об'ємів. Цікавим є те, що 100% учасників переоцінили зразок крові 250 мл та розцінили його як «дорівнює 300 мл» – 33% учасників та «більше 300 мл» – 67% учасників. Навчання наближувало частоту правильної оцінки малих та великих об'ємів до 100% ( $p < 0,001$ ), хоча переоцінка об'єму 250 мл зберігалася.

Таким чином, запропонований нами напівкількісний спосіб візуального оцінювання крововтрати продемонстрував більшу частоту правильної оцінки та меншу часту недооцінки в порівнянні з традиційним кількісним способом.

Зрозуміло, що результат оцінювання «більше 300 мл» не надає повної інформації щодо тяжкості крововтрати у породіллі, але змушує лікаря/акушерку залучати для подальшого оцінювання об'єму втраченої крові більш точні методи (пряме вимірювання та зважування), замість того, щоб намагатися вгадати об'єм у мілілітрах.

Ураховуючи зазначене вище, ми запропонували інтегрований алгоритм оцінювання об'єму післяпологової крововтрати (мал. 4). Головна ідея алгоритму полягає у викорис-



танні результату візуального оцінювання «більше ніж 300 мл» у якості триггеру для переходу з візуального оцінювання на більш точні методи (пряме вимірювання або зважування).

### ВИСНОВКИ

Запропонований нами напівкількісний спосіб візуального оцінювання ґрунтується на показниках чутливості візуального методу для різних об'ємів крововтрати. У порівнянні з традиційним кількісним оцінюванням напівкількісний спосіб позбавляє лікаря/акушерку необхідності вгадувати об'єм крові у мілілітрах у випадку надмірної крововтрати після пологів.

Хоча впровадження способу потребує навчання медичного персоналу із залученням технологій медичної симуляції, саме по собі навчання є лише візуальним запам'ятовуванням зразків крові об'ємом 300 мл на пелюшках та/або у емностях, тобто є короткотривалим та простим. Спосіб демонструє високу частоту правильної оцінки великих об'ємів

крові ( $\geq 500$  мл) як до, так й після навчання, а також дуже низьку частоту недооцінки великих об'ємів крові ( $\geq 500$  мл), особливо після навчання.

Необхідно зазначити, що спосіб слід використовувати в контексті інтегрованого алгоритму, який передбачає залучення прямого вимірювання та/або гравіметричного методу у всіх випадках, коли візуально оцінена крововтрата є більшою за 300 мл.

Головною перевагою алгоритму є усунення недооцінки крововтрати, пов'язаною з кількісним візуальним оцінюванням об'ємів крові, що перевищують 300 мл.

Недоліком алгоритму є те, що він потребує більше когнітивних зусиль, ніж традиційне кількісне візуальне оцінювання, оскільки вимагає використання інших методів оцінювання об'єму крововтрати. Крім того, впровадження способу в клінічну практику може збільшувати частоту діагностування ППК, що негативно впливатиме на відповідний статистичний показник в лікувальному закладі.

### Полуколичественный способ визуальной оценки объема послеродовой кровопотери А.В. Чернов

Метод визуальной оценки объёма послеродовой кровопотери является наиболее часто используемым в мировой клинической практике. Традиционно визуальную оценку используют как количественный способ, т.е. пытаются определить объём кровопотери в миллилитрах. Проведенное исследование демонстрирует низкую чувствительность количественного способа та большую недооценку для объёмов крові  $\leq 300$  мл. Предложенный новый полуколичественный метод основывается на данных чувствительности визуальной оценки, избавляет врача от необходимости угадывать объём кровопотери в миллилитрах, а также демонстрирует большую частоту правильной оценки в сравнении с количественным способом. Обучение медицинского персонала достоверно улучшает правильность визуальной оценки полуколичественным способом.

**Ключевые слова:** послеродовое кровотечение, послеродовая кровопотеря, послеродовой период.

### Semi-quantity method of postpartum visual blood loss estimation A.V. Chernov

Visual estimation of postpartum blood loss is widely used in clinical practice all over the world. Traditionally visual estimation is utilized as a quantity method when blood volume is assessed in millilitres. The research shows low sensitivity of quantity visual estimation and high underestimation of blood volumes  $\leq 300$  ml. Proposed semi-quantity method is based on actual sensitivity of visual blood loss estimation, excludes the need to guess the volume of blood and demonstrates higher rate of correct estimation comparing to quantity method. Teaching can significantly improve the results of semi-quantity visual estimation of postpartum blood loss.

**Key words:** postpartum hemorrhage, postpartum blood loss, postpartum period.

### Сведения об авторе

Чернов Артем Владимирович – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (050) 626-05-62. E-mail: artem1425@gmail.com

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. WHO recommendations for the prevention and treatment of postpartum haemorrhage. World Health Organization, 2012.
2. WHO. The Prevention and Management of Postpartum Haemorrhage. Report of a Technical Working Group. Geneva 3–6 July 1989. Unpublished document. WHO/MCH/90.7. Geneva: World Health Organization, 1990.
3. WHO. Managing Complications in Pregnancy and Childbirth: A guide for midwives and doctors. Department of Reproductive Health and Research. Geneva: World Health Organization, 2003.
4. Prevention and management of postpartum haemorrhage. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Green-top Guideline No. 52 May 2009 Minor revisions November 2009 and April 2011.
5. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin: Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists Number 76, October 2006: postpartum hemorrhage. Obstet Gynecol 2006; 108: 1039–47.
6. Active Management of the Third Stage of Labour: Prevention and Treatment of Postpartum Hemorrhage. No. 235 October 2009 (Replaces No. 88, April 2000). J Obstet Gynaecol Can 2009; 31(10):980–993.
7. American College of Gynecologists and Obstetricians. Quality Assurance in Obstetrics and Gynecology. Washington DC: American College of Obstetricians and Gynecologists, 1989.
8. Sobieszczyk S, Breborowicz GH. Management recommendations for postpartum hemorrhage. Arch Perinatal Med 2004; 10:1–4.
9. Наказ МОЗ України від 24.03.2014 № 205 «Про внесення змін до наказів Міністерства охорони здоров'я України від 29 грудня 2005 року № 782 та від 31 грудня 2004 року № 676». Клінічний протокол «Акушерські кровотечі».
10. Bose P, Regan F, Paterson-Brown S. Improving the accuracy of estimated blood loss at obstetric haemorrhage using clinical reconstructions. BJOG 2006; 113:919–24.
11. Dildy GA 3rd, Paine AR, George NC, Velasco C. Estimating blood loss: can teaching significantly improve visual estimation? Obstet Gynecol 2004; 104: 601–6.
12. Duthie SJ, Ven D, Yung GL, Guang DZ, Chan SY, Ma HK. Discrepancy between laboratory determination and visual estimation of blood loss during normal delivery. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1991; 38:119–24.
13. Newton M, Mosey LM, Egli GE, Gifford WB, Hull CT. Blood loss during and immediately after delivery. Obstet Gynecol 1961; 17:9–18.
14. Prasertcharoensuk W, Swadpanich U, Lumbiganon P. Accuracy of the blood loss estimation in the third stage of labor. Int J Gynaecol Obstet 2000; 71:69–70.
15. Razvi K, Chua S, Arulkumaran S, Ratnam SS. A comparison between visual estimation and laboratory determination of blood loss during the third stage of labour. Aust NZ J Obstet Gynaecol 1996; 36:152–4.
16. Stafford I, Dildy GA, Clark SL, Belfort MA. Visually estimated and calculated blood loss in vaginal and cesarean delivery. Am J Obstet Gynecol 2008; 199:519.
17. Sukprasert M., Choktanasiri W., Ayudhya N.I., Promsonthi P., O-Prasertsawat P. Increase accuracy of visual estimation of blood loss from education programme, J Med Assoc Thai 89 (2006), pp. S54–S59.
18. Al-Kadiri et al.: Effect of education and clinical assessment on the accuracy of postpartum blood loss estimation. BMC Pregnancy and Childbirth 2014 14:110.
19. Akhlaghi F., Bazargani V. T. A Study on the Effect of Education by Using Simulation on Postpartum Visual Blood Loss Estimation. Future of Medical Education Journal. Volume 3, Issue 3 (Autumn), September 2013, Page 29–34.
20. Maslovitz S., Barkai G., Lessing J.B., Ziv A., Many A. Improved accuracy of postpartum blood loss estimation as assessed by simulation. Acta Obstet Gynecol 87 (2008), pp. 929–934.
21. Moscati R., Billittier A.J., Marshall B., Fincher M., Jehle D., Braen R. Blood loss estimation by out-of-hospital emergency care providers. Prehosp Emerg Care 3 (1999), pp. 239–242.
22. Mark A. Merlin, Scott M. Alter, Brian Raffel, Peter W. Pryor External blood loss estimation using the MAR Method. American Journal of Emergency Medicine (2009). 27, 1085–1090.
23. Приймач для збирання піхвових виділень при акушерських та гінекологічних кровотечах. Патент на корисну модель u201001071 від 10.08.2010. Чернов А.В., Голяновський О.В., Камінський В.В.

Статья поступила в редакцию 20.02.2015

# Дефіцит вітаміну D та його сучасна лабораторна діагностика

В.Б. Зафт<sup>2</sup>, А.А. Зафт<sup>1</sup>, Ж.О. Клімова<sup>1</sup>, І.В. Бойко<sup>1</sup>, В.В. Галицька<sup>1</sup>, О.В. Рикова<sup>1</sup>

<sup>1</sup>ТОВ «Сінево Україна», м. Київ

<sup>2</sup>ДНУ «Науково-практичний центр профілактичної та клінічної медицини» Державного управління справами, м. Київ

У статті висвітлено проблему дефіциту вітаміну D та його значення для організму людини. Наведено сучасні лабораторні методи діагностики дефіциту вітаміну D, які застосовують в лабораторії ТОВ «Сінево Україна».

**Ключові слова:** вітамін D, дефіцит вітаміну D, лабораторна діагностика.

Дефіцит вітаміну D наявний у кожному регіоні світу. Збільшення дефіциту вітаміну D є найвищими в країнах Близького Сходу та Південної Азії. Серед населення Європи недостатність вітаміну D спостерігається здебільшого на півдні, менше – на півночі та більш ймовірна у жінок, ніж у чоловіків, а у жінок з остеопорозом дефіцит вітаміну D відзначається в 50% випадків [1].

На сьогодні недостатність і більшою мірою дефіцит 25(OH)D представляє собою пандемію, котра охоплює велику частину загальної популяції, включаючи дітей і підлітків, вагітних і жінок, які годують груддю, дорослих, жінок в менопаузі та літніх людей. За наявності остеопоротичного перелому поширеність дефіциту вітаміну D може досягати 100% [2–4].

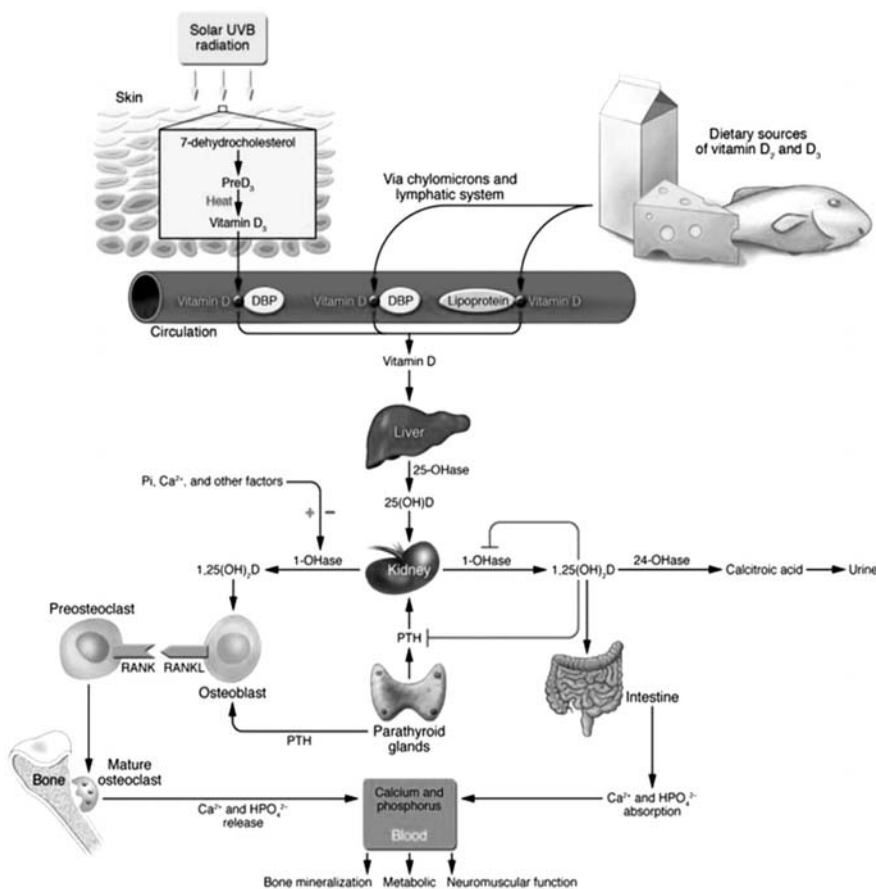
## Метаболізм вітаміну D

Вітамін D – жиророзчинний вітамін, який існує в шести формах, але основними формами є вітамін D<sub>2</sub> (ергокальциферол), який утворюється під дією сонячного світла, головним чином в рослинах; вітамін надходить в організм людини шляхом всмоктування у дванадцятипалій і тонкій кишці з харчових продуктів (основні природні джерела вітаміну представлені в табл. 1), і вітамін D<sub>3</sub> (холекальциферол), він утворюється в шкірі людини під впливом сонячного ультрафіолетового випромінювання [1]. Вітамін D<sub>2</sub> біологічно інертний і для активації в активну форму D-гормону (1,25(OH)<sub>2</sub>D) в організмі має відбуватися 2 процеси гідроксилювання.

Перший етап гідроксилювання відбувається в печінці та перетворює вітамін D на 25(OH)D, відомий як кальцидіол. Другий етап гідроксилювання проходить переважно в нирках (за участі ферменту CYP27B1-альфагідроксилази) і його результатом є синтез біологічно активного D-гормону (1,25(OH)<sub>2</sub>D – кальцитриол [1]. Вітамін D<sub>3</sub>, з якого синтезуються всі активні метаболіти після його утво-

рення у верхньому шарі шкіри людини, перш ніж він почне грати свою важливу захисну роль, перетворюється в організмі через печінку і нирки. Після утворення вітамін D<sub>3</sub> депонується в шкірі, жировій тканині, м'язах і печінці, це дозволяє вирішити кілька завдань: по-перше, формується депо вітаміну D<sub>3</sub>, яке використовується в холодну пору року, коли людина проводить менше часу на сонці або його шкіра вкрита одягом, і, по-друге, це допомагає запобігти розвитку токсичних ефектів активних метаболітів вітаміну [5].

Вироблення вітаміну D<sub>3</sub> залежить від ступеня вираженості шкірної пігментації та площі шкірного покриву, некритого одягом, який знаходиться в зоні сонячного випромінювання. Також має значення широта, на якій розташований регіон, тривалість дня, пора року, погодні умови. Наприклад, в країнах, розташованих на північних широтах, взимку більша частина ультрафіолетового випромінювання поглинається атмосферою і в період з жовтня по березень синтез вітаміну D<sub>3</sub> практично відсутній.



Мал.1. Метаболізм вітаміну D

Таблиця 1

**Природні джерела вітаміну D  
(адаптовано за Bishoff-Ferari та спіавт., 2012) [9, 10]**

Джерело	Склад вітаміну D (МО)
Дикий лосось	600-1000 на 100 г
Вирощений на фермі лосось	100-250 на 100 г
Сардини (консервовані)	300-600 на 100 г
Макрель (консервована)	250 на 100 г
Тунець консервований	236 на 100 г
Риб'ячий жир	400-1000 (столова ложка)
Японські гриби шпійке (свіжі)	100
Японські гриби шпійке (сушені)	1600
Яєчний жовток	20 (один жовток)
Свіжі гриби	76
Масло	52 на 100 г
Сир	44
Молоко	2 на 100 г
Молоко збагачене вітаміном D	80-100 на стакан
Сметана	50 на 100 г
Яловича печінка	45-15 на 100 г
Оседець	294-1676 на 100 г
Сом	500 на 100 г

У сучасному світі демографічна ситуація дещо змінилася в бік продовження тривалості життя, зокрема, збільшення кількості осіб похилого віку. А з віком зменшується час перебування на сонці, зменшується здатність шкіри синтезувати вітамін D<sub>3</sub>: встановлено, що у людей у віці 65 років і старше відзначається 4-кратне зниження здатності утворення вітаміну D<sub>3</sub> в шкірі. У зв'язку з ослабленням функції нирок знижується рівень вироблення в них активного метаболіту вітаміну D<sub>3</sub>, що сприяє значному поширенню дефіциту вітаміну серед літніх людей [6].

Таким чином, дефіцит вітаміну D<sub>3</sub> розглядають у тісному зв'язку з порушеннями функцій нирок, печінки та віком (з кількістю років, прожитих жінкою після настання менопаузи). Дефіцит вітаміну D<sub>3</sub> може також бути зумовлений багатьма хронічними захворюваннями і станами, такими, як синдром мальабсорбції (знижене всмоктування речовин у кишечнику), хвороба Крона, стани після оперативного видалення шлунка або обхідні операції на кишечнику, недостатня секреція підшлунковою залозою травних ферментів, ци-

роз печінки, вроджені захворювання жовчних проток, захворювання нирок, тривале застосування протисудомних препаратів (при епілепсії). Нещодавно вченими було доведено, що надмірна маса тіла і ожиріння призводять до дефіциту вітаміну D<sub>3</sub> в організмі. Ще задовго до старіння зайвий жир починає перешкоджати нормальному виробленню та накопиченню необхідного нам вітаміну [7, 8].

**Біологічні функції вітаміну D**

Вітамін D сприяє абсорбції кальцію в кишечнику та підтримує необхідний рівень кальцію і фосфатів в крові для забезпечення мінералізації кісткової тканини та попередження гіпокальцемічної тетанії. Він також необхідний для росту кісток і процесу кісткового ремоделювання. Достатній рівень вітаміну D запобігає розвитку рахіту у дітей і остеопорозу у дорослих. Також вітамін D разом з кальцієм застосовують для профілактики та комплексного лікування остеопорозу [11, 12].

Класичне розуміння механізмів дії вітаміну D<sub>3</sub> на кістки включає вплив на поглинання кальцію в кишечнику з наступною нормалізацією стану кісткової тканини. Абсолютно нові аспекти дії вітаміну D<sub>3</sub> були нещодавно продемонстровані в дослідженнях. Докази того, що вітамін D<sub>3</sub> дійсно має більш складну дію на старіючі кістки, підтверджують гіпотезу про можливий взаємний вплив старіння і дефіциту вітаміну D<sub>3</sub>. По-перше, вітамін D, як свідчать результати дослідження, збільшує формування нової кісткової тканини в старіючому організмі. По-друге, вітамін D запобігає апоптозу остеобластів. Нарешті, вітамін D запобігає і зупиняє ожиріння в кістковій тканині, зумовлене старінням [13, 14].

Функція вітаміну D не обмежена лише контролем кальцій-фосфорного обміну, він також впливає на інші фізіологічні процеси в організмі, які включають модуляцію клітинного росту, нервово-м'язову провідність, імунітет і запалення [7, 15].

**Основні причини дефіциту вітаміну D і клінічні ситуації, в яких необхідний цілеспрямований скринінг даного стану [22]**

Причини недостатності вітаміну D:

- зниження епідермального синтезу (у тому числі використання сонцезахисних засобів, вік, сезон, пігментація шкіри);
- зниження доступності вітаміну D (у тому числі при ожирінні, синдромі мальабсорбції);
- збільшення катаболізму або його втрата (у тому числі використання антиконвульсантів, існуючі хвороби серцево-судинної системи або нефротичний синдром);
- вагітність або лактація;
- зниження синтезу 25(OH)D (у тому числі при печінковій недостатності);
- зниження синтезу 1,25(OH)2D (у тому числі при хронічній нирковій недостатності).

Таблиця 2

**Рекомендовані добові дози вітаміну D [11]**

Вік	Доза вітаміну D (МО)			
	Чоловіки	Жінки	Вагітність	Лактація
0-12 міс	400 МО (10 мкг)	400 МО (10 мкг)		
1-13 років	600 МО (15 мкг)	600 МО (15 мкг)		
14-18 років	600 МО (15 мкг)	600 МО (15 мкг)	600 МО (15 мкг)	600 МО (15 мкг)
19-50 років	600 МО (15 мкг)	600 МО (15 мкг)	600 МО (15 мкг)	600 МО (15 мкг)
51-70 років	600 МО (15 мкг)	600 МО (15 мкг)		
> 70 років	800 МО (20 мкг)	800 МО (20 мкг)		

**ВИСНОВКИ**

Вітамін D необхідний для широкого спектра фізіологічних процесів та оптимального стану здоров'я. У дитячому та підлітковому віці адекватні рівні вітаміну D необхідні для забезпечення росту клітин, формування скелета та росту. Вітамін D є жиророзчинним вітаміном, який міститься в небагатьох продуктах харчування. Основним його джерелом є збагачені продукти й біологічно активні добавки. Вітамін D також виробляється в організмі під дією ультрафіолетового випромінювання на шкіру. Адекватне споживання та рівень вітаміну D багато в чому зале-

жить від віку, супутніх захворювань і використання деяких лікарських препаратів. Останні епідеміологічні та експериментальні дослідження свідчать, що низький рівень вітаміну D тісно пов'язаний з рівнем загальної смертності, серцево-судинною і онкологічною патологією (в основному грудної залози, передміхурової залози, товстої кишки), артеріальною гіпертензією, метаболічним синдромом, цукровим діабетом. Абсолютно доведені захисні ефекти вітаміну D при захворюваннях кісткової системи, таких, як рахіт, остеопороз, остеомаляція. Оцінювання статусу вітаміну D можливе шляхом лабораторного тестування.

**Дефицит витамина D и его современная лабораторная диагностика**

**В.Б. Зафт, А.А. Зафт, Ж.А. Климова, И.В. Бойко, В.В. Галицкая, О.В. Рыкова**

В статье освещена проблема дефицита витамина D и его значение для организма человека. Приведены современные лабораторные методы диагностики дефицита витамина D, которые применяют в лаборатории ООО «Синэво Украина».

**Ключевые слова:** витамин D, дефицит витамина D, лабораторная диагностика.

**Deficiency of vitamin D and modern laboratory diagnostics**

**A.A. Zaft, V.B. Zaft, G.O. Klimova, I.V. Boyko, V.V. Galitskay, O.V. Rykova**

In the article the problem of vitamin D deficiency, and its significance for the human body. Shows the current laboratory methods for diagnosis of vitamin D deficiency, which are used in the laboratory of LLC «Synevo Ukraine»

**Key words:** vitamin D, vitamin D deficiency, laboratory diagnostics.

**Сведения об авторах**

**Зафт Виталий Борисович** – научный отдел малоинвазивной хирургии ГНУ «Научно-практический центр профилактической и клинической медицины» ГУД, 01014, г. Киев, ул. Верхняя 5

**Зафт Алина Александровна** – отдел биохимии медицинской лаборатории «Синэво», 03680, г. Киев, пр. Академика Палладина, 46/2; тел.: (044) 20-500-20

**Климова Жанна Алексеевна** – медицинская лаборатория «Синэво», 03680, г. Киев, пр. Академика Палладина, 46/2; тел.: (044) 20-500-20

**Бойко Ирина Валерьевна** – отдел ИФА медицинской лаборатории «Синэво», 03680, г. Киев, пр. Академика Палладина, 46/2; тел.: (044) 20-500-20

**Галицкая Вита Владимировна** – медицинская лаборатория «Синэво», 03680, г. Киев, пр. Академика Палладина, 46/2; тел.: (044) 20-500-20

**Рыкова Ольга Васильевна** – медицинская лаборатория «Синэво», 03680, г. Киев, пр. Академика Палладина, 46/2; тел.: (044) 20-500-20

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

- Holick MF. Vitamin D deficiency // N Engl J Med, 2007;357:266–81.
- Mithal A. Treatment of vitamin D deficiency. Endocrine case management ICE/ENDO 2014 Mee-th-profesor, Endocrine society, 2014, pp. 37–39.
- Holick MF. Vitamin D deficiency // N Engl J Med, 2007;357:266–81.
- Mithal A, Wahl DA, Bonjour P, Dawson-Hughes D. and others (2009). Global vitamin D status and determinants of hypovitaminosis D, Osteoporos Int 20: 1807–182.
- Шварц Г.Я. Витамин D и D-гормон. – М., 2005. – 152 с.
- Haines ST, Park SK. Vitamin D supplementation: what's known, what to do, and what's needed // Pharmacotherapy, 2012;32:354–82.
- Holick M.F. Resurrection of vitamin D deficiency and rickets // J Clin Invest. 2006; 116:2062–72.
- Rajakumar K., Greenspan S.L., Thomas S.B., Holick M.F. Solar ultraviolet radiation and vitamin D: a historical perspective // Am J Public Health. – 2007; 97:1746–54.
- Bishoff-Ferrari, P. Burckhardt, K. Quack-Loetscher, B. Gerber, and others. Vitamin D deficiency: Evidence, safety, and recommendations for the Swiss population 2012. www.iccid.org/p142000804.html
- Dawson-Hughes B., Mithal A, et al.: IOF positions tatement: vitamin D recommendations for olde radults // Osteoporos INT 2010; 21(7): 1151D4.
- Institute of Medicine, Food and Nutrition Board. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: National Academy Press, 2010.
- Пигарова О.А., Гусакова Д.А., Плещева А.В. Витамин D і сечокам'яна хвороба // Consilium Medicum, 2012. – Т. 14, № 12. – С. 97–102.
- Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis // Am J Clin Nutr, 2004;79(3): 362–71.
- Шишкова В.Н. Ожирение и остеопороз // Остеопороз и остеопатия, 2011. – № 1. – С. 21–27.
- Калініченко С.Ю., Пигарова О.А., Гусакова Д.А., Плещева А.В. Витамин D і сечокам'яна хвороба // Consilium Medicum, 2012. – Т. 14, № 12. – С. 97–102.
- Белая Ж.Е., Рожинская Л.Я. Витамин D в терапии остеопороза: его роль в комбинации с препаратами для лечения остеопороза, внескелетные эффекты // Эффективная фармакотерапия, 2013. – № 2. – С. 14–29.
- Dawodu A, Tsang RC. Maternal vitamin D status: effect on milk vitamin D content and vitamin D status of breast feeding infants. Adv Nutr. 2012 May 1; 3 (3): 353-61. doi: 10.3945/an.111.000950.
- Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendations from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO). Rizzoli R et al. Current Medical Research & Opinion 2013;29(4):1–9.
- Holick MF. Vitamin D: importance in the prevention of cancers, type 1 diabetes, heart disease, and osteoporosis // Am J Clin Nutr 2004;79(3):362–71.
- Balabolkin M.I., Kreminskaya V.M., Klebanov E.M. The role of oxidative stress in the pathogenesis of diabetic neuropathy and the possibility of correcting preparations 6-lipoic acid // Problems Endocrinology, 2005. – Т. 51, № 3. – P. 22–32.
- Dusso AS, Brown AJ, Slatopolsky E. Vitamin D. Am J Physiol Renal Physiol. 2005; 289:F8.
- Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA, et al. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline // J Clin Endocrinol Metab, 2011;96:1911–30.
- Gomez de Tejada Romero MJ, Sosa Henriquez M., and others Position document on the requirements and optimum levels of vitamin D / Rev osteoporos Metabol Miner 2011 3; 1:53-64.
- Gomez de Tejada Romero MJ, Sosa Henriquez M., and others Position document on the requirements and optimum levels of vitamin D / Rev osteoporos Metabol Miner 2011 3; 1:53-64.
- Washington DC. National Academy Press, Rizzoli R, Boones S, Brandt ML and others. Vitamin D supplementation in elderly or postmenopausal women: a 2013 update of the 2008 recommendation from the European Society for Clinical and ESCEO. Curr Med Res opin 2013 Apr; 29(4): 305–13. doi: 10.1185/0300995.2013. 66162 Epub 2013 Feb 7

**Все указанные в статье лабораторные исследования выполняются в Медицинской лаборатории Синэво**

Статья поступила в редакцию 14.04.2015



# НАДІЙНИЙ ЄВРОПЕЙСЬКИЙ ПАРТНЕР



Понад 140 лабораторних  
центрів у 34 містах України

> 15'000 ЛІКАРІВ  
ОБРАЛИ «СІНЕВО»



Міжнародний  
контроль якості



Автоматизований  
лабораторний процес

Найкраще світове  
обладнання



СІНЕВО synevo ЛАБОРАТОРНІ ТЕСТИ

Більше ніж 1500  
лабораторних тестів

1228 Вітамін D  
загальний (D<sub>2</sub> + D<sub>3</sub>)

1120 25-гідроксихоле-  
кальциферол (25-ОН вітамін D<sub>3</sub>)

1113 Пакет № 37

«Стан кісткової тканини»  
(4 показники; паратгормон,  
остеокальцин, кальцій  
загальний, фосфор)

0 800 50 70 30

безкоштовно зі стаціонарних телефонів по Україні

[www.synevo.ua](http://www.synevo.ua)

[facebook.com/SynevoLab](https://facebook.com/SynevoLab)

# Опыт применения фитопрепарата Агнукастон\* у пациенток с недостаточностью функции желтого тела и гиперпролактинемией

В.П. Сметник, Л.Б. Бутарева

Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН, г. Москва

Проблемы репродукции, №5, 2005, Том 11

Представлены результаты использования фитопрепарата Агнукастон, обладающего пролактинингибирующим влиянием у пациенток репродуктивного возраста с недостаточностью функции желтого тела, обусловленной гиперпролактинемией. Терапевтическая эффективность его подтверждена нормализацией исходно повышенного уровня пролактина и пониженного уровня прогестерона с одновременным восстановлением ритма менструаций.

**Ключевые слова:** пролактин, гиперпролактинемия, олигоменорея, недостаточность лютеиновой фазы, *Agnus castus*.

Среди многочисленных лекарственных растений, обладающих тропностью к нейроэндокринной системе человека и животных, в последнее десятилетие особое внимание уделяется *Agnus castus*. *Vitex agnus castus* (прутняк, «монашій перець», авраамово дерево) принадлежит к семейству вербеновых (*Verbenaceae*). Природный ареал произрастания – Средиземноморье, Крым, Африка, наиболее теплые регионы Азии и Америки.

Для лечебных целей используются плоды *Agnus castus* (АК), содержащие иридоиды, флавоноиды и эфирные масла [25].

Первые упоминания об использовании вытяжек из плодов АК относят к античным временам. Подтверждения тому можно найти в работах Гиппократа (IV век до н.э.), который предписывал АК для борьбы с маточными кровотечениями и «ускорения отхождения последа».

Диоскорид Педаний, греческий военный врач и натуралист (I век н.э.), один из основателей ботаники как науки, описал терапевтические свойства АК при воспалительных заболеваниях женских половых органов.

В народной медицине витек служит средством для подавления сексуального возбуждения. В своей книге о травах, изданной в 1697 г., Адам Лоницерус пишет: «Кто этими листьями устелет свое ложе, у того они отгонят все плотские соблазны». В гербариях Лоницеруса и Маттиолиса плоды и листья АК фигурируют как галактогога и аменога [15].

В последнее время широкое применение экстрактов АК стало возможным после изучения их фармакологических свойств и открытия у пяти выделенных из липофильных фракций бициклических дитерпенов веществ, обладающих допаминергической активностью и селективным средством к экстрогеновым рецепторам. Последние, как известно, участвуют в регуляции жирового обмена, не оказывают влияния на матку и обмен в костной ткани, определяемый по уровню остеокальцина и щелочной фосфатазы [15, 18].

В экспериментах *in vitro* показано, что экстракты АК, обладая высоким сродством к D<sub>2</sub> эндорфинным рецепторам, ингибируют высвобождение пролактина (ПРЛ) из культуры пролактотрофных клеток гипофиза, и этот эффект нейтрализуется антагонистом допамина – галоперидолом [24, 25, 27].

Многочисленные клинико-лабораторные исследования последних лет демонстрируют успешное применение АК и мастодиона, в состав которого входит АК, при лечении ла-

тентной гиперпролактинемии (ГП) и мастодии, предменструального и климактерического синдромов [3, 17, 19].

Так, G. Rao и соавторы [23] в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании установили, что у пациенток с циклической масталгией отмечается достоверное снижение исходно повышенного ТРГ-стимулированного уровня ПРЛ наряду с эффективностью в отношении боли в молочных железах. Кроме того, также зафиксировано параллельное со значительным повышением уровня прогестерона (Р) по сравнению с таковым при использовании плацебо увеличение вдвое продолжительности лютеиновой фазы менструального цикла [23].

Таким образом, вышеизложенные данные послужили основанием для использования фитопрепарата Агнукастон (содержащего 20 мг активного АК, фирма «Бионорика», Германия) у пациенток с недостаточностью функции желтого тела, обусловленной относительной ГП, с целью коррекции имеющихся нарушений и оценки клинической эффективности и переносимости препарата.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Комплексное клинико-лабораторное обследование проведено 20 пациенткам в возрасте от 25 лет до 41 года (средний возраст 30,0±0,9 года) с относительной ГП, страдающим нарушениями менструального цикла различного характера.

Критериями для включения в исследование являлись:

- отмена в течение 3 мес и более, предшествующих проводимому обследованию, гормонотерапии и других медикаментов, влияющих на уровень половых стероидов и ПРЛ;
- отсутствие сопутствующей эндокринной патологии (нарушения функции щитовидной железы);
- исключение рака молочной железы, эндометрия или других гормонально-зависимых опухолей;
- исключение беременности;
- наличие маточных кровотечений неясного генеза;
- непереносимость препарата.

Группу контроля составили 15 соматически здоровых женщин в возрасте от 24 до 26 лет.

У находившихся под наблюдением больных жалобы, заставившие обратиться к гинекологу, были следующими:

- изменение ритма менструаций по типу олигоменореи (задержки от 7 до 14 дней) (у 20);
- скудные менструации (у 7);
- головная боль по типу мигрени (у 3), головокружение (у 3), слабость (у 2);
- предменструальная боль и нагрубание молочных желез (у 8);
- отсутствие беременности от 2 лет до 3,7 года (у 5);
- психоэмоциональные и вегетосудистые расстройства (у 5).

При выполнении работы наряду с общеклиническим обследованием, включающим подробное изучение анамнеза, особенностей менструального цикла, репродуктивной функции, общий и гинекологический осмотр, также использовали радиоиммунологические методы при исследовании сыроворо-

\* В Украине Агнукастон зарегистрирован как Циклодинон.

Таблица 1  
**Нормативные значения концентрации гормонов в сыворотке крови**

Гормон	Фолликулярная фаза (I)	Лютеиновая фаза (II)
ПРЛ, мМЕ/л	120-500	120-500
E <sub>2</sub> , пмоль/л	150-480	280-940
P, нмоль/л	1,8-2,2	9-83

точных концентраций ПРЛ, эстрадиола (E<sub>2</sub>), P. Учитывая наличие суточных ритмов секреции ПРЛ, кровь брали спустя 3–4 ч после пробуждения пациентки [13]. В качестве нормативных значений использовали пределы нормы, разработанные в лаборатории эндокринологии Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН (табл. 1).

Так же, как и гормональные исследования, на 4–5-й и 20–21-й дни спонтанной менструации всем обследованным до начала и после завершения 3-месячной терапии Агнукастоном проводилось эхографическое исследование органов малого таза на аппарате Aspen (фирмы «Acuson», США) с использованием мультисекторного (4–6–8 МГц) трансвагинального датчика. Все исследования осуществлялись в первой половине суток, по методике опорожненного мочевого пузыря. С помощью этого же аппарата и линейным датчиком частотой 7–10 МГц обследовали состояние молочных желез.

Для исключения опухолевого генеза ГП магнитно-резонансно-томографическое (МРТ) исследование проводили на оборудовании Magnetom Impact («Siemens») с контрастным усилением Magnevit.

При статистической обработке данных применяли прикладные программы Статистика пакета MATLAB 5.3. Достоверность различий в группах определена по t-критерию Стьюдента, различия считались достоверными при p<0,05 [4, 9].

Объективизация эффективности лечения оценена путем математического расчета динамики гормональных параметров (в %) по формуле:

$$\frac{\text{Средний начальный показатель} - \text{средний конечный показатель}}{\text{Средний конечный показатель}} \times 100\% \quad [21].$$

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с поставленной целью комплексное клинико-лабораторное обследование проведено у 20 женщин (основная группа) с ГП в возрасте от 25 лет до 41 года (сред-

ний возраст 30,9±0,9 года). По данным литературы, около 80% больных всеми формами ГП – молодые женщины аналогичного возрастного диапазона [5].

Средний возраст соматически здоровых женщин группы контроля составил 25,5±1,2 года. Ни одна женщина из обследованных обеих групп не имела выраженных метаболических расстройств, о чем свидетельствует нормальный показатель индекса массы тела ( $18 \text{ кг/м}^2 \leq \text{ИМТ} < 25 \text{ кг/м}^2$ ).

При изучении преморбидного фона у больных с ГП превышения числа перенесенных в детском возрасте инфекционных заболеваний по сравнению с контрольной группой и данными в популяции отмечено не было (p>0,05) (табл. 2) [1].

Вместе с тем следует отметить, что у 20% обследованных пациенток основной группы имели место заболевания ЦНС и перенесенные травмы головного мозга, после которых у трех развилась транзиторная артериальная гипертензия. Практически у каждой второй пациентки в структуре сопутствующей экстрагенитальной заболеваемости преобладала патология пищеварительного тракта, в том числе гепатобилиарной системы (10 больных). В этом аспекте немаловажен тот факт, что 3 из 10 пациенток в течение двух предшествующих настоящему обследованию лет перенесли эндоскопическую холецистэктомию по поводу желчнокаменной болезни. У 3 других клинические проявления совпали с тяжелыми стрессовыми ситуациями в семье.

Наши данные, как и многочисленные указания в литературе, в том числе и эпидемиологические исследования, подтверждают значимость стрессорного фактора в развитии неопухолевой ГП [8, 16, 20, 22].

К провоцирующим моментам ГП у остальных пациенток, по-видимому, можно отнести 1,5–2-летний прием эстрогенгестагенных оральных контрацептивов. Влияние данной группы препаратов на секрецию ПРЛ общеизвестно и широко отражено в современной литературе. Как эндогенные, так и экзогенные эстрогены, входящие в состав комбинированных оральных контрацептивов и препаратов для заместительной гормонотерапии, использующихся в пери- и постменопаузальный период, активируют эстрогенчувствительный элемент гена ПРЛ и способствуют увеличению синтеза и секреции последнего. Оральные контрацептивы, возможно, не вызывают образования пролактином, но способны стимулировать их развитие и функцию и обычно не назначаются пациенткам с такими опухолями [2, 14].

Анализ особенностей менструальной функции показал, что средняя продолжительность цикла составила (39,5±7,3) дня, длительность менструации – от 3 до 5 дней. Кроме того,

Таблица 2

### Частота (в %) перенесенных инфекционных заболеваний и сопутствующей экстрагенитальной патологии у обследованных женщин

Нозологическая форма	Основная группа (n=20)	Группа контроля (n=15)	Данные популяции
Корь	25 (5)	40 (6)	80
Краснуха	15 (3)	13,3 (2)	12,6
Инфекционный паротит	30 (6)	33,3 (5)	32,3
Ветряная оспа	30 (6)	33,3 (5)	41,3
Скарлатина	15 (3)	26,6 (4)	41,0
Заболевания ЦНС (инфекционные+ травмы головного мозга)	20 (4)	6,6 (1)	
Артериальная гипертензия	15 (3)	–	
Заболевания органов пищеварительного тракта, в том числе гепатобилиарной системы	50 (10)	13,3 (2)	
Заболевания органов мочевыделительной системы	10 (2)	13,3 (2)	

Примечание: В скобках – абсолютное число пациенток.



Динамика сывороточного уровня ПРЛ, эстрадиола и прогестерона до и на фоне терапии Агнукастоном

Гормон	Средние исходные значения		Средние конечные значения	
	Фаза менструального цикла			
	I	II	I	II
ПРЛ, мМЕ/л:				
подгруппа А	698,8 (618-774)	713,1 (566-913)	498,7 (531-670)	501,6 (418-513)
подгруппа Б	1066 (1028-1098)	1060 (1200-1215)	821,6 (697-907)	760 (696-810)
E <sub>2</sub> (пмоль/л):				
подгруппа А	159 (95-228)		213,9 (107-350)	
подгруппа Б	163,1 (101-211)		292,5 (157-295)	
Р, нмоль/л:				
подгруппа А		18,5 (3,1-28,1)		28,3 (18,5-48,7)
подгруппа Б		8,7 (2,7-19,1)		22,1 (11,4-47,1)

7 женщин основной группы обратились по поводу более скудных менструаций. Во время как в группе контроля межменструальный интервал не превышал 28 дней (26,5±1,2 дня).

Развитие вторичной олигоменореи, типичного проявления ГП, как правило, относят к дебюту заболевания, и при опухолевом генезе частота ее достигает 58,1% [10, 11, 20, 28].

Однако в литературе имеются указания и на сохранение регулярного ритма менструаций при пятикратном превышении концентрации ПРЛ у больных с аденомой гипофиза [12, 16]. В 30–70% случаев ГП сопровождается бесплодием [6–8, 26].

В наших наблюдениях отсутствие беременности отмечено у 25% пациенток.

В анамнезе остальные 11 (55%) женщин имели от 2 до 6 беременностей, из которых от 1 до 3 завершились самостоятельными своевременными родами, от 2 до 4 – неосложненными искусственными абортми. Остальные 4 (20%) пациентки не планировали беременность.

В процессе изучения основных гормональных параметров, характеризующих стероидную функцию яичников и пролактинсекретирующую аденогипофиза, получены данные, позволившие по степени повышения базального уровня ПРЛ всех обследованных основной группы разделить на две подгруппы (А и Б). Так, у 13 (65%) пациенток, отнесенных в подгруппу А, показатели среднего исходного уровня ПРЛ находились в диапазоне от 618 до 774 мМЕ/л, составив в среднем 698,8 мМЕ/л. У остальных 7 (35%) пациенток данный средний исходный параметр достигал 1066 мМЕ/л (1028–1098 мМЕ/л) – подгруппа Б (табл. 3).

Как видно из табл. 3, достоверных различий в показателях среднего исходного уровня ПРЛ в I и II фазы менструального цикла у обследованных подгрупп А и Б выявлено не было (p>0,05). Однако у 5 пациенток подгруппы А отмечалось превышение его в 1,2 раза на 20–21-й день по сравнению с таковым на 4–5-й день менструального цикла. Полученные сведения согласуются с данными Ю.А. Комаровой (1986), В.П. Сметник и Л.Г. Тумилович [13] и, по-видимому, могут свидетельствовать об определенной этиологической роли ГП в генезе наблюдаемых у данной когорты пациенток предменструальных психоэмоциональных расстройств и выраженной циклической масталгии [12, 23].

Подтверждения данного предположения можно найти в сообщениях М. Nunes и соавторов, также обнаруживших изменения психоэмоциональной сферы у больных с ГП [22].

Интересен тот факт, что несмотря на объективные различия в базальном уровне ПРЛ, средние величины исходной концентрации E<sub>2</sub> по подгруппам существенно не различались и составили 159 пмоль/л для подгруппы А и

163,1 пмоль/л для подгруппы Б. Выявленный исходно пониженный по сравнению с нормативным и в группе контроля уровень Р (18,5 нмоль/л и 8,7 нмоль/л) свидетельствовал о недостаточности функции желтого тела.

Вместе с тем средние конечные значения уровня ПРЛ после 3-месячной терапии Агнукастоном заметно различались.

Так, у пациенток подгруппы А как в раннюю фолликулярную, так и в лютеиновую фазу цикла средние конечные показатели уровня ПРЛ снизились до нормальных значений, составив 498,7 и 501,6 мМЕ/л соответственно. В то же время, как показывают результаты обследования, у 7 пациенток подгруппы Б конечные средние показатели ПРЛ и во II, и в I фазу менструального цикла не достигли нормативных отметок, а оставались повышенными от 760 до 821,6 мМЕ/л соответственно.

У 3 пациенток подгруппы Б с конечными показателями уровня ПРЛ от 730 до 907 мМЕ/л для исключения органических изменений гипофиза проведена МРТ головного мозга с контрастным усилением. Лишь в одном наблюдении была заподозрена микроаденома за счет асимметричности и неоднородности структуры гипофиза, ослабления накопления контрастного вещества. В двух других случаях на основе проведенного исследования опухолевая природа ГП была исключена.

Объективизация эффективности лечения проведена путем математического анализа, результаты которого позволили определить степень снижения уровня ПРЛ и повышения уровня Р для каждой из выделенных подгрупп (табл. 4).

Анализируя приведенные выше данные, можно заключить, что степень снижения средних величин исходного уровня ПРЛ в подгруппе А в I и II фазы менструального

Таблица 4

Показатели динамики сывороточного уровня ПРЛ и Р на фоне терапии Агнукастоном

Подгруппа	Степень изменения, %	
	I	II
Подгруппа А (n=13):		
ПРЛ	(-) 39,9	(-) 432
Р	-	(+) 34,6
Подгруппа Б (n=7):		
ПРЛ	(-) 29,7	(-) 39,5
Р		(+) 60,6



цикла была соизмерима – 39,9% и 42,2%. В то же время в подгруппе Б отмечалось более чем полуторакратное по сравнению с подгруппой А повышение средних конечных показателей Р в лютеиновую фазу менструального цикла (60,6% против 34,6%;  $p < 0,05$ ).

Терапевтическая эффективность применения Агнукастона в обеих подгруппах подтверждена не только клиникой (восстановление ритма менструации) и данными эхографического мониторинга (ультразвуковые признаки произошедшей овуляции, наличие полноценных желтых тел), но и повышением уровня Р на 20–21-й день цикла.

Сопоставляя графики ректальной температуры с концентрацией Р, мы выявили корреляцию лишь в 35% случаев. Это еще раз подтверждает мнение о том, что базальная температура не может служить абсолютно объективным тестом, адекватно отражающим деятельность яичников.

К концу 3-го месяца терапии ни в одном из наблюдений не было отмечено увеличения размеров тела матки и прогрессирования аденомиоза (3 случая I–II степени диффузного аденомиоза), а также миоматозных узлов (2 наблюдения с межмышечным расположением узлов 1–1,5 см в диаметре). Во всех случаях на момент завершения терапии состояние эндометрия соответствовало фазам менструального цикла.

Ультразвуковой мониторинг не выявил изменений в эхографической картине соотношения стромального, железистого компонентов и жировой ткани молочной железы до и после 3-месячного курса терапии. Вместе с тем субъективное улучшение в отношении циклической масталгии было констатировано практически у всех 8 пациенток.

Важно отметить тот факт, что у 2 женщин (конечные показатели ПРЛ – 764 мМЕ/л, Р – 47 нмоль/л и 560 мМЕ/л, 68 нмоль/л соответственно), страдающих вторичным бесплодием, в цикле отмены спонтанно наступила беременность, завершившаяся самостоятельными своевременными родами.

В результате проводимого суточного мониторинга артериального давления резких колебаний его у пациенток как с нормо-, так и с гипотонией зафиксировано не было. Всеми отмечалась хорошая переносимость препарата.

### Выводы

1. Способность Агнукастона эффективно снижать повышенную секрецию ПРЛ отражает его «центральное» действие, обусловленное стимулирующим влиянием на дофаминовые рецепторы аденогипофиза.

2. При относительной функциональной ГП (600–700 мМЕ/л) пролактинингибирующий эффект Агнукастона может достигать 100%, при более высоких показателях (от 800 до 1000 мМЕ/л) он не превышает 40%, что, видимо, служит показанием для увеличения используемых доз и/или более продолжительной терапии.

3. Под влиянием Агнукастона наблюдается повышение циклической секреции Р в лютеиновую фазу цикла, что способствует нормализации ритма менструаций.

4. Агнукастон может рассматриваться альтернативой лечению другими стимуляторами дофаминовых рецепторов при их непереносимости у больных с относительной ГП неопухолевого генеза.

### Experience of application of Agnucaston phytopreparation at patients with insufficiency of function of yellow body and hyperprolactinemia V.P. Smetnik, L.B. Butareva

Results of agnucaston phytopreparation application, possessing by prolactin-inhibitive influence at patients of reproductive age with

the insufficiency function of yellow body caused by hyperprolactinemia are presented. Its therapeutic efficiency is confirmed by normalization of initially raised level of prolactin and the lowered level of progesterone with simultaneous restoration of menstruation rate.

**Key words:** prolactin, hyperprolactinemia, oligomenorrhea, insufficiency of luteal phases, Agnus castus.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Борисова Ю.Ф. О половом развитии школьников г. Москвы: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1965.
2. Вильям М. Кеттайл, Рональд А. Арки. Нейроэндокринология и передняя доля гипофиза. Патофизиология эндокринной системы. – СПб.: Невский диалект, 2001. – С. 28–40.
3. Вишневецкий А.С., Сафронникова Н.Р., Мельникова Н.Ю., Григорьева Т.А. Новые подходы к синдрому гиперпролактинемии // Журн. акуш. и жен. болезней (вып. 1) 2000; XLIX. – С. 39–41.
4. Закс Л. Статистическое оценивание. – М.: Статистика, 1976.
5. Мельниченко Г.А., Серебрянский О.Ю., Роменцова Т.Н. Норпролак – новый агонист дофамина // Медицина для всех. – 1997; 1: 2. – С. 22–24.
6. Назаренко Т.А., Дуринян Э.Р., Чечурова Т.Н. // Пробл. репрод., 1999; 5: 2. – С. 48–51.
7. Овсянникова Т.В. Гиперпролактинемия // Медицина для всех, 1997; 1: 2. – С. 19–21.
8. Овсянникова Т.В. Патогенез, клиника, диагностика и отдаленные результаты лечения бесплодия при гиперпролактинемии у женщин: Дис. ... д-ра мед. наук. – М., 1990.
9. Платонов А.Е. Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы. – М.: ПАМН, 2000.
10. Прилепская В.Н. Вторичная аменорея // Акуш. и гин. – 1990; 12. – С. 61–67.
11. Сметник В.П. Гиперпролактинемия и нарушения функции репродуктивной системы // Акуш. и гин., 1990; 4. – С. 75–79.
12. Сметник В.П., Марченко Л.А., Осипова А. Пробл. репрод., 2000; 3. – С. 42–47.
13. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология. – М.: МИА, 2003. – 206 с.
14. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: руководство. – М., 1999.
15. Фитогормоны. Клиническая лекция / Под ред. В.Е. Радзинского, И.Н. Костина. Часть 1. – 2003. – 64 с.
16. Asa S., Rovacs K., Stefaneanu L. et al. Pituitary adenomas in mice transgenic for growth hormone releasing-hormone // Endocrinology. – 1992; 131: 2083–2089.
17. Berger D. Vitex Agnes castus: Unbedenklichkeit und Wirksamkeit beim praemenstruellen Syndrom, Wirkprinzipien und Wirkmechanismen eines neuentwickelten Extraktes: Dissertation, Phil-Naturwissenschaftliche Fakultät, Universität Basel 1998; 220.
18. Hoberg E., Sticher O., Orjala J.E., Meier B. Diterpene aus Fgni-casti fructus und ihre Analytik. Ztschr Phytother 1999; 149: 3.
19. Jarr H., Leonhardt S., Wuttke W. et al. Agnus castus als dopaminerges Wirkprinzip in Mastodynon. N Ztschr Phytother 1991; 12: 77–82.
20. Luciano A. Clinical presentation of Hyperprolactinemia. J Reprod Med 1999; 44: 1085–1090.
21. MPH Edition Extrait de Psychiatric Pratique de Medlien Avril 1987; 39.
22. Nunes M., Sobrinho L., Calhaz-Jorge C. et al. Psychosomatic factors in patients with hyperprolactinemia and/or galactorrhea. Obstet Gynecol 1980; 55: 591–595.
23. Rao G.M., Ney E., Herbert R.A. Influence of diet on mammary cancer in transgenic mice bearing on oncogene expressed in mammary tissue. Breast Cancer Res 1997; 45: 149–158.
24. Sliutz G., Speiser P., Schultz A.M. et al. Agnus-castus extracts inhibit prolactin secretion of rat pituitary cells. Horm Metabol Res 1993; 25: 243–255.
25. Spengler B., Schmidt J., Porzel A., Christoffel V. Isolation and characterization of cyclic diterpenes from BNO 1095 (Vitex angus castus). In preparation 1999.
26. Tan S. Current Opin Obstet Gynaec 1990; 2: 378–85.
27. Wuttke W., Gorkow C., Jarry H. Dopaminergic compounds in Vitex agnes castus. In: D. Loew, N. Rietbrock (Hrsg). Phytopharmaka in forschung und klinischer Anwendung. Darmstadt: Steinkopff 1995; 81–91.
28. Yen S., Jaffe R. Prolactin in human reproduction. Reproductive Endocrinology. Physiology, Pathophysiology, Clinical Management. 4thEd. 1999; 257–283.

# Пухирний занесок – клінічні аспекти діагностично-лікувальної тактики

**М.Й. Малачинська<sup>1,2</sup>**

<sup>1</sup>Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

<sup>2</sup>Львівський обласний центр репродуктивного здоров'я населення

У статті представлено аналіз змін діагностично-лікувальних підходів до пухирного занеска (ПЗ) за десятирічний період. Відзначено, що для останнього періоду спостережень характерними є більш рання діагностика розвитку ПЗ, наявність різних ультразвукових картин патології, що вимагає кваліфікованого оцінювання результатів обстеження з обов'язковим визначенням сироваткового рівня хоріогонічного гонадотропіну людини для своєчасної діагностики ПЗ.

**Ключові слова:** пухирний занесок, ультрасонографія, вагітність.

Пухирний занесок (ПЗ), незважаючи на відносну рідкість, посідає особливе місце у патології репродуктивної системи [7, 8]. Небезпека малігнізації, порушення репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку, які мають найбільший репродуктивний та соціальний потенціал, надає проблему ПЗ значної медико-соціальної актуальності [1, 3, 6, 10].

Вагітність, яка перебігає фізіологічно, є складним біологічним процесом, у становленні адаптаційно-регуляторних механізмів якого провідна роль належить ендокринній та імунній системам. Різноманітні патологічні впливи зовнішнього та внутрішнього середовищ, поширеність шкідливих звичок, соціально-економічна нестабільність спричиняють дискоординацію діяльності репродуктивної системи, що може реалізуватися патологією вагітності, зокрема розвитком ПЗ – доброякісної пухлини, яка є наслідком патологічного запліднення [1, 11].

Незважаючи на тривалу історію вивчення і значне розширення знань щодо різноманітних аспектів ПЗ, на сьогодні відсутні достовірні епідеміологічні характеристики часткового та повного ПЗ; залишаються суперечливими погляди на ризик невиношування вагітності та особливості гестаційного процесу після перенесеного ПЗ тощо [2, 4, 9, 11]. В останні роки активно дискутуються доцільність класифікації ПЗ як 0 стадії трофобластичних пухлин і виділення клінічних прогностичних факторів агресивності перебігу ПЗ поряд із визначенням рівня хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) у сироватці крові [4].

Зберігаються труднощі ранньої діагностики уражень позародкових елементів і плода при ПЗ, неузгодженість в описі клінічних випадків, чому сприяє як невелика поширеність патології, так і відсутність централізованих баз даних в Україні [5, 9]. Так, за даними Центру медичної статистики МОЗ України, у 2009 г. був зареєстрований 231 випадок ПЗ, що складає 0,19 випадку на 10 000 жінок фертильного віку [5]. Частота виникнення різних форм трофобластичної хвороби за даними одного з найбільших трофобластичних центрів (міжрегіональний Центр в Шеффілді, Велика Британія): повний ПЗ – 72,2%, частковий ПЗ – 5%, хоріокарцинома – 17,5%, інші форми – 5,3%.

Потребують розроблення питання прегравідарної підготовки даної групи хворих, пошук шляхів оптимізації пе-

ребігу наступної вагітності з метою покращання перинатальних наслідків.

Однак увага не тільки онкогінекологів, але й акушерів-гінекологів до проблеми ПЗ має бути зосереджена на тому факті, що у жінок з ПЗ в анамнезі ризик розвитку найбільш злоякісної пухлини репродуктивних органів – хоріокарциноми складає 1,3% порівняно з 0,005% у жінок без ПЗ [8, 10].

**Мета дослідження:** аналіз змін діагностично-лікувальних підходів до ПЗ протягом десятилітнього періоду спостережень.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено порівняльний аналіз діагностично-лікувальних підходів до ПЗ за два п'ятирічних періоди – 2003–2007 роки та 2008–2013 роки.

Ретроспективно проаналізовано 58 (56,9%) патоморфологічно верифікованих випадків ПЗ за даними медичної документації пацієнток, які перебували на стаціонарному лікуванні у гінекологічних відділеннях м. Львова у 2003–2007 роках (1-а група). У наступний п'ятирічний період (2008–2013 роки.) під спостереженням перебували 44 (43,1%) пацієнтки з ПЗ (2-а група).

Вивчення соматичного статусу, об'єктивне загальносоматичне, клініко-лабораторне, гінекологічне обстеження та клінічне обстеження грудних залоз пацієнток 2-ї групи проводили рутинними методами. Ультразвукове дослідження (УЗД) органів малого таза проводили методами трансабдомінальної та трансвагінальної ехографії в режимі реального часу за стандартною методикою на ультразвуковому апараті Sono Ace 9900. Визначення  $\beta$ -субодиниці ХГЛ проводили імунохемилюмінесцентним методом (ECL) на аналізаторі Cobas 6000 (тест-системи Roche Diagnostics, Швейцарія).

Отримані результати аналізували з використанням сучасних методів варіаційної статистики і стандартних програм статистичного аналізу Microsoft Excel 5.0 та «Statistica 6.0».

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проведений аналіз дозволив уточнити особливості клінічного перебігу вагітності при її ускладненні ПЗ та основні діагностично-лікувальні помилки, що зустрічаються у практиці при веденні хворих із ПЗ.

Середній вік хворих із ПЗ за даними ретроспективного дослідження складав  $24,4 \pm 4,1$  року (1-а група). Частковий ПЗ мав місце у 11 (18,9%) випадках, у 47 (81,1%) – повний. Переважна більшість пацієнток (42–72,4%) були першо-вагітними, у однієї (6,25%) з повторновагітних жінок ПЗ був діагностований вдруге.

Для 8 (13,8%) пацієнток 1-ї групи (ретроспективний аналіз) з частковим ПЗ характерною була клініка загрози переривання вагітності – незначні кров'яністі виділення в 12–15 тиж, що і було причиною скерування вагітних у гінекологічний стаціонар. При цьому відсутністю УЗД та визначення рівня ХГЛ було зумовлено проведення терапії, спря-

мованої на збереження вагітності протягом  $9,3 \pm 3,1$  доби у 6 (75%) з них та відтермінування верифікації діагнозу і евакуації ПЗ. У 3 (5,2%) випадках за відсутності скарг у вагітних і в разі пізнього звернення у жіночу консультацію клінічно підозра на діагноз часткового ПЗ була підтверджена при проведенні УЗД у 16–18 тиж вагітності.

У 17 (29,3%) випадках серед вагітних 1-ї групи повний ПЗ був діагностований на амбулаторному етапі за сукупністю клінічних, УЗ-ознак та за рівнем ХГЛ у 10–14 тиж вагітності. У той самий час у 26 (44,8%) випадках при аналогічних клінічних проявах пацієнток направляли в стаціонар у 9–19 тиж вагітності з діагнозами: мимовільний викидень, що розпочався; замерла вагітність; багатоплідна вагітність; багатоводдя; підозра на позаматкову вагітність. У 7 (12,1%) пацієнток ретроспективної групи до госпіталізації у стаціонар проводили лікування загрози переривання вагітності без відповідного обстеження, що призвело до госпіталізації ургентно з масивною матковою кровотечею у 14–16 тиж вагітності. У 20 (34,5%) пацієнток 1-ї групи були виявлені лютеїнові кісти яєчників. Привертав увагу той факт, що у більшості випадків пізня діагностика мала місце у разі часткового ПЗ.

Остаточну верифікацію діагнозу ПЗ проводили у всіх випадках після гістологічного дослідження. Видалення пухирної маси проводили у 17 (29,3%) випадках шляхом вакуум-аспірації з наступним гострим кюретажем, у 40 (68,96%) – методом гострого кюретажу. У одному випадку (1,7%) у пацієнтки, скерованої у стаціонар з підозрою на прогресивну позаматкову вагітність, високий сироватковий рівень ХГЛ та дані УЗД дали підставу запідозрити трофобластичну трансформацію трубної вагітності, що підтверджено морфологічним дослідженням операційного матеріалу після проведення лапаротомної тубектомії.

Надзвичайно важливим є проведення моніторингу після евакуації ПЗ, для чого використовують оцінку проліферативного потенціалу ПЗ та визначення рівня ХГЛ в динаміці. Однак згідно з даними ретроспективного дослідження, хоча дослідження рівня ХГЛ однократно було проведено в стаціонарі, динамічне визначення рівня ХГЛ не було рекомендовано при виписці 12 (20,7%) хворим, рентгенографія легень перед випискою зі стаціонару проведена у 86,2% випадків, контрацепція була рекомендована всім пацієнткам без уточнення рекомендованого методу контрацепції.

Таким чином, ретроспективний аналіз засвідчив, що у період 2003–2007 років своєчасність встановлення діагнозу, адекватність діагностично-лікувальних та реабілітаційних заходів щодо пацієнток з ПЗ тільки частково відповідали рекомендаціям FIGO (2000).

У період 2008–2013 років повний ПЗ на амбулаторному етапі на основі ультрасонографічного обстеження та визначення рівня ХГЛ було діагностовано у 39 (88,6%) вагітних в терміні 6–9 тиж. Клінічно невідповідність величини матки терміну вагітності спостерігали тільки у 12 (30,8%) випадків. З приводу незначних кров'янистих виділень з піхви на обстеження звернулись 5 (11,4%) вагітних у терміні вагітності 14–16 тиж, при цьому привертав увагу факт, що при проведенні УЗД у терміні 7–9 тиж патологія вагітності виявлена не була.

При проведенні сонографічного дослідження нами визначено чотири варіанти УЗ-картини ПЗ. Аномальне плодове яйце з гіоплазованою амніотичною порожниною без ембріона з асиметричним різким потовщенням хоріальної оболонки візуалізовано у 9 (20,5%) хворих (перший варіант УЗ-картини). При другому варіанті УЗ-картини, який мав місце у 7 (15,9%) пацієнток, візуалізувалось плодове яйце з наявністю амніотичної порожнини і ембріона, що за розмірами відповідали терміну вагітності, з різким потовщенням та

сотистими ворсинами хоріону. Для третього варіанта УЗ-картини, який спостерігався у 6 (13,6%) хворих, характерною була візуалізація зменшеної амніотичної порожнини з наявністю ембріона або маловоддя з наявністю плода, розміри яких не відповідали терміну гестації, ділянок незміненого хоріона і ділянок з різким потовщенням та сотистими ворсинами хоріона. У 22 (50,0%) жінок в порожнині матки за відсутності зародка виявлялась гомогенна дрібнозерниста тканина губчастої будови з підвищеною гідрофільністю (класична картина «снігової бурі»), що відповідало четвертому варіанту УЗ-картини. У 12 (27,3%) хворих виявлено лютеїнові кісти яєчників, які мали вигляд багатокамерних утворень розмірами від 5 до 9 см з кістами від 10 до 15 мм в діаметрі з анехогенним вмістом.

Визначення рівня ХГЛ у сироватці крові було вирішальним у встановленні діагнозу у 16 хворих, у яких сонографічна підозра на ПЗ базувалась на виявленні першого та другого варіанта УЗ-картини, що вимагало диференціації із замерлою вагітністю й анембріонією. У хворих з підозрою на ПЗ рівні ХГЛ у сироватці крові у всі терміни гестації достовірно перевищували такі для відповідного терміну ( $p < 0,001$ ). Повний ПЗ діагностовано у 31 (70,5%), частковий – у 13 (29,5%) спостережень.

Остаточну верифікацію діагнозу ПЗ проводили у всіх випадках після гістологічного дослідження. Видалення ПЗ у всіх випадках проводили шляхом вакуум-аспірації з наступним оцадним контрольним кюретажем порожнини матки. При патоморфологічному дослідженні діагноз ПЗ був підтверджений у всіх спостереженнях, при цьому у 5 (11,4%) випадках часткового ПЗ був діагностований проліферувальний ПЗ, що визначало необхідність консультації онкогінеколога.

На стаціонарному, а потім на амбулаторному етапі всім пацієнткам проводили визначення рівня ХГЛ у крові в динаміці, УЗ-контроль регресії лютеїнових кіст яєчників.

Визначення рівня ХГЛ проводили на 1, 7, 14-у та 21-у добу після евакуації ПЗ. Нормалізація рівня ХГЛ у 20 (45,5%) пацієнток 2-ї групи спостерігалась через 2 тиж, у 22 (50,0%) – на 3-у тижні спостереження, у 2 (4,5%) випадках в зв'язку з плато ХГЛ на 3-у тижні спостереження пацієнтки були скеровані для подальшого лікування і спостереження у онкологічний диспансер.

## ВИСНОВКИ

1. За даними ретроспективного і проспективного досліджень повний пухирний занесок (ПЗ) спостерігається у 3,25 разу частіше за частковий ПЗ.

2. При розвитку ПЗ можуть виявлятися чотири варіанти ультразвукової картини: аномальне плодове яйце з гіоплазованою амніотичною порожниною без ембріона з асиметричним різким потовщенням хоріальної оболонки (перший варіант); плодове яйце з наявністю амніотичної порожнини і ембріона, що за розмірами відповідає терміну вагітності, з різким потовщенням та сотистими ворсинами хоріона (другий варіант); зменшена амніотична порожнина з наявністю ембріона або маловоддя з наявністю плода, розміри яких не відповідають терміну гестації, ділянки незміненого хоріона і ділянки з різким потовщенням та сотистими ворсинами хоріону (третій варіант); наявність у порожнині матки за відсутності зародка гомогенної дрібнозернистої тканини губчастої будови з підвищеною гідрофільністю (класична картина «снігової бурі» – четвертий класичний варіант ПЗ).

3. Для забезпечення своєчасної і адекватної діагностики ПЗ необхідними є кваліфіковане ультразвукове дослідження, обов'язкове визначення рівня хоріонічного гонадотропіну людини у крові у всіх випадках сумнівної ультразвукової картини.

**Пузырный занос – клинические аспекты диагностическо-лечебной тактики**  
**М.И. Малачинская**

В статье представлен анализ изменений диагностических и лечебных подходов к пузырному заносу (ПЗ) за десятилетний период. Отмечено, что для последнего периода наблюдений характерны более ранняя диагностика ПЗ, наличие различных ультразвуковых картин патологии, что требует квалифицированной оценки результатов обследования с обязательным определением сывороточного уровня хорионического гонадотропина человека для своевременной диагностики ПЗ.  
**Ключевые слова:** *пузырный занос, ультразвукография, беременность.*

**Molar pregnancy – clinical aspects of diagnostic and therapeutic management**  
**M. Y. Malachinska**

The paper presents an analysis of changes in diagnostic and therapeutic approaches to hydatidiform mole (HM) for the ten-year period. It is noted that for the last observation period is characterized by an earlier diagnosis of molar pregnancy, the presence of various ultrasound pictures of pathology that requires a qualified assessment of the survey results with obligatory determination of serum hCG levels for timely diagnosis of hydatidiform mole.  
**Key words:** *molar pregnancy, ultrasound, pregnancy.*

**Сведения об авторе**

**Малачинская Мария Иосифовна** – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО «Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого», 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел.: (0322) 75-76-32

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Гестационная трофобластическая болезнь. Клиническая онкогинекология / Под. ред. Ф.Дж. Дисаи, У.Т. Крисмана; пер. с англ. под ред. Е.Г. Новиковой. – М.: Практ. мед., 2012.
2. Мещерякова Л.А. Стандартное лечение трофобластической болезни / Л.А. Мещерякова // Практическая онкология. – 2008. – Т. 9, № 3. – С. 160–170.
3. Цип Н.П. Клинические особенности злокачественных трофобластических опухолей, инициированных пузырным заносом, у женщин разных возрастных групп / Н.П. Цип, Л.И. Воробьева // Клиническая онкология. – 2013. – № 1(9).
4. Цип Н.П. Мониторинг больных после удаления пузырного заноса / Н.П. Цип, Л.И. Воробьева // Клиническая онкология. – 2012. – 8 (4). – С. 81–84.
5. Цип Н.П. Эпидемиология пузырного заноса: состояние проблемы в Украине клиническая / Цип Н.П., Л.И. Воробьева // Клиническая онкология. – 2012. – № 6 (2). – С. 56–59.
6. Berkowitz R.S. Current management of gestational trophoblastic diseases / R.S. Berkowitz, D.P. Goldstein // Gynecol Oncol. – 2009. – 112. – P. 654–662.
7. Berkowitz R.S. Clinical practice. Molar pregnancy. / Berkowitz R.S., Goldstein D.P.N. // Engl. J. Med. – 2009. – 360. – P. 1639–1645.
8. FIGO cancer report 2012. Trophoblastic disease / H.Y.S. Ngana, E.I. Kohornb, L.A. Colec [et all] // Int. J. Gynecology & Obstetrics. – 2012. – 119S2. – S130–S136.
9. Kohorn E. Problems with the nomenclature, staging and risk factor scoring of gestational trophoblastic disease / E. Kohorn // J. Gynecol. Oncol. – 2011. – 91 p.
10. Lurain J.R. Gestational trophoblastic disease I: epidemiology, pathology, clinical presentation and diagnosis of gestational trophoblastic disease, and management of hydatidiform mole / J.R. Lurain // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2010. – 203 (6). – P. 531–539.
11. Seckl M.J. Gestational trophoblastic disease / M.J. Seckl, N.J. Sebire, R. Berkowitz // Lancet. – 2010. – 376. – P. 717–729.

Статья поступила в редакцию 16.04.2015

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

**ЖЕНЩИНЫ СМОГУТ РОЖАТЬ В ЛЮБОМ ВОЗРАСТЕ – УЧЕНЫЕ**

Уникальный метод дает возможность восстановить фертильность женщин, достигших зрелого возраста с помощью введения в "старую" яйцеклетку с накопившимися в ней генетическими мутациями, здоровых митохондрий, от которых и зависит способность яйцеклетки делиться и расти, пишет med2.ru. Аберутся эти митохондрии из соб-

ственных незрелых яйцеклеток представительниц слабого пола.

Отмечается, что в США этот метод не получил популярности, так как не нашел поддержки от правительства страны. Хотя он активно применяется в некоторых клиниках Великобритании, Канады, Турции и Объединенных Арабских Эмиратов, специализирующихся на искусственном оплодотворении.

Как утверждают специалисты, этот метод дает возможность забеременеть даже тем, женщинам, которым уже поставлен диагноз бесплодие, а использование современных методов искусственного оплодотворения, таких как ЭКО, не дали желаемых результатов.

<http://health.unian.net>



# Efficiency rating povidone-iodine in patients before surgery CIN II

G.V. Chayka, O.A. Taran, T.V. Lobastova

Vinnitsa National Medical University named N.I. Pirogov

**Cervical intraepithelial neoplasia – a violation of the structure, differentiation and maturation of cervical epithelium. Occurs with a frequency of 5% to 17% of the female population. To date, no marked reduction in the incidence of this disease, despite the large amount of research devoted to the study of this disease. The aim of our study was to evaluate the efficacy and safety of povidone-iodine prior to surgical treatment of patients with CIN II. Studied 60 patients aged 25 to 40 years diagnosed with CIN II, which faced a cervical conization. To pre-main group 33 patients used the drug povidone-iodine in the form of vaginal suppositories for 10 days, 1 St 1 time per day. Comparison group – 27 women who did not spend vaginal. Proved good tolerance by patients povidone-iodine, the acceleration of epithelialization of the cervix, which allows you to qualify for a wider application povidone-iodine in clinical practice.**

**Key words:** cervical Pathology, regeneration, destructive treatment, conization, CIN II, povidone-iodine.

Cervical dysplasia – is a precancerous condition. This means that women are diagnosed with cervical dysplasia in the future many times increases the likelihood of developing cervical cancer. However, this does not mean that cancer will develop in any case. Cervical dysplasia is characterized by marked hyperplasia (thickening), proliferation (proliferation), impaired differentiation, maturation, aging, and rejection surface cells of cervical epithelium. According to research nearly a quarter of women have cervical pathology. Moreover, 20% of non-pregnant women and 40% of pregnancies diagnosed with a precancerous condition – cervical dysplasia. Depending on the severity of a violation, isolated grade 3 cervical dysplasia: mild, moderate and severe dysplasia of the cervix. Degree (or stage) cervical dysplasia is determined by the depth of penetration of pathological processes and the vastness of mucosal lesions with human papillomavirus (HPV). In normal epithelium on the surface of the cervix consists of four layers of stratified squamous epithelium. Changes in the surface layer of the epithelium is characterized by mild degree of cervical dysplasia, more profound changes (in all layers except the last) show severe dysplasia.

In modern medicine for the diagnosis and treatment of cervical pathology is often used cervical conization. Conization of the cervix – is a procedure that removes a cone-shaped piece of the cervix, including the affected area. The resulting material is sent for histological examination for the diagnosis of the extent and depth of the lesion of cervical epithelium. There are three ways conization of the cervix:

- Knife (now rarely used, given the highest of all three methods the rate of complications).
- Laser.
- Loop electroconization cervix (the most common method).

This article will be discussed hinged electroconization cervix. Another name: LEEP (Loop Electrosurgical Excision Procedure) or LLEETZ (Large Loop Electrosurgical Excision of Transformation Zone).

Contraindications for cervical conization are:

- Infectious inflammatory diseases of the female genital organs.
- Invasive cervical cancer.

Indications for conization of the cervix may be the presence of a pathological area cervical mucosa with the spread of pathology in the upper sections of the cervical canal. Pathology of cervical mucus include many conditions requiring further diagnostic steps and therapy. Conization in this case will help such a detailed study of the state of tissues and their treatment. Cervical dysplasia stage II-III also shown to extended biopsy or excision of the cervix. Before conization performed a pelvic examination, laboratory tests of blood and cytology (Pap test) study, in some cases, ultrasound, and colposcopy. The best time for conization of the cervix – this is the first few days after menstruation (5–11 th day from the beginning of the cycle).

One of the major problems when performing cervical conization there are complications during the postoperative period as a violation of the repair process. In most cases these disorders associated with changes in vaginal biopsy, which in turn may lead to inflammatory processes as maintenance of the vaginal mucosa and cervical mucosa. Coming out below, it is the aim of our study was to evaluate the results of the use of vaginal suppositories povidone-iodine in women before cervical conization, to reduce the incidence of postoperative complications.

## MATERIALS AND METHODS

Work performed at the Department of Obstetrics and Gynecology, number 1 Vinnitsa National Medical University Pirogov Vinnitsia city clinical maternity hospital number 1.

The clinical and laboratory examination of 60 patients with their informed consent, in recompense from 25 to 40 years with cervical diseases, namely diagnosed CIN II, when showing cervical conization. Before surgery in 33 patients in Group 1 (main) used vaginal suppositories povidone-iodine, which was administered one time a day for 10 days. In group 2 (control group) – 27 women, disinfection prior cone biopsy was performed. The groups were comparable in age, reproductive history, education level and social status.

The study excluded patients with pelvic inflammatory disease, previously subjected to cervical manipulation in 3 months. To research and patient with serious comorbidities. Each patient was examined and assessed in accordance with the severity of disease. 45 patients (75.0%) had a history of childbirth. Abortion on medical history indicated Surveyed 51–85.4%. Among gynecological diseases in the first place in the incidence of chronic diseases are the uterus and appendages (chronic salpingo – 39 patients (65%)), bacterial vaginosis – 37 patients (61.6%), vaginitis of various etiologies – 17 women (28.3%), uterine fibroids in 8 patients involved in this prospective study (13.3%). Duration observing cervical pathology (CIN) ranged from 6 months months to 3–5 years.

From prior therapies are the most common application of ointment, cryosurgery and diathermocoagulation cervical treatment Solkovagina. All women who participated in the study, conducted clinical, laboratory, instrumental and morphological studies. Clinical examination included collection of women's history, gynecological examination, a simple and extended colposcopy between the 8th and 12th days of the menstrual cycle

according to standard procedures. Classification colposcopic paintings carried out in accordance with international terminology colposcopic terms. Evaluation was carried out by vaginal biocenosis determining basic groups and opportunistic pathogenic microorganisms by quantitative real-time PCR. Cytological diagnosis was microscopic examination of smears from the surface of the cervix and cervical canal.

Electroconization cervical loop was performed on day 8–10 of the menstrual cycle, which guaranteed the prevention of cervical endometriosis and create optimal conditions for regeneration, given the natural hormones. Radiosurgical ablation of diseased cervical mucus was carried out using the apparatus «Surgitron™» company «Ellman International, inc.» (USA), with an output current frequency 3,8 MHz, elektrodnom modes «cut and coagulation» and cut Duration of follow was 1,5 months. During this time conducted several check-ups: at 1 and 1,5 months after conization of the cervix. At the time of examination and treatment of patients were recommended barrier methods of contraception. Statistical processing was carried out by standard method of variation statistics. The significance of differences between the compared data were evaluated by Student's test.

### RESULTS AND DISCUSSION

Main complaint of patients with diseases of the cervix were vaginal discharge. While all the women at the time of treatment were examined for infection, sexually transmitted infections, and also had negative findings on conditionally pathogenic microflora. The main objectives are to analyze colposcopy general state of the vagina, cervix (recovery). Clinical data and the results of colposcopy showed that all patients was white healing scab. Last, completely independently separated without pain and bleeding for 9–12 days of women in the study group. In this chylorrhoea practically absent (Mild only 1 patient). Temperature reaction, the presence of pain were absent.

Effectiveness of the therapy was evaluated on the following criteria: Full effect – unaltered stratified squamous epithelium throughout ekzotserviksa, no relapse, cylindrical shape and rounded internal os. Complete epithelialization was observed in 26 – day 28 in the comparison group (20 patients – 74%) and 19–22-th day in – main (29 patients – 87,9%). Incomplete effect – unaltered stratified squamous epithelium throughout ekzotserviksa except mucosal area covered by columnar epithelium, size greater than 5 mm around the external os or recurrent cervical disease after 12 months. or more, the main group in 4

#### Оценка эффективности использования препарата повидон-йод у пациенток перед хирургическим лечением CIN II Г.В. Чайка, О.А. Таран, Т.В. Лобастова

Цервикальная интраэпителиальная неоплазия (CIN) – нарушение строения, дифференциации и созревания эпителия шейки матки. Встречается с частотой от 5% до 17% среди женского населения. На сегодняшний день не отмечается снижения частоты этой патологии несмотря на большое количество исследований, посвященных изучению данной патологии. Целью нашего исследования являлась оценка эффективности и безопасности применения препарата повидон-йод перед хирургическим лечением пациенток с CIN II. Обследованы 60 пациенток в возрасте от 25 до 40 лет с диагностированным CIN II, которым предстояла конизация шейки матки. Для предоперационной подготовки у 33 пациенток основной группы использовали препарат повидон-йод в форме вагинальных суппозиториях в течение 10 дней по 1 суппозиторию 1 раз в сутки. Группа сравнения – 27 женщин, которым не проводили санацию влагалища. Доказана хорошая переносимость пациентками повидон-йода, ускорение процессов эпителизации шейки матки, что позволяет более широко использовать препарат повидон-йод в клинической практике.

**Ключевые слова:** патология шейки матки, регенерация, деструктивное лечение, конизация, CIN II, повидон-йод.

surveyed (12%) with CIN II. In the comparison group in 7 patients (25,9%).

Lack of effect – a relapse of the cervix before 12 months. after treatment were observed in any of the groups that were involved in this prospective study. Thus, in all cases of cervical loop electroconization noted the absence of rough scab after coagulation and bloodless procedure little sore, a significant reduction in time and rehabilitation operations. During colposcopy in the main control group of patients who received combination therapy (therapy povidone-iodine and loop electroconization cervix), the average life complete epithelialization was 26,2±2,2 days. Apparently, this result is explained not only by the features of repair after exposure to radiofrequency (regenerative processes in the affected area are characterized by insignificant radiowave knife leukocyte infiltration and domination of the proliferative phase, provides reliable hemostasis and is accompanied by minimal lateral zone of coagulation necrosis), but pre-Vaginal and cervical povidone-iodine, which was the prevention of inflammatory complications.

In the comparison group surveyed after monotherapy (radiosurgical ablation of diseased cervical mucus) when colposcopy term complete epithelialization was 31,4±3,6 days. Bacterioscopic study after 1 month revealed that operational intervention that performs device «Surgitron™» company «Ellman International, inc.» (USA), with an output frequency of 3,8 MHz DC, did not have a pathological effect on vaginal biocenosis (absence of inflammation – the 100% is probably due to mandatory sanitizing preoperative preparation and sterilizing effect of the emitted radio waves).

The data presented showed the need for drug povidone-iodine on the preoperative period for improved tissue regeneration after loop conization of the cervix. In the study, side effects and you are hypersensitive to the drug povidone-iodine was noted. Early epithelialization after conization of the cervix was observed in major groups of women, which emphasizes on the need of chlorhexidine vaginal povidone before conization. Findings In assessing the effectiveness of intravaginal use candles povidone-iodine in women with cervical pathology (CIN II) after a readjustment before cervical conization found that this drug has a good tolerated and demonstrates bactericidal, anti-inflammatory and regenerative properties, as well as promotes complete epithelialization of the cervix, which allows to recommend wider use povidone-iodine in clinical practice.

#### Оцінювання ефективності використання препарату повидон-йод у пацієнок перед хірургічним лікуванням CIN II Г.В. Чайка, О.А. Таран, Т.В. Лобастова

Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія (CIN) – порушення будови, диференціації та дозрівання епітелію шийки матки. Зустрічається з частотою від 5% до 17% серед жіночого населення. На сьогоднішній день не відзначається зниження частоти цієї патології незважаючи на велику кількість досліджень, присвячених вивченню даної патології. Метою нашого дослідження було оцінювання ефективності та безпеки застосування препарату повидон-йод перед хірургічним лікуванням пацієнок з CIN II. Обстежено 60 пацієнок віком від 25 до 40 років з діагностованим CIN II, яким передбачено проведення конізації шийки матки. Для передопераційної підготовки у 33 пацієнок основної групи використовували препарат повидон-йод у формі вагінальних супозиторіїв протягом 10 днів по 1 супозиторию 1 раз на добу. Група порівняння – 27 жінок, яким не проводили санацію піхви. Доведена добра переносимість пацієнтками повидон-йоду, прискорення процесів епітелізації шийки матки, що дозволяє ширше використовувати препарат повидон-йод у клінічній практиці.

**Ключові слова:** патологія шийки матки, регенерація, деструктивне лікування, конізація, CIN II, повидон-йод.

Сведения об авторах

**Чайка Григорий Васильевич** – Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56

**Таран Оксана Анатольевна** – Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56. E-mail: taranoa@ukr.net

**Лобастова Татьяна Валерьевна** – Винницкий национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова, 21018, г. Винница, ул. Пирогова, 56

REFERENCES

1. Zhukovskaja IG, MV Semenova Efficiency rating farmateks (benzalkonium chloride) in women with cervical disease after using destructive methods of treatment // Women's Health, 2014; 2 (88): 97–100.
2. Antoniuc MI, features clinics, diagnosis and treatment of cervical intraepithelial neoplasia cervical complicated cervicitis: Author. dis. ... cand. honey. Sciences: Kiev, 2012.
3. Damirov MM Radiowave, cryogenic and laser technologies in diagnosis and treatment in gynecology. Moscow: Bean, 2011. – 320 p.
4. Cancer potential of various pathological conditions of the cervix / NL Ovsyankina, NY Melehova, AN Ivanyan [etc.] // Journal of obstetric and gynecological diseases. – 2006. – T. L. – Issue 3. – S. 17–19.
5. Vakulenko G.A. Klyuchevye pathogenesis of cervical cancer, determining clinical perspectives / GA Vakulenko, EP Manzhura IB Shchepotin // Women's Health – 2006. – № 2 (26). – S. 202–206.
6. Rogovskaya SI Human papillomavirus infection in women and cervical pathology. To help the practitioner. – M.: GEOTAR Media, 2010. – 192.
7. Cervical Cancer Prevention: A Guide for Physicians. – M.: MEDpress Inform, 2012. – 192.
8. Rogovskaya SI Cervix, vagina, vulva. Physiology, pathology, colposcopy, aesthetic correction / Lypova EV / Moscow. LLC Mediabyuro Presence Status, 2014. – P. 653–686. Brown J.S. Minor Surgery.
9. Jacus S. Margin status and excision of cervical intraepithelial neoplasia / Edmons P., Duntun C., King A.S. // Obstet. Gynecol. Surv. – 2000. – Vol. 55. – N 8. – P. 520–527.
10. Ramphul M. An unusual reproductive of consequence of needle excision of the transformation zone / Dimitriou E., Byrne B. // BMJ. – 2008. – Vol. 337. – P. ai343.

Статья поступила в редакцию 10.04.2015

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ВРАЧИ РАЗРАБОТАЛИ МЕТОДИКУ ДЛЯ ПРЕДСКАЗАНИЯ  
ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Ученые разработали метод для прогнозирования развития рака молочной железы в течение следующих двух-пяти лет. Посвященная работе исследователей статья была опубликована в журнале *Metabolomics*. разработали методику для предсказания вероятности развития рака молочной железы

На данный момент рак молочной железы можно диагностировать с помощью маммографии лишь тогда, когда он уже сформировался. Ученые смогли раз-

работать метод анализа крови, который способен предсказать вероятность развития рака груди в течение следующих двух-пяти лет с точностью 80%. Стоит отметить, что маммография, несмотря на то что анализирует уже появившееся образование, способна поставить верный диагноз с более низкой точностью – 75%.

Исследователи предложили подвергать кровь пациенток анализу не на конкретный биомаркер, а определять количество

всех содержащихся в ней компонентов. Ученые исследовали состав образцов крови, взятых в 1994-1996 годах у проживавших в Дании женщин. У 400 из них через несколько лет был обнаружен рак молочной железы, у 400 – нет. Результаты работы доказали, что новый метод анализа крови действительно способен предсказать риск развития злокачественной опухоли примерно на пять лет вперед.

Источник:

<http://www.gazeta.ru>

# Зміни активності внутрішньоклітинних транспортних АТФ-азних систем при гіперплазіях ендометрія у жінок з екстрагенітальною патологією

**М.В. Гроховська**

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Оцінювали зміни на клітинному та субклітинному рівнях, які розвиваються при гіперпроліферативних процесах ендометрія, що дало можливість в подальшому оцінити ефективність застосування гормонотерапії. Обстежено 105 жінок перименопаузального віку з супутньою екстрагенітальною патологією. Усім хворим проводили загальноклінічні обстеження, дослідження рівня вмісту статевих і гонадотропних гормонів у сироватці крові, показників ліпідного та вуглеводного обмінів, трансабдомінальну та трансвагінальну ехографію, ендоскопічне обстеження з використанням гістероскопа фірми «Karl Storz» та біопсію ендометрія з наступним гістологічним дослідженням отриманих матеріалів з порожнини матки. Активність внутрішньоклітинних транспортних АТФ-азних систем ендоплазматичного ретикулула клітин ендометрія ( $Ca^{2+}$ -,  $Mg^{2+}$ -АТФ-азну активність) оцінювали за різницею вмісту неорганічного фосфору, що визначали за методом Фіске–Субароу.

При аналізі отриманих результатів виявлено наявність кореляційних паралелей між патогістологічною характеристикою стану ендометрія та змінами  $Ca^{2+}$ -,  $Mg^{2+}$ -АТФ-азної активності ендоплазматичного ретикулула до та після гестагенотерапії у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія. Найвищий рівень  $Ca^{2+}$ -,  $Mg^{2+}$ -АТФ-азної активності визначали при атиповій гіперплазії ендометрія.

Спостерігали зниження активності даного показника у такій послідовності: вогнищевий аденоматоз, комплексна неатипова гіперплазія, проста неатипова гіперплазія, поліпи ендометрія, фаза проліферації та секреції. Виявлено, що перевага залозистого компонента в поліпі супроводжувалася підвищенням активності ферменту, натомість наявність фіброзного компонента характеризувалась їх зниженням. Тому, зниження  $Ca^{2+}$ -,  $Mg^{2+}$ -АТФ-азної активності та позитивні морфологічні перетворення ендометрія при застосуванні гестагенних препаратів у жінок з гіперплазіями ендометрія свідчать про їхню ефективність і можуть розглядатися як прогностичні критерії.

**Ключові слова:** гіперпластичні процеси ендометрія, екстрагенітальна патологія,  $Ca^{2+}$ -,  $Mg^{2+}$ -АТФ-азна активність.

Зростання питомої ваги раку ендометрія серед злоякісних новоутворень жіночих статевих органів спонукає до вивчення особливостей перебігу гіперпластичних процесів ендометрія. Особливого значення набувають питання профілактики, адекватної терапії та оцінювання ефективності проведеного лікування.

У перименопаузальний період гормональні зміни створюють передумови для виникнення пухлинних процесів різної локалізації та гіперпластичних процесів ендометрія зокрема [3, 4]. Маткові кровотечі, що є одним із основних

проявів патологічного процесу, пов'язані з віковим підвищенням гіпоталамічної активності та підвищенням секреції гонадотропіну, що в умовах збереженої чутливості до гонадотропної стимуляції веде до певних змін в гормонзалежних органах. Ендогенна гіперестрогенія, що є чинником розвитку та рецидивування гіперплазій ендометрія, переважно зумовлена порушеннями овуляції в пре- та перименопаузальний періоди, гіперпластичними змінами тканини яєчників, естрогенами екстрагонадного походження (при захворюваннях печінки, ожирінні, гіпотиреозі) [3–6].

У разі гіперплазій ендометрія у слизовій оболонці тіла матки розвиваються дисциркуляторні явища, гіпоксія, що пов'язано зі зміною активності деяких біофакторів плазматичної мембрани клітин ендометрія. Таким є  $Ca^{2+}$ -транспортний фермент –  $Ca^{2+}$ -,  $Mg^{2+}$ -АТФ-аза, який відіграє важливу роль у регуляції концентрації іонів кальцію в цитоплазмі й істотно впливає на проліферативні процеси [1, 2].

Проте, залишаються недостатньо вивченими зміни, які відбуваються на клітинному та субклітинному рівнях в патологічно зміненому ендометрії при гіперпроліферативних процесах. Виникає необхідність в обґрунтованому диференційованому підході до лікування хворих з цією патологією й у можливості оцінювання ефективності призначеної терапії.

**Мета дослідження:** оцінювання змін біофакторів, які регулюють внутрішньоклітинні біохімічні реакції, міжклітинну взаємодію при гіперпластичних процесах ендометрія у жінок з екстрагенітальною патологією, що дасть можливість в подальшому оцінити ефективність проведеного лікування.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням перебували 105 жінок перименопаузального віку зі збереженою менструальною функцією. Контрольну групу склали 25 жінок, у яких не виявлено гінекологічної та соматичної патології. Аномальні маткові кровотечі були одними з основних проявів патологічного процесу. Так, найчастішими скаргами жінок були гіперменструальний синдром – 65 (61,9%), ациклічні маткові кровотечі – 17 (16,2%), затримка менструації з розвитком мено-метропарії – 23 (21,9%).

Для діагностики патології проводили загальноклінічні обстеження, дослідження рівня вмісту статевих і гонадотропних гормонів у сироватці крові (естрадіолу, прогестерону, ЛГ, ФСГ, пролактину, гормонів щитоподібної залози), показників ліпідного та вуглеводного обміну, трансабдомінальну та трансвагінальну ехографію [7]. Гістероскопію проводили з використанням гістероскопа фірми «Karl Storz» з подальшою біопсією ендометрія з наступним гістологічним дослідженням отриманих матеріалів з порожнини матки.



Активність транспортних АТФ-азних систем ендоплазматичного ретикулула клітин ендометрія, який розглядали як інтегральний показник стану плазматичної мембрани, оцінювали за різницею вмісту неорганічного фосфору, що визначали за методом Фіске–Субароу.

У всіх хворих діагностовано супутню екстрагенітальну патологію, що пов'язана з обмінно-ендокринним синдромом. У 45 (42,8%) хворих виявили ожиріння, у 30 (28,6%) – нестероїдний цукровий діабет 2-го типу, у 30 (28,6%) – патологію щитоподібної залози. Усім хворим проводили диференційовану гормональну терапію з застосуванням похідних дїдрогестерону, або норетистерону, чи 17ОН-прогестерону. Контрольні біопсії ендометрія проводили через 3 та 6 міс лікування. Пацієнтки з атиповою гіперплазією ендометрія підлягали хірургічному лікуванню.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При патоморфологічному дослідженні ендометрія, яке проведено всім пацієнткам на етапі попереднього обстеження, виявлено просту неатипову гіперплазію ендометрія у 32 (30,5%), комплексну неатипову гіперплазію – у 38 (36,2%), атипову – у 8 (7,6%), вогнищеві аденоматозні зміни виявляли у 12 (11,4%), поліпи ендометрія було діагностовано – у 15 (14,3%).

Показники  $Ca^{2+}$ -,  $Mg^{2+}$ -АТФ-азної активності залежали від патогістологічної характеристики ендометрія. Так, при простій неатиповій гіперплазії ендометрія активність АТФ-азних систем мембран досліджуваних клітин становила 2,0–2,6 мкмоль Рі/год на 1 мг білка, при комплексній неатиповій гіперплазії – 2,2 – 2,95 мкмоль Рі/год на 1 мг білка, при атиповій – 3,28–3,35 мкмоль Рі/год на 1 мг білка, а при вогнищевих аденоматозних змінах 2,7–2,9 мкмоль Рі/год на 1 мг білка відповідно. Привертало увагу прогресивне підвищення активності наведеного показника, що ймовірно можна пояснити вищим рівнем проліферативних процесів ендометрія. Слід зазначити, що показники  $Ca^{2+}$ -,  $Mg^{2+}$ -АТФ-азної активності ендоплазматичного ретикулула залежали від гїстоструктури поліпів ендометрія. Так, при залозистих поліпах становили 1,7–1,9 мкмоль Рі/год на 1 мг білка; у залозисто-фіброзних – 1,4–1,5 мкмоль Рі/год на 1 мг білка.  $Ca^{2+}$ -,  $Mg^{2+}$ -АТФ-азна активність у аденоматозних поліпах корелювала з відповідною ферментною активністю при вогнищевому аденоматозі. У контрольній групі ендометрій у фазі проліферації виявлено у 45% жінок, у фазі секреції – у 55%. Показники  $Ca^{2+}$ -,  $Mg^{2+}$ -АТФ-азної активності становили 0,5–0,86 мкмоль Рі/год на 1 мг білка та 0,13–0,67 мкмоль Рі/год на 1 мг білка відповідно.

Виявляли зміни секреції гіпофізно-яєчникових гормонів, що супроводжувались підвищенням рівня ФСГ і ЛГ в сироватці крові, підвищенням рівня естрадіолу, особливо у пацієнток з ожирінням, і зниженням рівня прогестерону у 77,1% хворих. Субклїнічний гіпотиреоз виявляли у 15,2%, а підвищений вміст тиреоїдних гормонів – у 13,3%. Виявлено, що характер екстрагенітальної патології суттєво не впливав на патоморфологічні перетворення ендометрія при застосуванні різних груп гестагенних препаратів.

Диференційоване призначення гестагенотерапії призвело до секреторних перетворень ендометрія у 49 (46,6%), до проліферативних змін – у 25 (23,8%), ендометрій в стані неповноцінної секреції виявляли у 22 (21%), поліпи ендометрія – 9 (8,6%). При аналізі отриманих результатів виявлено наявність кореляційних паралелей між патогістологічною характеристикою стану ендометрія та змінами  $Ca^{2+}$ -,  $Mg^{2+}$ -АТФ-азної активності ендоплазматичного ретикулула до та після застосування гестагенів у жінок з гіперпластичними процесами ендометрія. Отже, найвищий рівень

$Ca^{2+}$ -,  $Mg^{2+}$ -АТФ-азної активності визначали при атиповій гіперплазії ендометрія. Активність наведеного показника знижувалась залежно від морфологічної будови ендометрія в такій послїдовності: вогнищевий аденоматоз, комплексна неатипова гіперплазія, проста неатипова гіперплазія, поліпи ендометрія, фаза проліферації та секреції. Слід зазначити зміну  $Ca^{2+}$ -,  $Mg^{2+}$ -АТФ-азної активності залежно від гїстологічної будови поліпів. Присутність залозистого компонента в поліпі характеризувалася підвищенням активності ферменту, наявність фіброзного компонента супроводжувалась їх зниженням. Тому, зниження  $Ca^{2+}$ -,  $Mg^{2+}$ -АТФ-азної активності та позитивні перетворення ендометрія при застосуванні гестагенних препаратів у жінок з гіперплазіями ендометрія свідчать про їхню ефективність і можуть розглядатися як прогностичні критерії.

### ВИСНОВКИ

Гїперпластичні процеси ендометрія є складною патологією з мультифакторним патогенезом, що вимагає ретельного обстеження пацієнток та проведення диференційованого лікування з урахуванням віку, анамнезу, стану ендокринної системи, наявних метаболічних та обмінних порушень, супутніх генїтальних та екстрагенїтальних захворювань. Виявлено кореляційний зв'язок між зростанням  $Ca^{2+}$ -,  $Mg^{2+}$ -АТФ-азної активності ендоплазматичного ретикулула клітин і ступенем проліферативної активності патологічно зміненого ендометрія. Зміни показників  $Ca^{2+}$ -,  $Mg^{2+}$ -АТФ-азної активності ендоплазматичного ретикулула гіперплазованого ендометрія можливо розглядати як діагностичний тест і прогностичний фактор щодо прогнозу перебігу захворювання та ефективності диференційованого застосування гормонотерапії.

### Перспективи подальших досліджень

Подальше вивчення ролі транспортних АТФ-азних систем ендоплазматичного ретикулула клітин ендометрія, що є біоефектором на клітинному та субклїтинному рівнях дозволить точніше діагностувати і оцінювати патологічні зміни в ендометрії. Вивчення змін показників  $Ca^{2+}$ -,  $Mg^{2+}$ -АТФ-азної активності ендоплазматичного ретикулула гіперплазованого ендометрія обґрунтує створення алгоритму ведення хворих з гіперпластичними процесами ендометрія залежно від морфологічної характеристики патологічно зміненого ендометрія.

### Изменения активности внутриклеточных транспортных АТФ-азных систем при гиперплазиях эндометрия у женщин с экстрагенитальной патологией М.В. Гроховская

Оценивали изменения на клеточном и субклеточном уровнях, которые развиваются при гиперпролиферативных процессах эндометрия, что позволило в дальнейшем оценить эффективность применения гормонотерапии. Обследовано 105 женщин перименопаузального возраста с сопутствующей экстрагенитальной патологией. Всем больным проводили общеклинические обследования, исследования уровня содержания половых и гонадотропных гормонов в сыворотке крови, показателей липидного и углеводного обменов, трансабдоминальной и трансвагинальной эхографии, эндоскопическое обследование с использованием гистероскопа фирмы «Karl Storz» и биопсию эндометрия с последующим гистологическим исследованием полученных материалов из полости матки. Активность внутриклеточных транспортных АТФ-азных систем эндоплазматического ретикулула клеток эндометрия ( $Ca^{2+}$ -,  $Mg^{2+}$ -АТФ-азную активность) оценивали по разнице содержания неорганического фосфора, что определяли методом Фиске–Субароу. При анализе полученных результатов выявлено наличие корреляционных параллелей между патогистологической характеристикой со-

стояния эндометрия и изменениями  $Ca^{2+}$ -,  $Mg^{2+}$ -АТФ-азной активности эндоплазматического ретикулума до и после гестагенотерапии у женщин с гиперпластическими процессами эндометрия. Самый высокий уровень  $Ca^{2+}$ -,  $Mg^{2+}$ -АТФ-азной активности определяли при атипичской гиперплазии эндометрия. Наблюдали снижение активности приведенного показателя в такой последовательности: очаговый аденоматоз, комплексная неатипическая гиперплазия, простая неатипическая гиперплазия, полипы эндометрия, фаза пролиферации и секреции. Выявлено, что преимущество железистого компонента в полипе сопровождалось повышением активности фермента, зато наличие фиброзного компонента характеризовалась их снижением. Поэтому, снижение  $Ca^{2+}$ -,  $Mg^{2+}$ -АТФ-азной активности и положительные морфологические преобразования эндометрия при применении гестагенных препаратов у женщин с гиперплазией эндометрия свидетельствуют об их эффективности и могут рассматриваться как прогностические критерии.

**Ключевые слова:** гиперпластические процессы эндометрия, экстрагенитальная патология,  $Ca^{2+}$ -,  $Mg^{2+}$ -АТФ-азная активность.

**Changing of activity of intracellular ATP transport systems in endometrial hyperplasia in women with extragenital pathology**  
**M. V. Grokhovska**

Evaluated changes at the cellular and subcellular levels, that developing in endometrial hyperproliferative processes, making it possible to further evaluate the efficacy of hormone therapy. The study involved

105 perimenopausal women with extragenital pathology. All patients underwent general clinical examination, study the levels of sex hormones and gonadotropin serum, lipid and carbohydrate metabolism, transabdominal and transvaginal ultrasound, endoscopic examination using of hysteroscope firm «Karl Storz» and endometrial biopsy with subsequent histological examination of tissues from cavity of uterus. The activity of intracellular ATP transport system of the endoplasmic reticulum of cells of the endometrium ( $Ca^{2+}$ -,  $Mg^{2+}$ -ATP-activity) was assessed by difference content of inorganic phosphorus, which was determined by the method of Fiske-Subarou.

In the analysis of the results revealed the presence of correlation between histopathological changes of the endometrium and  $Ca^{2+}$ -,  $Mg^{2+}$ -ATP-endoplasmic reticulum activity before and after using of progestagens in women with endometrial hyperplasia. The highest level of  $Ca^{2+}$ -,  $Mg^{2+}$ -ATP-activity was determined with atypical endometrial hyperplasia. There was a drop in the activity of these indicators in order: focal adenomatosis, nonatypical complex hyperplasia, simple nonatypical hyperplasia, endometrial polyps, phase of proliferation and secretion. Found that the advantage of glandular component in polyps accompanied by increased activity of the enzyme, whereas the presence of fibrous component characterized by their decline. Therefore, reduction of  $Ca^{2+}$ -,  $Mg^{2+}$ -ATP-activity and positive morphological transformation of the endometrium during the using of progestin drugs in women with endometrial hyperplasia indicate the efficiency of treatment and can be considered as prognostic criteria.

**Key words:** endometrial hyperplastic processes, extragenital pathology,  $Ca^{2+}$ -,  $Mg^{2+}$ -ATP-activity.

**Сведения об авторе**

Гроховская Марта Владимировна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПДО Львовского национального медицинского университета имени Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69; тел.: (050) 370-64-78. E-mail: marta.grokhovska@ukr.net

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Бабич Л.Г. Мембранні механізми регуляції концентрації іонів Са у гладенько м'язових клітинах //Український біохімічний журнал. – 1999. – № 75 (5). – С. 10–19.  
2. Сухих Г.Т., Серов В.Н., Дементьева М.М., Колобова Э.А. Активность  $Ca^{2+}/Mg^{2+}$  зависимой эндонуклеазы как биологического маркера апоптоза при гиперпластических процессах и раке эндометрия //Акушерство гинекология. – 2000. – № 4. – С. 41–45.  
3. Татарчук Т.Ф., Педаченко Н.Ю., Хомінська З.Б. Метаболічний синдром та гіперпроліферативні процеси ендометрія //Репродуктивна ендокринологія. – 2014. – № 2 (16). – С. 61–72.  
4. Шиманска Б., Гардышевска А., Паbih И., Чайковски К. Гиперплазия эндометрия: эффективность лечения при помощи натурального микронизированного прогестерона, применяемого вагинально // Przeglad menopauzalny Обзор менопаузальный. – 2006. – № 2. – С. 75–79.  
5. Clark T.J., Voit D., Gupta J.K. et al. Accuracy of hysteroscopy in the diagnosis of endometrial cancer and hyperplasia: a systematic quantitative review// J Am Med Assoc. – 2002. – № 288. – P. 1610–1621.  
6. Goldstein S.R., Monteagudo A., Popiolek D. et al. Evaluation of endometrial polyps /Am J Obstet Gynecol. – 2002. – № 186. – P. 669–674.  
7. Okaro E., Condous G., Bourne T. The role of transvaginal ultrasound in the management of abnormal uterine bleeding// Gynecological Surgery. – 2004. – № 1 (2). – P. 119–126.

Статья поступила в редакцию 24.03.2015

# Васкулоендотеліальний фактор росту та ендотелійзалежна дилатація у хворих із синдромом полікістозних яєчників з різною масою тіла

Л.А. Могильницька

Хмельницька обласна лікарня

У результаті дослідження виявлено підвищення вмісту васкулоендотеліального фактора росту (VEGF) та ослаблення ендотелійзалежної дилатації у хворих із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ) як з ожирінням, так і з нормальною масою тіла, в порівнянні з контрольною групою. У групі хворих із СПКЯ як з ожирінням, так і з нормальною масою тіла, виявлено достовірний прямий кореляційний зв'язок між вмістом VEGF та індексом маси тіла, індексом НОМА, показниками ліпідного обміну, андрогенами та зворотний – з ендотелійзалежною дилатацією. Виявлені зміни можуть свідчити про розвиток ендотеліальної дисфункції у хворих із СПКЯ, а також можливий зв'язок VEGF з виявленими порушеннями.

**Ключові слова:** васкулоендотеліальний фактор росту, ендотелійзалежна дилатація, синдром полікістозних яєчників, інсулінорезистентність, ендотеліальна дисфункція.

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) – це одна з найбільш поширених причин ановуляторного безпліддя [1], що характеризується гетерогенними клінічними ознаками, такими, як гірсутизм, гіперандрогенія та морфологічно змінені яєчники. Морфологічні особливості яєчників при СПКЯ включають наявність більше 12 фолікулів діаметром менше 10 мм навколо стромы, збільшення товщини фолікулярної теки та об'єму стромы, що може бути внаслідком посиленого ангиогенезу і експресії васкулоендотеліального фактора росту (VEGF) в яєчниках [12].

VEGF відіграє важливу роль у менструальному циклі як один з основних факторів ангиогенезу, що регулює розвиток судин фолікула та жовтого тіла. Він присутній виключно в сполучній тканині та периваскулярних клітинах. На відміну від патологічних станів, ріст та ангиогенез під час репродуктивного циклу, чітко відрегульований та скоординований [16]. Найвища експресія VEGF спостерігається під час ранньої лютеїнової фази, оскільки розвиток нових кровоносних судин необхідний під час формування жовтого тіла та знижується після середини лютеїнової фази [15].

Ріст, розвиток фолікула та ендокринна функція жовтого тіла яєчника залежать від проліферації нових кровоносних капілярів. Протягом менструального циклу координуються дія інгібіторів та індукторів ангиогенезу зумовлює регрес кровоносних судин. Вважають, що жовте тіло виділяє ангиогенні фактори. Дослідження із застосуванням блокади рецепторів VEGF показали повне пригнічення жовтого тіла у мишей з овуляцією, що була індукована гормонами [8]. Цей ефект пов'язаний з пригніченням жовтого тіла та виділенням прогестерону. Також, спостерігалось дозрівання ендометрія, що, можливо, відображає пригнічення продукції яєчникових стероїдів та на додаток локальної дії васкулоен-

дотеліального фактора росту. У цих тварин спостерігаються ділянки ішемічного некрозу в жовтому тілі. Ці результати свідчать про те, що VEGF-опосередкований ангиогенез необхідний для розвитку жовтого тіла та здійснення його ендокринної функції.

VEGF відіграє важливу роль у розвитку ендотеліальної дисфункції. Експериментальні дослідження свідчать про те, що VEGF може стимулювати експресію адгезивних молекул ендотеліальними клітинами та спричинити судинне запалення, що в свою чергу посилює враження ендотелію [10] та призводить до розвитку серцево-судинних патологій.

СПКЯ пов'язаний зі збільшенням числа факторів серцево-судинного ризику [14] та раннього атеросклерозу [23]. Гіперінсулінізм і інсулінорезистентність, що часто виявляють у пацієнтів із СПКЯ, теж мають причинно-наслідковий зв'язок з проявами хронічного запалення [6] і збільшенням ризику розвитку серцево-судинних захворювань [19].

**Мета дослідження:** вивчити вміст VEGF в сироватці крові у жінок із СПКЯ з різною масою тіла як маркера ендотеліальної дисфункції та взаємозв'язок цього фактора з ендотелійзалежною дилатацією.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Нами обстежено 62 особи, з них 45 жінок із СПКЯ та 20 жінок контрольної групи. Серед жінок із СПКЯ виділено групу осіб з ожирінням – 23 жінки та групу з нормальною масою тіла – 22 жінки.

Діагноз СПКЯ встановлювали за наявності двох з трьох нижче наведених ознак: оліго- та/або аменорея (6 менструальних циклів за поточний рік), гіперандрогенізм, структурно змінені поліциклічні яєчники [17]. Андрогенізм визначали клінічно як наявність гірсутизму (8 та більше балів за шкалою Ферріман–Галвея) [7], акне, алопеції за чоловічим типом, а також лабораторно як гіперандрогенемія, а саме: підвищення рівня загального та вільного тестостерону, дигідроепіандростерону, сексзв'язувального глобуліну, підрахунок індексу вільного тестостерону.

З метою виключення інших причин порушення менструального циклу у всіх обстежених осіб визначали рівень тиреотропного гормону, пролактину, кортизолу в сечі, 17-оксипрогестерону. У всіх обстежених жінок пролактин, тиреотропний гормон, 17-оксипрогестерон, кортизол в добовій сечі були в межах норми. Індекс вільного тестостерону підраховували як відношення загального тестостерону\*100 до сексзв'язувального глобуліну [21].

Поліциклічно змінені яєчники діагностували за наявності 12 та більше фолікулів розміром 2–9 мм в діаметрі та/або при розмірах яєчників більше за 10 см<sup>3</sup>.

Гормональний статус обстежених жінок наведений в табл. 1.

Гормональний статус обстежених осіб

Показник	Контрольна група	СПКЯ з ожирінням	СПКЯ з нормальною масою тіла
Кількість обстежених осіб	20	23	22
Оцінка за шкалою Феріман–Галвея, бали	5,25	10,04	9,68
ЛГ, МО/л	4,83±1,64	7,26±1,65	7,54±2,3
ФСГ, МО/л	6,7±1,68	5,51±1,12	4,78±1,78
ЛГ/ФСГ	0,7±0,125	1,3±0,21	1,84±0,44
Тестостерон загальний, нмоль/л	3,15±0,54	5,37±1,36	5,13±1,39
Тестостерон вільний, нмоль/л	2,98±0,81	5,18±1,71	4,99±1,41
Дигідроепіандростерону сульфат, нмоль/л	264,22±107,11	518,43±118,39	506,28±94,75
Сексзв'язувальний глобулін, нмоль/л	48,23±8,13	42,51±4,8	41,96±5,15
Індекс вільного тестостерону	6,74±1,77	12,53±2,74	12,24±2,83

Таблиця 2

Клініко-лабораторна характеристика обстежених жінок

Показник	Контрольна група	СПКЯ з ожирінням	СПКЯ з нормальною масою тіла
Кількість обстежених осіб	20	23	22
Вік, роки	20,15±2,15	22,82±3,03	22,81±2,03
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	20,79±2,31	36,41±6,42	22,71±2,37
Обхват талії, см	67,7±4,31	85,86±6,43	82,18±5,55
Глюкоза крові натще, ммоль/л	4,8±0,53	5,05±0,8	4,73±0,92
Глікозильований гемоглобін, %	5,33±0,43	5,5±0,5	5,57±0,51
Загальний холестерин, ммоль/л	3,79±0,52	5,55±1,75	4,66±0,74
Ліпопротеїди високої щільності, ммоль/л	1,4±0,17	1,12±0,24	1,23±0,2
Ліпопротеїди низької щільності, ммоль/л	2,38±0,53	3,49±0,76	3,02±0,62
Тригліцериди, ммоль/л	1,47±0,28	2,51±0,64	1,99±0,55

У всіх жінок визначали індекс маси тіла (ІМТ) як співвідношення маси тіла до зросту в метрах в квадраті. У групі жінок із СПКЯ та нормальною масою тіла ввійшли особи з ІМТ 18–25 кг/м<sup>2</sup>, а в групу з ожирінням – з ІМТ 30–40 кг/м<sup>2</sup>. У групі жінок з ожирінням для визначення типу ожиріння додатково визначали обхват талії та розраховували співвідношення обхвату талії до обхвату стегон. Обхват талії у жінок з ожирінням був >80 см, співвідношення обхвату талії до обхвату стегон  $\geq 0,8$ , що дозволяє встановити центральний тип ожиріння у обстежених осіб.

При обстеженні жінок з ожирінням з метою виключення цукрового діабету та порушення толерантності до глюкози проводили стандартний тест толерантності до глюкози.

Для встановлення інсулінорезистентності визначали індекс НОМА за формулою: вміст інсуліну в сироватці крові натще\*вміст глюкози в сироватці крові/22,5 [11]. Додатково розраховували глюкозо-інсуліновий коефіцієнт (GIR) як відношення рівня глюкози сироватки крові до рівня інсуліну сироватки крові [13].

Серед обстежених не було вагітних, курців та жінок з підвищеним артеріальним тиском. У дослідження не включали жінок, що вживають чи вживали протягом останніх 6 міс протизапальні засоби, антиандрогени, глюкокортикоїди, а також препарати, що потенційно здатні впливати на функціональний стан ендотелію, а саме нітрати, статини, блокатори кальцевих каналів, інгібітори ангіотензинперетворювального ферменту та блокатори рецепторів ангіотензину.

Клініко-лабораторна характеристика обстежених осіб наведена у табл. 2.

Жінки контрольної групи були співставні за віком із групою осіб з СПКЯ. Вони мали нормальну структуру яєчників за даними УЗД, регулярний менструальний цикл з тривалістю від 21 до 35 днів та не мали ознак гіперандрогенізму (клінічних та лабораторних).

Визначення рівня VEGF проводили імуноферментним методом із використанням набору реагентів для кількісного визначення VEGF Life technologies (Invitrogen). Дослідження проводили на площковому ELISA-аналізаторі «Stat Fax-303 Plus» (USA).

Ендотелійзалежну дилатацію вимірювали за стандартною технологією [3, 4]. Діаметр плечової артерії вимірювали за допомогою ультразвуку двічі: базальний та протягом реактивної гіперемії. Базальний діаметр вимірювали після 10 хв спокою. Далі манжету тонометра накладали на передпліччя та нагнітали повітря до тиску 250 мм рт.ст. та утримували протягом 5 хв. Після цього повітря випускали та проводили повторне вимірювання діаметра плечової артерії протягом першої хвилини. Таким чином, виникала реактивна гіперемія та ендотелійзалежна дилатація.

Дані представлені як середнє  $\pm$  стандартне відхилення. Статистичне оброблення даних проводили методами варіаційної та описової статистики за допомогою стандартного пакета статистичного розрахунку даних програми Microsoft Excel 2003. Достовірність відмінностей середніх величин визначали за t-критерієм Стьюдента. Відмінність вважали достовірною при величині показника  $p < 0,05$ . Кореляційний аналіз між рядами показників розраховували, використовуючи коефіцієнт Пірсона.



Кореляція VEGF з іншими показниками в межах обстежених груп

Показник	СПКЯ з ожирінням	СПКЯ з нормальною масою тіла
Ендотелійзалежна дилатація	-0,52	-0,37
ІМТ	0,72	0,06
Інсулін	0,82	0,97
НОМА	0,55	0,88
GIR	-0,5	-0,67
Ліпопротеїди низької щільності	0,68	0,87
Ліпопротеїди високої щільності	-0,8	-0,85
Загальний тестостерон	0,89	0,92
Вільний тестостерон	0,88	0,91
Індекс вільного тестостерону	0,81	0,74

Таблиця 4

Показники інсулінорезистентності у обстежених осіб

Показник	Контрольна група	СПКЯ з ожирінням	СПКЯ з нормальною масою тіла
Інсулін, пмоль/л	43,45±10,46	113,55±16,08*	61,68±16,67**
Індекс НОМА	9,19±2,09	25,49±5,61*	13,3±5,4**
Індекс GIR	11,77±3,44	4,53±0,97*	7,98±2,03**

Примітки: \*  $p < 0,05$  – статистично достовірна відмінність між групою хворих із СПКЯ з ожирінням та контрольною групою;  
\*\*  $p < 0,05$  – статистично достовірна відмінність між групою хворих із СПКЯ з нормальною масою тіла та контрольною групою.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті нашого дослідження виявлено, що вміст VEGF у сироватці крові хворих із СПКЯ з ожирінням склав  $38,22 \pm 7,78$  нг/мл, у осіб із СПКЯ та нормальною масою тіла –  $31,83 \pm 5,8$  нг/мл, у контрольних осіб –  $22,57 \pm 4,36$  нг/мл. Найвищий рівень VEGF спостерігався в сироватці крові хворих із СПКЯ з ожирінням (малюнок).

При аналізі отриманих даних нами виявлено статистично достовірне підвищення вмісту VEGF в сироватці крові хворих із СПКЯ з ожирінням в порівнянні з контрольною групою на 69,3% ( $p < 0,05$ ).

У хворих із СПКЯ з нормальною масою тіла вміст VEGF в сироватці крові був підвищений на 41,02 % у порівнянні з контрольною групою ( $p < 0,05$ ).

Рівень VEGF в сироватці крові хворих із СПКЯ з ожирінням був на 20,07 % вищий, ніж в групі з нормальною масою тіла ( $p < 0,05$ ).

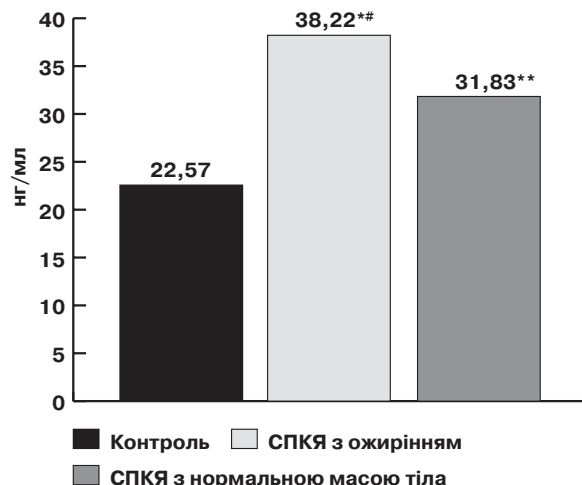
Отже в результаті нашого дослідження виявлено підвищення вмісту VEGF у хворих із СПКЯ як з ожирінням, так і з нормальною масою тіла, що може свідчити про розвиток ендотеліальної дисфункції при даній патології. Порушення функції ендотелію – один із перших проявів атеросклерозу. СПКЯ характеризується групою метаболічних порушень, що з'являються в підлітковому віці і можуть призвести до передчасного розвитку атеросклерозу.

У результаті нашого дослідження виявлено також, що ендотелійзалежна дилатація у хворих на СПКЯ з ожирінням склала  $3,47 \pm 1,2\%$ , при СПКЯ з нормальною масою тіла –  $4,26 \pm 1,71\%$ , в контрольній групі –  $9,01 \pm 4,2\%$ . При цьому, базовий діастолічний діаметр плечової артерії у обстежених осіб статистично достовірно не відрізнявся ( $p > 0,05$ ).

Результат статистичного аналізу свідчить, що в осіб, які увійшли до нашого дослідження, як хворих на СПКЯ з ожирінням, так і з нормальною масою тіла, спостерігалось ослаблення ендотелійзалежної дилатації на 61,48 та 52,71% відповідно, що також вказує на розвиток у них ендотеліальної дисфункції.

У результаті проведеного кореляційного аналізу виявлено статистично достовірний зворотний кореляційний зв'язок між вмістом VEGF та ендотелійзалежною дилатацією у хворих із СПКЯ з ожирінням та з нормальною масою тіла (табл. 3). Таким чином, ослаблення ендотелійзалежної дилатації та розвиток ендотеліальної дисфункції при СПКЯ може бути пов'язане з підвищенням вмісту VEGF.

Підвищення вмісту VEGF у пацієнтів із СПКЯ та ожирінням може свідчити про роль надмірної маси в розвитку даних порушень. Такі припущення підтверджують данні кореляційного аналізу, в результаті якого виявлено статистично достовірний прямий кореляційний зв'язок між рівнем



\*  $p < 0,005$  – статистично достовірна відмінність між групою хворих із СПКЯ з ожирінням та контрольною групою; \*\*  $p < 0,005$  – статистично достовірна відмінність між групою хворих із СПКЯ з нормальною масою тіла та контрольною групою; #  $p = 0,01$  – статистично достовірна відмінність між групою хворих із СПКЯ з ожирінням та групою хворих на СПКЯ з нормальною масою тіла.

Вміст VEGF у сироватці крові

VEGF та ІМТ в сироватці крові в групі хворих із СПКЯ з ожирінням.

Навіть у молодому віці підвищення ІМТ асоціюється з підвищеним ризиком широкого спектра медичних ускладнень [9]. Вісцеральний жир також відіграє незалежну роль і посилює гормональні зміни [20]. У 50% жінок із СПКЯ спостерігається абдомінальне ожиріння [18]. Є дані про те, що гіперандрогенемія та/або кісти яєчників пов'язані з надмірною масою тіла або ожирінням [22].

Інсулінорезистентність грає важливу роль в розвитку СПКЯ та цукрового діабету 2-го типу у жінок з ожирінням [18]. У обстежених пацієнтів з СПКЯ як з ожирінням, так і з нормальною масою тіла, була виявлена інсулінорезистентність. Це підтверджувалось індексом НОМА та GIR (табл. 4).

Підвищення рівня VEGF у осіб із СПКЯ як з ожирінням, так і з нормальною масою тіла, може бути пов'язана з інсулінорезистентністю, яка спостерігається у даних пацієнтів.

Ці припущення підтверджується результатами кореляційного аналізу, при проведенні якого в групі хворих із СПКЯ з ожирінням встановлено статистично достовірний прямий кореляційний зв'язок між вмістом VEGF та вмістом інсуліну, індексом НОМА, а також, зворотний кореляційний зв'язок між VEGF та коефіцієнтом GIR.

У групі хворих на СПКЯ з нормальною масою тіла встановлено статистично достовірний прямий кореляційний зв'язок між рівнем VEGF та вмістом інсуліну, індексом НОМА, а також зворотний кореляційний зв'язок між VEGF та коефіцієнтом GIR.

Численними дослідженнями встановлено зв'язок між інсулінорезистентністю та розвитком ендотеліальної дисфункції. Механізм розвитку ендотеліальної дисфункції внаслідок інсулінорезистентності до кінця не з'ясований, проте є дані, що надмірне виділення вільних жирних кислот і запальних цитокінів, таких, як туморнекротичний фактор і лептин, сприяє окиснювальному стресу, який, у свою чергу, і є причиною ендотеліальної дисфункції [23].

У жінок із СПКЯ, що ввійшли в наше дослідження, як з ожирінням, так і з нормальною масою тіла, спостерігалась дисліпідемія, а саме підвищення рівня загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності та зниження рівня ліпопротеїдів високої щільності. Це могло вплинути на розвиток підвищення вмісту VEGF при наведеній патології.

Такі припущення підтверджуються даними кореляційного аналізу. Нами виявлено статистично достовірний прямий кореляційний зв'язок в групі хворих із СПКЯ з

ожирінням між рівнем VEGF та вмістом загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності, а також зворотний кореляційний зв'язок між VEGF та вмістом ліпопротеїдів високої щільності.

У групі хворих із СПКЯ з нормальною масою тіла встановлено статистично достовірний прямий кореляційний зв'язок між VEGF та вмістом загального холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької щільності, а також зворотний кореляційний зв'язок між VEGF та вмістом ліпопротеїдів високої щільності.

Як відомо, СПКЯ супроводжується підвищенням рівня андрогенів в сироватці крові. У літературі є дані, що підвищений вміст тестостерону спричиняє активацію андрогенних рецепторів в адипоцитах, тим самим сприяє розвитку інсулінорезистентності [2]. Проте описані кардіопротективні властивості андрогенів. Виявлено, що зворотний кореляційний зв'язок між фізіологічним рівнем андрогенів та ризиком розвитку серцево-судинної патології у пре- та постменопаузальних жінок [5].

У обстежених хворих з СПКЯ як з ожирінням, так і з нормальною масою тіла, нами виявлена гіперандрогенемія: підвищення вмісту загального та вільного тестостерону, дигідроепіандростерону, індексу вільного тестостерону, зниження сексз'язувального глобуліну. Дані зрушення можуть впливати на рівень VEGF в сироватці крові, що підтверджують дані кореляційного аналізу.

У групі жінок із СПКЯ та ожирінням спостерігався статистично достовірний прямий кореляційний зв'язок між вмістом VEGF та рівнем загального тестостерону, вільного тестостерону, індексом вільного тестостерону.

У групі хворих із СПКЯ з нормальною масою тіла спостерігався статистично достовірний прямий кореляційний зв'язок між вмістом VEGF та рівнем загального тестостерону, вільного тестостерону, індексом вільного тестостерону.

## ВИСНОВКИ

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) в поєднанні з ожирінням та нормальною масою тіла супроводжується підвищенням вмісту VEGF в сироватці крові.

Гіперандрогенемія, дисліпідемія, інсулінорезистентність та ожиріння пов'язані з підвищенням вмісту VEGF в сироватці крові.

Ослаблення ендотелійзалежної дилатації, що спостерігається при СПКЯ як з ожирінням, так і з нормальною масою тіла, є проявом ендотеліальної дисфункції та може бути пов'язане з підвищенням вмісту VEGF при цій патології.

## Васкулоендотеліальний фактор росту і ендотелійзависима дилатація больных с синдромом поликистозных яичников с различной массой тела Л.А. Могильницкая

В результате исследования выявлено повышение содержания васкулоендотелиального фактора роста (VEGF) и ослабление эндотелийзависимой дилатации у больных с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) как с ожирением, так и с нормальной массой тела, по сравнению с контрольной группой. В группе больных СПКЯ как с ожирением, так и с нормальной массой тела, выявлена достоверная прямая корреляционная связь между содержанием VEGF и индексом массы тела, индексом НОМА, показателями липидного обмена, андрогенами. Выявленные изменения могут свидетельствовать о развитии эндотелиальной дисфункции у больных СПКЯ, а также возможную связь VEGF с приведенными нарушениями.

**Ключевые слова:** васкулоендотелиальный фактор роста, эндотелийзависимая дилатация, синдром поликистозных яичников, инсулинорезистентность, эндотелиальная дисфункция.

## Vascular endothelial growth factor and endothelium-dependent dilation in patients with polycystic ovary syndrome with different body mass L.A. Mogylnytska

The study found increasing of serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) and weakening of endothelium-dependent dilation in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS) obese and normal weight compared with the control group. In the group of patients with PCOS as obese and normal weight found correlation between the serum levels of EMAP-II and BMI, HOMA index, lipid metabolism, androgens. Revealed changes may indicate the development of endothelial dysfunction in patients with PCOS and the possible relationship VEGF with these disorders.

**Key words:** vascular endothelial growth factor, endothelium-dependent dilation, polycystic ovary syndrome, insulin resistance, endothelial dysfunction.

Сведения об авторе

Могильницкая Лилия Анатольевна – Хмельницкая областная больница, 29000, г. Хмельницкий, ул. Пилотская, 1.  
E-mail: moglynitska@mail.ua

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Azziz R., Woods K.S., Reyna R., Key T.J., Knochenhauer E.S., Yildiz B.O. The prevalence and features of the polycystic ovary syndrome in an unselected population// J Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89 (6). – P. 2745–9.
2. Alpañés M., Luque-Ramírez M., Martínez-García M.Á., Fernández-Durán E., Álvarez-Blasco E., Escobar-Morreale H.F. Influence of adrenal hyperandrogenism on the clinical and metabolic phenotype of women with polycystic ovary syndrome// Fertil Steril. – 2015. – Vol. 10. – S0015-0282(14)02530-8.
3. Celemajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M., et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk for atherosclerosis// Lancet 1992. – Vol. 340. – P. 1111–1115.
4. Corretti M.C., Anderson T.J., Benjamin E.J., et al. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery// J. Am. Coll. Cardiol. – 2002. – Vol. 39. – P. 257–265.
5. Corbould A. Chronic testosterone treatment induces selective insulin resistance in subcutaneous adipocytes of women// J. Endocrinol. – 2007. – Vol. 192. – P. 585–594.
6. Deligeoroglou E., Vrachnis N., Athanasopoulos N., et al. Mediators of chronic inflammation in polycystic ovarian syndrome// Gynecol. Endocrinol. – 2012. – Vol. 28 (12). – P. 974–8.
7. Ferriman D., Gallwey J.D. Clinical assessment of body hair growth in women// J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1962. – Vol. 21. – P. 1440–1447.
8. Ferrara N., Chen H., Davis-Smyth T., et al. Vascular endothelial growth factor is essential for corpus luteum angiogenesis// Nat. Med. – 1998. – Vol. 4. – P. 336–340.
9. Juonala M., Magnussen C.G., Berenson G.S., et al. Childhood adiposity, adult adiposity, and cardiovascular risk factors// New Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 365. – P. 1876–1885.
10. Lim H.S., Chong A.Y., Freestone B., Blann A.D., Lip G.Y. The effect of multifactorial intervention on plasma von Willebrand factor, soluble E-selectin and tissue factor in diabetes mellitus: implications for atherosclerotic vascular disease// Diabet. Med. – 2005. – Vol. 22 (3). – P. 249–55.
11. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S., Naylor B.A., Trecher D.F., Turner D.C. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man// Diabetologia. – 1985. – Vol. 28. – P. 412–419.
12. Meldrum D.R. Vascular endothelial growth factor, polycystic ovary syndrome, and ovarian hyperstimulation syndrome// Fertil. Steril. – 2002. – Vol. 78 (6). – P. 1170–1.
13. Muolokwu E., Sanchez J., Bercaw J.L., et al. Paratubal cysts, obesity, and hyperandrogenism// J. Pediatr. Surg. – 2011. – Vol. 46. – P. 2164–2167.
14. Orio F.Jr., Palomba S., Spinelli L. et al. The cardiovascular risk of young women with polycystic ovary syndrome: an observational, analytical, prospective case-control study// J Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – Vol. 89. – P. 3696–3701.
15. Otani N., Minami S., Yamoto M., et al. The vascular endothelial growth factor/fms-like tyrosine kinase system in human ovary during the menstrual cycle and early pregnancy// J Clin. Endocrinol. Metab. – 1999. – Vol. 84. – P. 3845–51.
16. Reynolds L.P., Redmer D.A. Expression of the angiogenic factors, basic fibroblast growth factor and vascular endothelial growth factor, in the ovary// J Anim. Sci. – 1998. – Vol. 76. – P. 1671–81.
17. Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group 2004 Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome// Hum. Reprod. – 2004. – Vol. 19. – P. 41–47.
18. Toscani M.K., Mario F.M., Radavelli-Bagatini S., Spritzer P.M. Insulin resistance is not strictly associated with energy intake or dietary macronutrient composition in women with polycystic ovary syndrome// Nutr. Res. – 2011. – Vol. 31. – P. 97–103.
19. Tzeng C.R., Chang Y.C., Chang Y.C. Cluster analysis of cardiovascular and metabolic risk factors in women of reproductive age// Fertil. Steril. – 2014. – Vol. 101 (5). – P. 1404–10.
20. Vñlez L.M., Motta A.B. Association between polycystic ovary syndrome and metabolic syndrome// Curr. Med. Chem. – 2014. – Vol. 21 (35). – P. 3999–4012.
21. Vermeulen A., Verdonck L., Kaufman J.M. A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum// J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1999. – Vol. 84. – P. 3666–3672.
22. Wojciechowski P., Lipowska A., Rys P., et al. Impact of FTO genotypes on BMI and weight in polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis// Diabetologia. – 2012. – Vol. 55. – P. 2636–2645.
23. Yavuz Taelipinar M., Kiliç N., Bayraktar N, et al. Endothelial dysfunction and insulin resistance in young women with polycystic ovarian syndrome// Turk. J Med. Sci. – 2014. – Vol. 44 (5). – P. 787–91.

Статья поступила в редакцию 10.02.2015

# Клініко-епідеміологічна характеристика жінок фертильного віку – мешканок промислового регіону України, що перенесли артифіційний аборт, та особливості використання ними методів контрацепції

**Вл.В. Подольський**

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

Після проведених досліджень в популяції жінок фертильного віку надана клініко-епідеміологічна характеристика жінок – мешканок промислового регіону України, що перенесли артифіційний аборт. Визначені частота і структура гінекологічних та екстарегенітальних захворювань, що впливають на стан їхнього репродуктивного здоров'я. Дана оцінка особливостям використання методів контрацепції в постабортний період.

**Ключові слова:** клініко-епідеміологічні дослідження, жінки фертильного віку, артифіційний аборт, репродуктивне здоров'я, контрацепція.

Серед багатьох параметрів, що характеризують репродуктивне здоров'я (РЗ), важливе значення мають аборти [1–4]. За даними ВООЗ в деяких країнах, де рівень економічного розвитку недостатній, аборт є однією з основних причин материнської смертності [5, 6].

Протягом декількох десятиліть в Україні аборт був основним методом регулювання народжуваності. Частота абортів у нашій країні залишається вищою порівняно з багатьма країнами, хоча офіційно зареєстрована кількість абортів знизилась, спостерігається несприятлива тенденція до підвищення кількості абортів у першовагітних [3, 4, 7].

Актуальність проблеми абортів в Україні є особливою серйозною у зв'язку зі зниженням народжуваності [3, 7].

Інший важливий аспект проблеми абортів пов'язаний з ускладненнями під час або після цієї операції, що може призвести до летального кінця. Закордонні дослідження [8] свідчать, що майже половина жінок, які страждають на вторинне безпліддя, мали операцію штучного аборту, а вітчизняні автори [2, 3] дозволяють стверджувати, що частота вторинного безпліддя у жінок, які перенесли штучні аборти, складає від 60% до 80%. Найбільш частими ускладненнями при проведенні штучного аборту залишаються: кровотеча, травматичні ушкодження та гострі запальні захворювання в постабортний період. Іншими ускладненнями, що виникають після операції штучного аборту, є погіршення психоемоційного стану, що в подальшому впливає на психологічний клімат в сім'ї і негативно впливає на сімейні відносини.

Також аборт негативно впливає на демографічні показники, оскільки є ознакою демографічних репродуктивних втрат, що є несприятливим чинником економічного розвитку країни [3, 7, 9].

Операція штучного переривання вагітності у частини жінок зумовлює такі зміни в психоемоційному стані, за яких жінки потребують психіатричної допомоги, а в сімейних відносинах це є фактором розлучення та руйнування сім'ї [9].

За даними офіційної статистики України частота безпліддя у жінок, що перенесли аборт, становить 80%, пору-

шення менструальної функції – 35%, запальні захворювання статевих органів – 25%.

Найбільшу вікову групу жінок, що перенесли операцію штучного аборту, в нашій країні становлять жінки віком 20–30 років. Ця вікова категорія жінок є найбільш здатною до відтворення нащадків, саме тому проблема штучного переривання вагітності має велике соціальне значення [3, 4, 7, 9].

Державні програми, які реалізовувались в Україні і були спрямовані на збереження РЗ населення нашої країни, мали на меті попередження небажаної вагітності шляхом впровадження сучасних методів контрацепції, планування сім'ї та зменшення кількості абортів. Важливе значення набуває питання про постабортну контрацепцію і реабілітаційні та лікувальні заходи, спрямовані на відновлення здоров'я і функцій організму та мінімізацію ускладнень, які призводять до порушень репродуктивного здоров'я (ПРЗ). Таким чином, аборт є дуже серйозною операцією, яка спричиняє ПРЗ жінок і може спричинювати значну кількість ускладнень [2–4, 7, 9].

**Мета дослідження:** надати клініко-епідеміологічну характеристику жінок фертильного віку – мешканок промислового регіону України, які перенесли артифіційний аборт, з'ясувати стан їхнього репродуктивного здоров'я та оцінити особливості використання ними методів контрацепції.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Клініко-епідеміологічні дослідження були проведені в популяції жінок фертильного віку (ЖФВ) з метою з'ясування частоти і структури ПРЗ. Дослідження проводили в Дніпровському районі м. Києва, який був обраний як такий, що відповідає типовому промислового регіону України. Було обстежено 1000 ЖФВ – мешканок Дніпровського району м. Києва. Для проведення клініко-епідеміологічних досліджень була створена спеціальна програма та розроблена Анкета «Вивчення стану репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку». Анкета видана у вигляді брошури і містить III розділи: «Анкета опитувальник», «Ваша родина» і «Анкета – лікарське інтерв'ю». Анкети розповсюджувались серед ЖФВ – мешканок Дніпровського району м. Києва для заповнення. З частково заповненою Анкетою жінок запрошували на прийом до лікаря, де заповнювали частину Анкети «Лікарське інтерв'ю», проводили огляд лікаря та спеціальні дослідження.

Клініко-епідеміологічні дослідження за дизайном були популяційними, когортними, проспективними. Визначення популяції ЖФВ та індивідуальну роботу з кожною жінкою виконували згідно з існуючими методиками проведення клініко-епідеміологічних досліджень та з дотриманням принципів біоетики.

Усю отриману інформацію заносили в паперові носії



Таблиця 1

**Розподіл обстежених жінок фертильного віку, які перенесли артифіційний аборт, за віком**

Вік жінок, роки	Кількість жінок фертильного віку, які перенесли артифіційний аборт	
	Абс. число	%
15-19	1	6,7 (5,9-19,3)
20-25	1	6,7 (5,9-19,3)
26-30	5	33,3 (9,5-57,2)
31-35	5	33,3 (9,5-57,2)
36-40	2	13,3 (3,9-30,5)
41-45	1	6,7 (5,9-19,3)
46-49	-	-
Достовірність вибірки, p	0,031	-

Таблиця 2

**Розподіл обстежених жінок фертильного віку, які перенесли артифіційний аборт, за сімейним станом**

Сімейний стан	Кількість жінок фертильного віку, які перенесли артифіційний аборт	
	Абс. число	%
Благополучна родина	4	26,7 (4,3-49,1)
Неблагополучна родина	3	20,0 (0,2-40,2)
Неповна сім'я	8	53,3 (28,1-78,6)
Члени родини, що були судимі	-	-
Достовірність вибірки, p	0,0410	-

Таблиця 3

**Розподіл обстежених жінок фертильного віку, які перенесли артифіційний аборт, за рівнем освіти**

Рівень освіти	Кількість жінок фертильного віку, що перенесли артифіційний аборт	
	Абс. число	%
Вища	2	13,3 (3,7-30,5)
Незакінчена вища	1	6,7 (5,9-19,3)
Професійно-технічна	5	33,3 (9,5-57,2)
Середня	5	33,3 (9,5-57,2)
Незакінчена середня	2	13,3 (3,9-30,5)
Достовірність виборки, p	0,0115	-

Таблиця 4

**Розподіл обстежених жінок фертильного віку, які перенесли артифіційний аборт, за соціальним станом**

Соціальний стан	Кількість жінок фертильного віку, які перенесли артифіційний аборт	
	Абс. число	%
Учні та студенти	3	20,0 (0,2-40,2)
Службовці	3	20,0 (0,2-40,2)
Робітниця	4	26,7 (4,3-49,1)
Домогосподарки	2	13,3 (3,9-30,5)
Безробітні	3	20,0 (0,2-40,2)
Достовірність вибірки, p	0,001	-

інформації, в подальшому вносили в пам'ять комп'ютера, що дозволило створити комп'ютерну базу даних щодо обстежених жінок і провести подальший аналіз результатів досліджень.

Статистичне оброблення проводили за допомогою прикладних програм MS® Excel® 2003™, та SigmaPlot® 13.0. Достовірність даних для незалежних вибірок враховували із застосуванням одновибіркового t-критерію Стьюдента. Рівень довіри при обчисленні довірчих інтервалів проводили за методом нормального розподілу Вальда.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Отримані результати клініко-епідеміологічних досліджень, свідчать, що кількість абортів на 1000 ЖФВ в досліджуваному районі складає 15,0 (1,5%).

За даними цих досліджень встановлено, що жінки, які перенесли аборт, були молодого віку (табл. 1). Найбільшу вікову групу склали жінки у віці 26–30 років (33,3%) та 31–35 років (33,3%). Певну настороженість викликає той факт, що 6,7% жінок, які перенесли аборт, були в віці 15–19 років.

Більшість жінок мали неповну сім'ю – 53,3%, а у 20,0% була неблагополучна родина і лише четверта частина жінок (26,7%), які перенесли артифіційний аборт, були з благополучної родини (табл. 2).

Більшість жінок, що перенесли артифіційний аборт (табл. 3), за рівнем освіти мали професійно-технічну та середню освіту (66,6%).

За соціальним станом жінки, які перенесли артифіційний аборт, були розподілені наступним чином: учні та студенти, службовці та безробітні по 20,0% (табл. 4), дещо

Таблиця 5

**Показники менструальної функції у жінок фертильного віку, які перенесли артифіційний аборт**

Показник менструальної функції	Кількість жінок фертильного віку, які перенесли артифіційний аборт	
	Абс. число	%
Термін початку менструальної функції:		
– до 15 років	12	80,0 (59,8-100,2)
– після 15 років	3	20,0 (0,2-40,2)
Тривалість МЦ, днів:		
– 21-25	8	53,3 (28,1-78,6)
– 26-28	5	33,3 (9,5-57,2)
– 29-35	2	13,3 (3,9-30,5)
Обсяг крововтрати під час місячних:		
– незначний	5	33,3 (9,5-57,1)
– помірний	7	46,7 (21,4-71,9)
– значний	3	20,0 (0,2-40,2)
Больові відчуття під час місячних:		
– відсутні	4	26,7 (4,3-49,1)
– незначні	7	46,6 (21,4-71,9)
– сильні	4	26,7 (4,3-49,1)
Циклічність менструальної функції:		
– регулярні	13	86,7 (69,5-103,9)
– нерегулярні	2	13,3 (3,9-30,5)
Достовірність вибірки, p	0,001	

Таблиця 6

**Гінекологічні захворювання у жінок фертильного віку, які перенесли артифіційний аборт**

Нозологічні форми гінекологічних захворювань	Кількість жінок фертильного віку, які перенесли артифіційний аборт	
	Абс. число	%
ХЗЗСО	5	33,3 (9,5-57,2)
Ерозія шийки матки	3	20,0 (0,2-40,2)
Лейоміома матки	1	6,7 (5,9-19,3)
Генітальний ендометріоз	1	6,7 (5,9-19,3)
СПКЯ	4	26,7 (4,3-49,1)
Безпліддя	3	20,0 (0,2-40,2)
Достовірність вибірки, p	0,001	

Таблиця 7

**Екстрагенітальні захворювання у жінок фертильного віку, які перенесли артифіційний аборт**

Нозологія екстрагенітальних захворювань	Кількість жінок фертильного віку, які перенесли артифіційний аборт	
	Абс. число	%
СДВНС	9	60,0 (35,2-84,8)
Захворювання травного тракту:		
– гастрит	2	13,3 (3,9-30,5)
– холецистит	2	13,3 (3,9-30,5)
Захворювання ЛОР-органів:		
– хронічний тонзиліт	4	26,7 (4,3-49,1)
Захворювання сечовидільної системи:		
– сечокам'яна хвороба	1	6,7 (5,9-19,3)
– цистит	5	33,3 (9,5-57,2)
Достовірність вибірки, p	0,0119	

більше було робітниць – 26,7% та дещо менше домогосподарок – 13,3%.

У більшості жінок, які перенесли операцію артифіційного аборту, були нормальні показники менструальної функції (табл. 5). Термін початку менструації у таких жінок становив до 15 років (80%), тривалість менструального циклу (МЦ) у більшості з них складала 21–25 днів (53,3%) або 26–28 днів (33,3%). Обсяг крововтрат при цьому у 46,7% був помірний, у 33,3% незначний і лише у 20,0% значний. У 46,6% жінок менструальна функція супроводжувалась незначними больовими відчуттями, а у 26,7% – сильними. Регулярна менструальна функція спостерігалась у 86,7% жінок, у решти – нерегулярні місячні.

Показник у 13,3% змін менструальної функції та її нерегулярні прояви може бути ознакою гормональних змін, що виникають на тлі гінекологічних захворювань. Це підтверджується даними про наявність гінекологічних захворювань у ЖФВ, які перенесли аборт (табл. 6).

Найбільш часто діагностували хронічні запальні захворювання статевих органів (ХЗЗСО) – 33,3%, синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) – 27,6%, безпліддя (20,0%) та лейоміома матки (6,7%). Поряд із цим в результаті клініко-епідеміологічних досліджень було з'ясовано, що жінки, які перенесли аборт, мали екстрагенітальні захворювання (табл. 7).

Найбільш частою патологією у таких жінок була соматоформна дисфункція вегетативної нервової системи

**Частота перенесених артифіційних абортів протягом одного року у обстежених жінок фертильного віку, які перенесли артифіційний аборт**

Частота артифіційних абортів	Кількість жінок фертильного віку, які перенесли артифіційний аборт	
	Абс. число	%
Один	11	73,3 (50,9-95,7)
Два	3	20,0 (0,2-40,2)
Три	1	6,7 (5,9-19,1)
Більше трьох	-	-

Таблиця 9

**Шкідливі звички у жінок фертильного віку, які перенесли артифіційний аборт**

Вид шкідливих звичок	Кількість жінок фертильного віку, які перенесли артифіційний аборт	
	Абс. число	%
Тютюнопаління	8	53,3 (25,1-78,6)
Надмірне вживання алкоголю	4	26,7 (4,3-49,1)
Надмірне вживання психотропних засобів і ліків	1	6,7 (5,9-19,3)

Таблиця 10

**Використання методів контрацепції жінками фертильного віку, які перенесли артифіційний аборт**

Методи контрацепції	Кількість жінок фертильного віку, які перенесли артифіційний аборт	
	Абс. число	%
Бар'єрні	4	26,7 (4,3-49,1)
Внутрішньоматкові спіралі	1	6,6 (5,9-19,3)
Оральні	4	26,7 (4,3-49,1)
Не використовували	6	40,0 (15,2-64,8)
Достовірність вибірки, p	0,0179	

(СДВНС) – 60,0%, часто зустрічалися захворювання ЛОР-органів (хронічний тонзиліт – 27,6%), захворювання сечовидільної системи (цистит – 33,3%), зустрічались також захворювання травного тракту (26,6%).

Було з'ясовано (табл. 8), що один артифіційний аборт протягом року перенесли більшість жінок – 73,3%, два аборти мали 20,0% жінок і три перенесла одна з обстежених жінок – 6,7%.

У жінок цієї групи виявлені шкідливі звички (табл. 9), найчастіше – тютюнопаління (53,3%), були також жінки, що надмірно вживали алкоголь (26,7%) та ліки (6,7%).

Важливою є інформація щодо використання жінками методів контрацепції (табл. 10).

Більшість жінок (40,0%), які перенесли артифіційний аборт не використовували контрацепцію, через що настала небажана вагітність. Бар'єрні методи та гормональні оральні контрацептиви використовували 53,4%, лише одна жінка користувалася внутрішньоматковою спіраллю (ВМС), після видалення якої настала небажана вагітність.

Для оцінювання особливостей використання методів контрацепції у жінок фертильного віку – мешканок промислового регіону України нами була спеціально розроблена і затверджена Біоетичним Комітетом анкета-опитувальник, в яку включили питання медичних та соціологічних аспектів постабортної контрацепції. Дослідження проведені шляхом опитування жінок, які підлягали процедурі медичного абортів.

Згідно з даними проведеного опитування кількість жінок, що відчувають себе достатньо проінформованими про методи контрацепції, є досить низькою.

Результати дослідження свідчать, що існує багато жінок, які б погодились використовувати гормональну внутрішню маткову спіраль (ВМС), а також досить незначна кількість жінок, які відчувають себе достатньо проінформованими стосовно гормональних методів контрацепції. Крім того, було встановлено, що жінки часто чули негативні історії про гормональні ВМС, а при-

родні засоби як метод контрацепції жінки обговорюють значно частіше. Тому було вирішено провести дослідження щодо визначення переваг використання ЖФВ методів постабортної контрацепції. Дослідження проведено серед жінок, які проходили процедуру хірургічного переривання вагітності.

Серед опитаних жінок 40% відвідували акушера-гінеколога один раз на рік, а 30% – два рази на рік. На запитання: «Чи чули ви інформацію про інфекції, що передаються статевим шляхом?» 90% пацієнток відповіли позитивно. Серед них про ВІЛ-інфекцію чули 76,7%, про сифіліс – 83,3%, гонорею – 56,7%, трихомонади – 53,3%, хламідіоз – 50%, вірус статевого герпесу – 30%, про папіломавірус людини – 20%, про мікоплазми – 13,3%. У 13,3% випадків в опитаних жінок два або три рази на рік відзначена збільшена кількість виділень зі статевих шляхів і в 6,7% випадків 10 і більше разів на рік.

У 16,7% жінок симптоми ХЗЗСО з'являлись один раз на рік, а у 6,7% – 2 рази на рік. Слід зазначити, що 26,7% жінок мали непостійного сексуального партнера.

Серед опитаних жінок 46,7% планували вагітність в майбутньому, і 53,3% – взагалі не хотіли вагітніти. Планувати наступну вагітність протягом першого року бажали 33,3% жінок, а протягом перших трьох років – 43,3% жінок.

На запитання «Про який метод контрацепції ви чули?» 86,7% опитаних жінок відповідали, що знали про можливість використання контрацептивних таблеток і презервативів, 43,3% – про ВМС, про контрацептивне кільце знали 23,3% та про контрацептивні ін'єкції і діафрагми – 6,7%.

Інформацію про методи контрацепції отримали від лікарів 83,3% жінок, 10% жінок отримали інформацію після бесіди з родичами. Інформацію про методи контрацепції жінки, що брали участь в опитуванні, отримали з інших джерел: з інтернету – 36,7% жінок, шляхом спілкування з друзями – 26,7% жінок, з інформаційних бюлетеней та журналів – 23,3% жінок, з телебачення – 20,0%. Більшість опитаних (76,7%) хотіли б

отримати більш детальну додаткову інформацію з професійного джерела щодо використання методів контрацепції, а 10% готові скористатися досвідом своєї подруги.

У разі появи нових методів контрацепції в нашій країні не будуть їх використовувати 50,0% опитаних жінок, 33,3% жінок – будуть чекати результатів клінічних випробувань, проведених в Україні, і тільки 3,3% – спробували б цей новий метод відразу.

У пошуках інформації про новий метод контрацепції 63,3% жінок звернулися б з цього приводу до лікаря.

Побічні ефекти протизаплідних засобів відчували 10% опитаних жінок, ці зміни проявлялися у вигляді збільшення маси тіла та у нагруданні грудних залоз у 6,7% жінок. Більшість опитаних хотіли б використовувати контрацептив один раз протягом тривалого часу, але 20% жінок готові до щоденного використання.

На запитання «Чи чули ви про екстрену контрацепцію?» 56,7% жінок відповіли стверджувально і 43,3% дали негативну відповідь. При цьому 13,3% жінок, що брали участь у дослідженні, використовували метод екстреної контрацепції. При визначенні переваг вибору методів контрацепції встановлено, що 60% жінок вибрали презерватив як найзручніший для них метод контрацепції, 26,7% опитаних – таблетки і 10% – перерваний статевий акт.

Головним побуюванням гормональної контрацепції у 36,7% жінок було збільшення маси тіла, у 30% жінок – страх розвитку безпліддя, у 13,3% – розвитку тромбозів та 10% побоювались припинення місячних у майбутньому.

Під час опитування було встановлено, що 76,7% жінок хотіли б перевірити, чи безпечний гормональний контрацеп-

тив, який вони використовують, проте 23,3% жінок зазначили, що не потребують перевірки гормональних контрацептивів.

Серед жінок, котрі захотіли перевірити безпеку гормональних контрацептивів, які вони використовують, 36,7% хотіли б робити це один раз на півроку, 23,3% жінок – один раз на рік, 10% жінок – один раз на місяць.

## ВИСНОВКИ

1. Проведені клініко-епідеміологічні дослідження свідчать, що незважаючи на можливість використання сучасних методів контрацепції артіфіційний аборт складає значний відсоток у структурі гінекологічних, хірургічних втручань і залишається основним методом регулювання народжуваності у жінок фертильного віку.

2. У жінок, що перенесли артіфіційний аборт, часто виникають гінекологічні захворювання, такі, як хронічні запальні захворювання статевих органів (33,3%), синдром полікістозних яєчників (26,0%), безпліддя (20,0%) та лейомиома матки (6,7%), які є чинниками стійкого порушення репродуктивного здоров'я.

3. Незважаючи на добру обізнаність щодо існуючих методів контрацепції, 40,0% жінок, які перенесли артіфіційний аборт, не використовували жоден з існуючих методів.

4. Серед екстрагенітальних захворювань у жінок фертильного віку, які перенесли артіфіційний аборт, в 60,0% спостерігалися порушення вегетативного гомеостазу у вигляді соматоформної дисфункції вегетативної нервової системи, що потребує пильної уваги лікарів акушерів-гінекологів і терапевтів для профілактики змін загального і репродуктивного здоров'я в постабортний період.

## Клинико-эпидемиологическая характеристика женщин фертильного возраста – жительниц промышленного региона Украины, перенесших артіфіціальний аборт, и особенности использования ими методов контрацепции Вл.В. Подольский

После проведенных исследований в популяции женщин фертильного возраста представлена клинико-эпидемиологическая характеристика женщин – жительниц промышленного региона Украины, перенесших артіфіціальний аборт. Определены частота и структура гинекологических и экстрагенітальных заболеваний, влияющих на состояние их репродуктивного здоровья. Дана оценка особенностям использования методов контрацепции в постабортный период.

**Ключевые слова:** клинико-эпидемиологические исследования, женщины фертильного возраста, артіфіціальний аборт, репродуктивное здоровье, контрацепция.

## Clinical and epidemiological characteristics of fertile aged women residents of the industrial region of Ukraine who have had an artificial abortion and features of their usage of contraceptive methods V.I. Podolsky

As a result of research in the population of women of fertile age provided clinical and epidemiological characteristics of women in the industrial region of Ukraine who have had an artificial abortion. Frequency and structure of gynecological and extragenital pathology and affect on the state of their reproductive health were identified. Features of usage of contraceptive methods in postabortion period.

**Key words:** clinical and epidemiological studies, women of fertile age, artificial abortion, reproductive health, contraception.

## Сведения об авторе

Подольский Владимир Васильевич – ДУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. П. Майбороды, 8; тел.: (044) 484-40-64

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Радзинский В.Е., Хамошина М.Б., Лебедева М.Г. Аборт-проблема национальной безопасности страны // Охрана репродуктивного здоровья – будущее России: матер. Всерос. конф. с междунар. участием, пов. десятилетиею каф. акуш. и гинекол. мед. факультета Белгородского гос. университета. – Белгород, 2010. – С. 165–167.
2. Ревенко О.О. Стан репродуктивного здоровья в жінок після штучного прерывания вагітності // Здоровье женщины. – 2009. – № 1. – С. 157–159.
3. Подольский В.В. Репродуктивное здоровье жінок – важлива проблема сучасності // Здоровье женщины. – 2003. – № 1 (13). – С. 100–104.
4. Подольский В.В. Аборт та його наслідки для репродуктивного здоров'я у жінок фертильного віку // Здоровье женщины. – № 10 (86). – 2013. – С. 32–34.
5. Фролова О.Г., Жирова И.А., Николаева Е.И. и др. Аборт (медико-социальные и клинические аспекты). – М.: Триада-Х, 2003. – 155 с.
6. Ходжаева З.С. Основы профилактики и лечения наследственных тромбофилий // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. – 2010:4:26–31.
7. Тимченко О.І. Вплив штучного аборту на можливість подальшого дітнородження / О.І. Тимченко, Вовк І.Б., Корнацька А.Г. [и др.] // Здоровье женщины. – 2010. – № 1. – С. 251–254.
8. Major B, Appelbaum M, Beckman L, Dutton MA, Russo NF, West C. Abortion and mental health: Evaluating the evidence // Am Psychol. – 2009 Dec;64(9):863–90.
9. Mogilevkina I. Strategic Assessment of policy programme and research issues related to unintended pregnancy in Ukraine: lessons learned, Entre Nous, The European Magazine for Sexual and Reproductive Health 2008 (Issue 67), 6–7.

Статья поступила в редакцию 17.02.2015



# Прогнозування виникнення дисфункції яєчників у пацієнток з лейоміомою матки великих розмірів після емболізації маткових артерій

Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей, Л.А. Васильченко

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

Збільшення частоти лейоміоми матки (ЛМ) у жінок репродуктивного віку сприяє більш широкому впровадженню малоінвазивних органозберігальних методик навіть у жінок з великими розмірами пухлини, зокрема емболізації маткових артерій (ЕМА). Однак у деяких випадках застосування ЕМА може спровокувати виникнення оваріальної дисфункції. Розроблений нами алгоритм і математична модель дають можливість виділити контингент жінок з ЛМ великих розмірів з високим ступенем розвитку дисфункції яєчників після ЕМА для своєчасного проведення у них профілактики оваріальної дисфункції.

**Ключові слова:** лейоміома матки, емболізація маткових артерій, оваріальна дисфункція.

Лейоміома матки (ЛМ) – це доброякісна пухлина із м'язових та сполучно-тканинних елементів, яка вважається найпоширенішою доброякісною пухлиною статевих органів [2, 3, 5].

В останні роки спостерігається тенденція до збільшення частоти виявлення ЛМ та «омолодження» пухлини. Крім того, ЛМ вважається одним із основних факторів безпліддя, а оперативне лікування даного захворювання часто призводить до зниження якості життя і втрати репродуктивного органа. Відомі на сьогодні органозберігальні методи лікування ЛМ не завжди дають бажаний результат, особливо за умов великих розмірів пухлини. Застосування емболізації маткових артерій (ЕМА) у лікуванні ЛМ дозволяє розширити можливості у реалізації ефективної органозберігальної протипухлинної терапії. Однак залишається дискусійним питання щодо використання даного методу у жінок фертильного віку з репродуктивними планами, оскільки у деяких жінок після виконання ЕМА може виникнути гіпофункція яєчників [1–7].

З метою прогнозування ймовірності виникнення дисфункції яєчників у пацієнток з ЛМ великих розмірів після ЕМА нами розроблено алгоритм та створена математична модель прогнозу.

В якості математичної моделі використано метод покрокового дискримінантного аналізу, що дозволяє виявити вірогідність різниці між групами порівняння за величиною F статистики Фішера, розробити алгоритм прогнозу і провести математичне моделювання. Саме метод багатфакторного математичного аналізу з урахуванням усіх найбільш інформативних чинників та варіантів їх вираженості сприяє створенню даної прогностичної моделі. Застосування цього методу дає можливість прогнозувати не лише факт виникнення дисфункції, а й ступінь ймовірності її настання, а це дуже важливо для подальшого створення індивідуалізованих заходів профілактики та виділення груп ризику.

За допомогою спеціально розробленої анкети обстежено 118 жінок з ЛМ великих розмірів (дослідна ретроспективна група), яким була проведена ЕМА в якості монотерапії або у

складі комбінованого лікування. Методом покрокового дискримінантного аналізу з 67 проаналізованих факторів визначено 12 факторів ризику, які мали найбільш виражений вплив на ризик розвитку дисфункції яєчників у жінок після ЕМА, та їхня індексація, що наведено в табл. 1.

Отримані дискримінантні функції прогнозування ймовірності настання дисфункції яєчників мали наступний вигляд:

$$f_1 = -8,9 + 4,3 \cdot X_1 + 1,8 \cdot X_2 + 2,4 \cdot X_3 + 1,3 \cdot X_4 - 3,6 \cdot X_5 + 1,4 \cdot X_6 - 3,5 \cdot X_7 + 4,9 \cdot X_8 + 2,4 \cdot X_9 + 3,3 \cdot X_{10} + 5,1 \cdot X_{11} + 1,4 \cdot X_{12}; \quad (1)$$

$$f_2 = -6,3 + 2,3 \cdot X_1 + 2,3 \cdot X_2 + 3,7 \cdot X_3 + 4,5 \cdot X_4 - 0,8 \cdot X_5 + 0,3 \cdot X_6 - 2,8 \cdot X_7 + 3,1 \cdot X_8 + 4,7 \cdot X_9 + 1,7 \cdot X_{10} + 2,2 \cdot X_{11} + 1,1 \cdot X_{12}; \quad (2)$$

де  $f_1$  – дискримінантна функція, яка визначає вірогідність виникнення цієї патології,  $f_2$  – заперечує подібну можливість. Тому при  $f_1 > f_2$ , прогнозували можливість виникнення дисфункції яєчників після ЕМА; а при  $f_2 > f_1$  цю можливість вважали малоімовірною.

Для визначення ступеня ризику виникнення цих ускладнень розраховували величину F1 за формулою:

$$F1 = \frac{1}{e^{K_1} + e^{K_2}}$$

Величини  $e^{K_1}$  та  $e^{K_2}$  визначали за допомогою табличних показників функції  $e^x$  за таблицями А.К. Митропольського, де  $K_1$  – різниця між величинами дискримінантних функцій  $f_1$  і  $f_2$ ;  $K_2=0$ .

На основі кривої залежності частоти виникнення дисфункції яєчників у жінок репродуктивного віку з ЛМ великих розмірів після ЕМА від величини F1 визначено 3 ступеня ймовірності прогнозу. При  $F1 > 0,8$  імовірність розвитку дисфункції яєчників вважали високою, при  $F1 = 0,5 - 0,8$  – середньою, а при  $F1 < 0,5$  – низькою. Різниця частоти виникнення дисфункції яєчників в групах низького, середнього та високого ризику (табл. 2) була вірогідною ( $p < 0,001$ ).

Точність для групи високого ризику виникнення дисфункції яєчників у жінок репродуктивного віку з ЛМ великих розмірів після ЕМА становила 94,59%, середнього – 75,0%, а загальна точність системи склала 83,56% – з 73 жінок, у яких прогнозували виникнення дисфункції яєчників після ЕМА з високим або середнім ступенем ймовірності, вона реально спостерігалась у 61 жінки. У підгрупі з низьким ступенем ймовірності виникнення дисфункції яєчників після ЕМА (45 жінок) – дана патологія мала місце лише у 4, а у 41 пацієнтки її дійсно не було, тобто точність алгоритму у даній групі склала 91,1%.

З метою перевірки надійності розробленої моделі прогнозування нами було проаналізовано клінічний перебіг післяемболізаційного періоду у 76 жінок репродуктивного віку з ЛМ великих розмірів (контрольна ретроспективна група), з них 46 – з проявами дисфункції яєчників після

**Фактори, що впливають на ризик виникнення дисфункції яєчників у пацієнток репродуктивного віку з ЛМ великих розмірів після ЕМА**

Умовне позначення	Фактори ризику	Індекс
X <sub>1</sub>	Вік жінки	0
	– до 25 років	1
	– 26-34 роки	2
	– 35-39 років	3
X <sub>2</sub>	Аборти в анамнезі	0
	– не було	1
X <sub>3</sub>	Ускладнення під час попередніх вагітностей, пологів	0
	– були	1
X <sub>4</sub>	Операції на придатках в анамнезі	0
	– були	1
X <sub>5</sub>	Психоемоційний стан (оцінка типу стресостійкості)	4
	– 0-10 балів	3
	– 10-20 балів	2
	– 20-30 балів	1
X <sub>6</sub>	Рівень пролактину	1
	– нижче за норму	2
	– вище за норму	3
X <sub>7</sub>	Рівень АМГ (антимюллерів гормон), нг/мл	1
	– менше 0,1	2
	– 0,1-0,49	3
	– 0,5-0,99	4
X <sub>8</sub>	Кількість антральних фолікулів (за даними УЗД)	0
	– 5 і більше	1
	– 2 і менше	2
X <sub>9</sub>	Індекс пульсації в артеріях яєчників (за даними доплерометричного картування)	0
	– 0,44-0,85	1
	– 0,86-0,99	2
	– 1,0-1,19	3
X <sub>10</sub>	Рівень феритину крові, нг/мл	0
	– більше за 20,0	1
	– менше за 10,0	2
X <sub>11</sub>	Розміри доміантного вузла	1
	– до 10 см	2
	– більше за 15 см	3
X <sub>12</sub>	Локалізація вузла	1
	– передня стінка	2
	– задня стінка	3
	– у дні матки	4
	– у ділянці трубних кутів	5

ЕМА та 30 жінок без проявів оваріальної дисфункції (табл. 3).

Під час аналізу частоти виникнення дисфункції яєчників після ЕМА у даній групі жінок була підтверджена висока чутливість розробленого алгоритму та математичної моделі. Так, із 46 жінок репродуктивного віку з ЛМ великих розмірів, у яких діагностовано дисфункцію яєчників після консервативного лікування ЛМ методом ЕМА, у 44 жінок (95,65%) прогнозувалось її виникнення з високим або середнім ступенем імовірності, що підтверджує високу чут-

ливість прогностичної системи. Доведена також висока точність математичної моделі: з 55 жінок, у яких очікувалось виникнення дисфункції після ЕМА з високим або середнім ступенем імовірності, у 44 (80,00%) вона була діагностована. Співпадіння реально спостережених даних з теоретично очікуваними складало в групі високого ризику – 93,33%, середнього – 73,52%, а в групі пацієнток з низьким ступенем, де виникнення дисфункції яєчників не прогнозувалось, співпадіння зафіксовано в 89,39% випадків.

Наводимо приклади використання математичної моделі з

Частота виникнення дисфункції яєчників у жінок репродуктивного віку з ЛМ великих розмірів після ЕМА при ретроспективному аналізі

Імовірність	FI	Загальна кількість	Дослідна ретроспективна група			
			Із проявами дисфункції яєчників		Без проявів дисфункції яєчників	
			Абс. число	%	Абс. число	%
Низька	<0,1	12	0	0,00	12	100
	0,1-0,2	8	0	0,00	8	100
	0,2-0,3	11	2	18,18	9	81,81
	0,3-0,4	6	1	16,66	5	83,33
	0,4-0,5	8	2	25,00	6	75,00
Усього		45	5	11,11	40	88,88
Середня	0,5-0,6	10	7	70,0	3	30,00
	0,6-0,7	15	11	73,3	4	26,67
	0,7-0,8	11	9	81,81	2	18,18
Усього		36	27	75,00 <sup>а</sup>	9	25,00 <sup>а</sup>
Висока	0,8-0,9	20	19	95,00	1	5,00
	>0,9	17	16	94,11	1	5,00
Усього		37	35	94,59 <sup>а,б</sup>	2	5,40 <sup>а,б</sup>
Всього		118	67		51	

Примітки: <sup>а</sup> – різниця вірогідна відносно показника групи з низькою ймовірністю ( $p < 0,001$ );

<sup>б</sup> – різниця вірогідна відносно показника групи з середньою ймовірністю ( $p < 0,05$ ).

Частота виникнення дисфункції яєчників у жінок репродуктивного віку з ЛМ великих розмірів після ЕМА у контрольній ретроспективній групі

Імовірність	n	Розподіл жінок по групам	
		Із проявами дисфункції	Без проявів дисфункції
Низька (FI<0,5)	21	2 (9,52)	19 (90,47)
Середня (FI=0,5-0,8)	32	23 (71,87) <sup>а</sup>	9 (28,12) <sup>а</sup>
Висока (FI>0,8)	23	21 (91,30) <sup>а,б</sup>	2 (8,69) <sup>а,б</sup>
Усього		46	30

Примітки: <sup>а</sup> – різниця вірогідна відносно показника групи з низькою ймовірністю ( $p < 0,001$ );

<sup>б</sup> – різниця вірогідна відносно показника групи з середньою ймовірністю ( $p < 0,05$ ).

прогнозування ймовірності виникнення дисфункції яєчників у жінок репродуктивного віку з ЛМ великих розмірів після консервативного лікування ЛМ методом ЕМА:

а) при анкетуванні і обстеженні пацієнтки Г., 35 років, з ЛМ великих розмірів ( $V=1074 \text{ см}^3$ ) (амб. карта № 1367) виявлено: вік пацієнтки 35 років ( $X_1=2$ ); абортів в анамнезі не було ( $X_2=0$ ); ускладнень під час попередніх вагітностей не було ( $X_3=0$ ); операцій на придатках в анамнезі не було ( $X_4=0$ ); при оцінюванні типу стресостійкості – високий рівень стресостійкості ( $X_5=2$ ); рівень показника пролактину був у нормі ( $X_6=2$ ); рівень показника АМГ був  $0,98 \text{ нг/мл}$  ( $X_7=3$ ); згідно з даними УЗД виявлено в яєчниках 3–4 антральних фолікула ( $X_8=1$ ); згідно з доплерометричними показниками індекс пульсації в артеріях яєчників  $1,03$  ( $X_9=2$ ); рівень феритину у крові був  $14,5 \text{ нг/мл}$  ( $X_{10}=0$ ); діаметр домінантного вузла –  $8,5 \text{ см}$  ( $X_{10}=1$ ); найбільший вузол більше розташований по задній стінці ( $X_{11}=2$ ).

Згідно з наведеними вище формулами маємо:  $f_1=6,5$ ;  $f_2=8,2$ .

Оскільки  $f_1 < f_2$ , а  $FI=0,084$ , то ймовірність виникнення дисфункції яєчників не прогнозувалась. Не дивлячись на пізній репродуктивний вік, порушень функції яєчників після ЕМА у жінки не було – ні клінічно, ні за результатами

гормональних досліджень, які були у межах норми. Пацієнтка, як і планувалось, завагітніла без ускладнень через 1,5 року після проведення консервативного лікування ЛМ методом ЕМА;

б) при анкетуванні і обстеженні пацієнтки Г., 38 років (амб. карта № 3167), виявлено: вік пацієнтки 38 років ( $X_1=2$ ); у пацієнтки були 2 абортів в анамнезі ( $X_2=1$ ); ускладнень під час попередніх вагітностей не було ( $X_3=0$ ); операцій на придатках в анамнезі не було ( $X_4=0$ ); пацієнтка перебуває в постійному стресі – знижений рівень стресостійкості 32 бали ( $X_5=1$ ); рівень показника пролактину був  $35,2 \text{ нг/мл}$ , вище за норму ( $X_6=3$ ); рівень показника АМГ був  $0,08 \text{ нг/мл}$ , тобто  $< 0,1 \text{ нг/мл}$  ( $X_7=1$ ); згідно з даними УЗД виявлено в яєчниках 2 антральних фолікули ( $X_8=2$ ); згідно з доплерометричними показниками індекс пульсації в артеріях яєчників  $0,92$  ( $X_9=1$ ); рівень феритину у крові був  $11,3 \text{ нг/мл}$  ( $X_{10}=1$ ); діаметр домінантного вузла –  $128 \text{ мм}$  ( $10\text{--}15 \text{ см}$ ) ( $X_{11}=2$ ); найбільший вузол більше розташований в ділянці трубних кутів ( $X_{12}=5$ ).

Згідно з наведеними вище формулами маємо:  $f_1=21,9$ ;  $f_2=15,9$ .

Оскільки  $f_1 > f_2$ , а  $FI=0,91$ , то ймовірність виникнення дисфункції яєчників після проведення консервативного лікування ЛМ великих розмірів у жінок репродуктивного віку

методом ЭМА прогнозувалась з високим ступенем імовірності.

У перші місяці після ЕМА почав порушуватися менструальний цикл – переважали затримки. Через 1 рік спостереження у жінки відзначається зменшення домінуючого вузла до 70,0%, однак також відзначено порушення менструального циклу, що проявлялося затримками менструації, зменшенням обсягу менструації, зменшенням товщини ендометрія, спостерігається знижений рівень показників функціонального стану яєчників, за даними УЗД відзначено зниження кількості антральних фолікулів, за даними доплерометричного картування зниження кровотоку в яєчниках, зокрема збільшення індексу пульсації в артеріях яєчників до 1,09 (П-1,0-1,19), також відзначено зниження рівня АМГ до 0,17 нг/мл.

**Прогнозирование возникновения дисфункции яичников у пациентов с лейомиомой матки больших размеров после эмболизации маточных артерий**

**Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей, Л.А. Васильченко**

Увеличение частоты лейомиомы матки (ЛМ) у женщин репродуктивного возраста способствует более широкому внедрению малоинвазивных органосохраняющих методик даже у женщин с большими размерами опухоли, в частности эмболизации маточных артерий (ЭМА). Однако в некоторых случаях применение этого метода может спровоцировать возникновение овариальной дисфункции. Разработанный нами алгоритм и математическая модель дают возможность выделить контингент женщин с ЛМ больших размеров с высокой степенью развития дисфункции яичников после ЭМА для своевременного проведения у них профилактики овариальной дисфункции.

**Ключевые слова:** лейомиома матки, эмболизация маточных артерий, овариальная дисфункция.

**ВИСНОВКИ**

Таким чином, розроблений нами алгоритм і математична модель мають високу інформативність і дають можливість виділити контингент жінок з лейоміомою матки великих розмірів з високим ризиком розвитку дисфункції яєчників у випадках проведення емболізації маткових артерій (ЕМА). Висока ефективність та точність розробленого методу прогнозування дає підстави рекомендувати його для виділення груп ризику жінок, у яких можливе зниження репродуктивної функції після проведення ЕМА, та запропонувати їм інші методи лікування лейоміоми матки або своєчасне проведення профілактичних заходів з метою запобігання виникненню оваріальної дисфункції та зниження їхнього репродуктивного потенціалу.

**Prognosis of ovarian dysfunction following utrine arteries embolization in patients with large uterine myoma**

**T. Tatchuk, N. Kosei, L. Vasil'chenko**

Increased incidence of uterine myoma in reproductive age women requires wider use of minimally invasive organ saving methods even in case of large size tumors. Uterine arteries embolization (UAE) is one of most used methods for this purpose. Nevertheless, in some cases the use of UAE can cause ovarian failure. We elaborated the algorithm and mathematical model for defining patients with large size uterine myoma who have high risk of ovarian failure following UAE. These tools are aimed for timely prevention of ovarian failure in patients of high risk group.

**Key words:** uterine myoma, uterine arteries embolization, ovarian failure.

**Сведения об авторах**

**Татарчук Татьяна Феофановна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 272-10-72

**Косей Наталья Васильевна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 272-10-72

**Васильченко Лилия Анатольевна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 272-10-72

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Ближайшие и отдаленные результаты эмболизации маточных артерий у больных с лейомиомой матки / [Д.Ж. Максимова, Т.Е. Самойлова, Л.С. Коков и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 1. – С. 49–52.
2. Капранов С.А. Эмболизация маточных артерий в лечении миомы матки / С.А. Карпанов, Л.А. Бокерия, Б.Г. Алякин // Руководство по рентгеноэндоваскулярной хирургии сердца и сосудов. – М., 2008. – Т. 1. – С. 543–597.
3. Татарчук Т.Ф. Дифференциальные подходы к органосохраняющей терапии лейомиомы матки в различные возрастные периоды / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2008. – № 4. – С. 24–28.
4. Татарчук Т.Ф. Миома матки и репродуктивная функция женщины: критическая оценка терапевтических подходов / Т.Ф. Татарчук, Н.В. Косей, Т.Н. Тутченко // Репродуктивная эндокринология. – 2011. – № 1. – С. 56–63.
5. Bhavе Chittawar P; Franik S; Poucher AW; Farquhar C (Oct 21, 2014). «Minimally invasive surgical techniques versus open myomectomy for uterine fibroids». The Cochrane database of systematic reviews 10: CD004638. doi:10.1002/14651858.CD004638.pub 3. PMID 25331441
6. Donnez J, Tatchuk TF, Bouchard P, Puscasiu L, Zakharenko NF, Ivanova T, Ugocsai G, Mara M, Jilla MP, Bestel E, Terrill P, Osterloh I, Loumaye E (2012). «Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery». N. Engl. J. Med. 366 (5): 409–20.
7. Moss J, Cooper K, Khaund A, Murray L, Murray G, Wu O, et al. Randomised comparison of uterine artery embolisation (UAE) with surgical treatment in patients with symptomatic uterine fibroids (REST trial): 5-year results. BJOG. 2011 Jul;118(8):936-944. doi: 10.1111/j.1471-0528.2011.02952.x. Epub 2011 Apr 12.

Статья поступила в редакцию 15.04.2015



# Оцінювання стану сексуального здоров'я жінок з хронічними запальними захворюваннями органів малого таза, зумовленими хламідіями

О.В. Ромащенко, В.В. Білоголовська, М.О. Щербак

ДУ «Інститут урології НАМН України», м.Київ

Проведено оцінювання сексуального здоров'я 142 жінок з хронічними запальними хворобами органів малого таза хламідійної етіології шляхом використання методів анкетування та ультрасонографічного дослідження статевих органів.

У всіх обстежених спостерігалися прояви сексуальної дисфункції різного ступеня, серед яких переважала диспаревнія (52,1%). Стан сексуального здоров'я жінки слід враховувати в гінекологічній практиці для верифікації хронічних запальних хвороб органів малого таза за умови його порушення.

**Ключові слова:** сексуальне здоров'я, хронічні запальні захворювання органів малого таза хламідійної етіології, жіночі сексуальні дисфункції, диспаревнія.

В умовах сьогодення оцінювання стану сексуального здоров'я у жінок з хронічними запальними захворюваннями органів малого таза, в тому числі хламідійної етіології, заслуговує на особливу увагу. До того ж, дослідження в цьому напрямку представлені поодинокими повідомленнями, які потребують вивчення на науковому підґрунті [1].

Відповідно до визначення ВООЗ під сексуальним здоров'ям розуміють не просто відсутність хвороби, а стан соматичного, емоційного, інтелектуального і соціального благополуччя щодо сексуальності [2]. Сексуальне здоров'я передбачає позитивне і шанобливе ставлення до сексуальності та статевих відносин, можливість безпечно вести статеве життя, що приносить задоволення, відсутність примусу, дискримінації та насильства [3]. Саме стан сексуального здоров'я ми оцінювали у жінок з хронічними запальними хворобами органів малого таза, зумовленими хламідіями.

**Мета дослідження:** оцінити стан сексуального здоров'я у жінок з хронічними запальними захворюваннями органів малого таза хламідійної етіології.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 142 жінки (основна група) з хронічними запальними захворюваннями органів малого таза хламідійної етіології віком від 18 до 42 років з тривалістю захворювання від 2 до 8 років, що супроводжувались порушенням репродуктивної функції у 79 (55,6%) жінок (безпліддя первинне – у 23 (16,2%), вторинне – у 15 (10,6%), невиношування вагітності – у 19 (13,4%)). У всіх жінок встановлено анатомо-функціональні зміни з боку органів малого таза, які у 89 (62,7%) жінок з тривалістю захворювання понад 3 роки були найбільш значущими. Паралельно було обстежено 50 гінекологічно та соматично здорових жінок (контрольна група) співставних за віком.

Обстеження жінок основної та контрольної груп проводили за методом анкетування з використанням анкети McCoу та урахуванням п'яти основних якісних показників (ступеня статевого потягу, збудження, лубрикації, досягнення оргазму, задоволення, сатисфакції, болю при статевих стосунках за 5-бальною шкалою), кількісних показників (з урахуванням частоти статевих стосунків на місяць) та

ультрасонографічного дослідження з методом доплерографії судин зони клітора на ультразвуковій діагностичній системі експертного класу Haria фірми «Toshiba» (Японія). При проведенні ультрасонографічного дослідження за методом доплерографії судин зони клітора нами вивчалися наступні показники доплерівського кровотоку: пікова (максимальна) систолічна швидкість кровотоку ( $V_{ps}$  см/с), індекс резистентності (IR), індекс пульсативності (IP), об'ємна швидкість кровотоку ( $V_{vol}$  мл/хв.).

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Встановлено, що у жінок з хронічними запальними захворюваннями органів малого таза (ХЗЗОМТ) хламідійної етіології частота інтимних стосунків була у 3,3 разу нижчою, ніж у жінок контрольної групи. Більшість з обстежених основної групи 130 (91,5%) на період першого обстеження відзначали частоту інтимних статевих актів до 5 разів на місяць, і лише 12 (8,5%) понад 10 разів на місяць. Саме ці показники свідчать про певну нерегулярність статевих стосунків у жінок основної групи у порівнянні з даними контролю. Так, у більшості жінок – 36 (72,0%) контрольної групи частота статевих стосунків була до 10 разів на місяць, що відповідає в середньому стереотипові стосунків пари, характерній для даного вікового періоду (мал. 1).

Водночас у динаміці спостереження проведено анкетування обстежених жінок. У даний час віддають перевагу проведенню анкетування методом інтерв'ю, що дозволяє розкрити спектр можливих передумов формування сексуальних дисфункцій з більшою точністю. Нами було обрано анкету McCoу, враховуючи її результативність та зручність при оцінюванні сексуального здоров'я жінок різних вікових груп.

У порівняльному аспекті встановлено досягнення гармонійних статевих стосунків за результатами анкетування серед жінок контрольної групи. Водночас наведені на мал. 2 показники свідчать, що на період обстеження у жінок на тлі перебігу ХЗЗОМТ хламідійної етіології відзначено зменшення бажання (порівняно з контрольною групою) в 2 рази, зменшення збудження в 2,1 разу, зменшення якості оргазму в 2,1 разу, зниження ступеня сатисфакції статевих стосунків в 1,9 разу та одночасно зростання ступеня диспаревнії – в 10,5 разу. Причому, високий ступінь диспаревнії зберігався у жінок зі ХЗЗОМТ, зумовлених хламідіями, протягом менструального циклу, що певною мірою порушувало не лише гармонію статевих стосунків пари, а також сприяло формуванню стабільності негативної емоційної домінанті і, навіть, унеможливленню статевого життя. Диспаревнія спостерігалась у 74 (52,1%) жінок основної групи.

Як відомо, виділено 3 ступеня диспаревнії. Ми прослідкували залежність ступеня диспаревнії від тривалості запального процесу. У 21 (14,8%) жінки з тривалістю запального процесу до 2 років відзначали 1-й ступінь, у

42 (29,6%) та 11 (7,7%) жінок з тривалістю запального процесу більше 5 років відповідно 2-й та 3-й ступінь диспаревнії.

Проведене ультразвукографічне дослідження з використанням доплерографії судин зон клітора дозволило переконавшись, що на тлі ХЗЗОМТ хламідійної етіології відзначено тенденцію до зменшення показників максимальної систолічної швидкості в 1,2 разу, об'ємної швидкості кровотоку – в 1,4 разу, індексу пульсативності після стимуляції – в 1,4 разу.

Водночас відзначено співставне зростання індексу резистентності (IR) в 0,3–0,8 разу. У стані сексуального спокою IR знаходився в діапазонах: в ранню фолікулярну фазу в межах 0,78, 0,74 – в період овуляції і лютеїнової фази – 0,78 (таблиця).

Проведене дослідження дозволило переконатися в тому, що на тлі ХЗЗОМТ відзначено тенденцію до зменшення показників максимальної систолічної швидкості; об'єму та швидкості кровотоку, індексу пульсативності, зростання індексу резистентності. Саме ці характеристики можуть бути діагностично інформативними при оцінюванні репродуктивного та сексуального здоров'я жінок в динаміці спостереження, а в даному випадку у пацієнок із ХЗЗОМТ хламідійної етіології як на етапі виникнення захворювання, так і протягом перебігу.

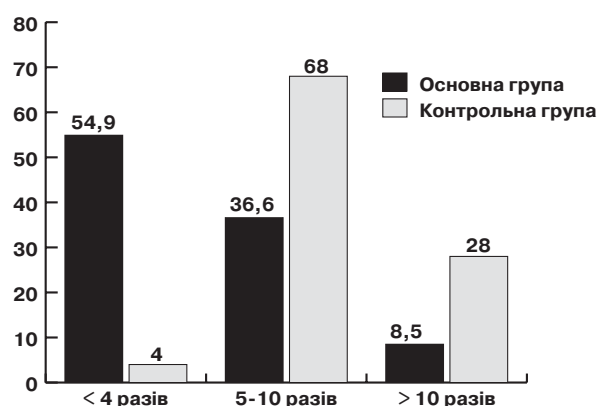
Отримані результати є безпосереднім підтвердженням виникнення порушення кровотоку на тлі формування ХЗЗОМТ зі створенням в подальшому передумов порушення сексуальної функції.

Отже, жіночі сексуальні дисфункції, що виникали на тлі ХЗЗОМТ хламідійної етіології і супроводжували його перебіг є, на нашу думку, ознакою даного захворювання і повинні враховуватись в гінекологічній практиці.

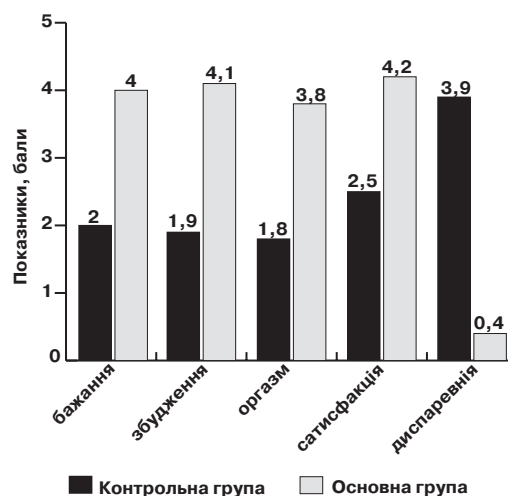
Аналіз отриманих даних щодо впливу запального процесу статевих органів на показники сексуального здоров'я свідчить про їх погіршення на тлі розвитку захворювання, особливо стосовно зростання частоти та ступеня диспаревнії. Невдоволеність значної частини жінок (65,6%) та відповідно їх чоловіків якістю статевих стосунків є підґрунтям до формування дисрегуляторної сексуальної дисфункції. Відсутність повної емоційної та фізичної розрядки у жінки в області статевих органів та органів малого таза створюють ділянки підвищеного кровонаповнення та застійних явищ за таких умов. До того ж, негативні враження що при цьому формуються і впливають на зниження самооцінки та якості життя, як чоловіка, так і жінки.

Саме серед жінок із диспаревнією, що проявлялась на тлі епізодів загострення ХЗЗОМТ хламідійної етіології, і супроводжувала черговий рецидив захворювання, з часом дана сексуальна дисфункція досягла стабільності в періоди між рецидивами захворювання. Поєднання цих прогресуючих змін, на наш погляд, лежить в основі подальшого формування порушень сексуального бажання, збудження, оргазму та хронічного тазового болу.

Створюється «хибне коло», коли зміни сексуального здоров'я жінок є певним підтримуючим фактором у формуванні гінекологічних порушень, що саме і було зазначено нами у жінок з ХЗЗОМТ хламідійної етіології. Урахування таких змін в гінекологічній практиці дозволить своєчасно їх



Мал. 1. Частота статевих стосунків за місяць у жінок основної (n=142) та контрольної груп (n=50), %



Мал. 2. Показники стану сексуального здоров'я жінок основної (n=142) та контрольної (n=50) груп за анкетю McQuay, %

усунути, або навіть попередити і сприяти реабілітації репродуктивної та сексуальної функції жінок фертильного віку.

### ВИСНОВКИ

Хронічні запальні захворювання статевих органів хламідійної етіології супроводжуються спектром сексуальних дисфункцій, в структурі яких переважає (52,1%) диспаревнія.

У жінок з тривалістю запального захворювання органів малого таза хламідійної етіології понад 5 років, що супроводжувались рецидивуючим перебігом, відзначено II–III ступінь диспаревнії.

Отже, оцінювання сексуального здоров'я жінок слід проводити в гінекологічній практиці як для своєчасної діагностики ХЗЗОМТ хламідійної етіології, так і об'єктивного клінічного аналізу його перебігу.

Таблиця

Показники кровотоку судин статевих органів у жінок основної (n=142) та контрольної груп (n=50)

	Показники ультразвукографічного дослідження із залученням методу доплерографії														
	Об'єм кавернозних тіл, см <sup>3</sup>			Максимальна систолічна швидкість (V <sub>ps</sub> ) см/с			Об'ємна швидкість кровотоку (V <sub>vol</sub> ) мл/хв			Індекс резистентності (IR)			Індекс пульсативності (IP)		
	Фолікулярна фаза	Овуляція	Лютеїнова фаза	Фолікулярна фаза	Овуляція	Лютеїнова фаза	Фолікулярна фаза	Овуляція	Лютеїнова фаза	Фолікулярна фаза	Овуляція	Лютеїнова фаза	Фолікулярна фаза	Овуляція	Лютеїнова фаза
Основна група до стимуляції	1,26±0,3	1,28±0,3	1,24±0,4	7,1±0,91	7,8±0,31	6,9±0,7	3,1±0,7	3,9±0,8	3,5±0,7	0,78±0,4	0,74±0,6	0,78±0,7	1,1±0,5	1,2±0,4	1,2±0,4
Основна група після стимуляції	1,81±0,4	1,82±0,5	1,78±0,5	10,1±0,24	11,3±0,31	10,2±0,32	6,1±0,8	6,8±0,9	6,2±0,8	0,65±0,5	0,61±0,07	0,63±0,7	1,9±0,6	1,85±0,7	2,37±0,6
Контрольна група до стимуляції	1,32±0,05	1,33±0,06	1,31±0,04	7,2±0,25	8,1±0,31	7,1±0,23	3,19±0,04	4,2±0,08	2,0±0,03	0,77±0,03	0,67±0,04	0,58±	1,22±0,05	1,35±0,04	1,11±0,02
Контрольна група після стимуляції	2,1±0,04	2,4±0,08	1,9±0,07	11,1±0,62	12,7±0,43	10,5±0,21	6,0±0,07	8,3±0,09	6,0±0,04	0,69±0,04	0,69±0,08	0,71±0,06	1,6±0,06	1,4±0,03	1,1±0,02
Статистичні показники	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	<0,05	>0,05	>0,05	<0,05	>0,05	>0,05	>0,05

**Оценка состояния сексуального здоровья женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза, обусловленными хламидиями**  
**О.В. Ромащенко, В.В. Билоголовская, М.О. Щербак**

Проведена оценка сексуального здоровья 142 женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза хламидийной этиологии путем использования методов анкетирования и ультразвукографического исследования половых органов. У всех обследованных наблюдались проявления сексуальной дисфункции разной степени, среди которых преобладала диспареуния (52,1%). Состояние сексуального здоровья женщины следует учитывать в гинекологической практике для верификации хронических воспалительных заболеваний органов малого таза при его нарушении.

**Ключевые слова:** сексуальное здоровье, хронические воспалительные заболевания органов малого таза хламидийной этиологии, женские сексуальные дисфункции, диспареуния.

Статья поступила в редакцию 23.01.2015

**Assessment of the sexual health of women with chronic inflammatory diseases of the pelvic organs caused by Chlamydia**  
**O.V. Romashchenko, V.V. Bilogolovska, M.O. Shcherbak**

The paper evaluated sexual health 142 women with chronic inflammatory diseases of the pelvic organs chlamydial etiology using survey methods and ultrasonographic examination of genitalia. In all the patients experienced varying degrees of sexual dysfunction manifestations, which are dominated dyspareuniya (52.1%). Condition sexual health of women should be considered in gynecological practice for verification chronic inflammatory disease pelvic subject to abuse.

**Key words:** sexual health, chronic inflammatory disease pelvic chlamydial etiology, female sexual dysfunction, dyspareuniya.

### Сведения об авторах

**Ромащенко Оксана Васильевна** – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а; тел.: (044) 486-98-90

**Билоголовская Валентина Васильевна** – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а

**Щербак Мария Александровна** – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а

## НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

### ДИАГНОСТИКА СИФИЛИСА И ВИЧ-ИНФЕКЦИИ С ПОМОЩЬЮ СМАРТФОНА

Американские ученые разработали метод экспресс-диагностики заболеваний, передающихся половым путем, с помощью смартфона. Его точность оказалась настолько высока, что эта методика, без сомнения, будет массово применяться в развивающихся странах.

Во многих случаях больные, страдающие венерическими заболеваниями, не лечатся по той простой причине, что не имеют возможности провериться у врача. Это явление характерно в первую очередь для беднейших стран планеты.

Теперь эту проблему можно будет решить с помощью обычного смартфона и специального дополнительного устройства к нему, которое создали специалисты Колумбийского универси-

тета в Нью-Йорке (Columbia University).

Стоимость такой "насадки" на смартфон будет составлять всего 34 доллара США, что сделает диагностику венерических болезней вполне доступной.

Устройство подключается к гнезду смартфона для наушников, и после нанесения на специальную плоскость капли крови пациента производит ее ферментный иммуносорбентный анализ (ELISA). Это значит, что нью-йоркским инженерам впервые удалось создать метод диагностики на базе смартфона, не имитирующий лабораторные исследования, а полноценно их повторяющий.

Такая "биолаборатория-на-микрочипе" определяет наличие в крови антител к возбудителям за-

болеваний, передающихся половым путем, а не пытается выявлять такие возбудители оптическим путем с помощью камеры смартфона, что совершенно бессмысленно в случае болезней вирусного происхождения (ВИЧ, герпес половых органов, папилломавирус).

Обычно результат анализа готов в течение 15 минут, а для овладения методикой проведения такого анализа требуется не более 30 минут.

Первые испытания метода, которые были проведены в Руанде с участием 96 местных женщин, подтвердили его высокую эффективность - на очереди следующий этап испытаний, в которых будет принимать участие уже несколько тысяч человек.

Источник: [www.health-ua.org](http://www.health-ua.org)

# Хронический вирусный гепатит С: влияние на течение беременности

В.А. Бойко<sup>1</sup>, С.А. Симачева<sup>2</sup>

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

<sup>2</sup>ГУ «Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского», г. Симферополь

Проведено клиничко-лабораторное обследование 48 беременных с хроническим вирусным гепатитом С (ХГС). Выявлена высокая частота хронической патологии пищеварительного тракта (ПТ) у беременных с ХГС. Определены ведущие клинические синдромы заболевания как при латентной фазе, так и при реактивации инфекционного процесса. Установлено негативное влияние ХГС на течение беременности из-за риска развития плацентарной дисфункции и анемии у пациенток. Обоснована необходимость планового, регламентированного обследования беременных на маркеры к вирусному гепатиту С при сочетании следующих состояний: хронические заболевания ПТ, анемия, отягощенный акушерский анамнез (самопроизвольный аборт) для выбора адекватной тактики ведения пациенток.

**Ключевые слова:** хронический вирусный гепатит С, беременные, сопутствующая патология, клиническое течение, осложнения беременности.

Вирусные гепатиты с парентеральным механизмом передачи возбудителей, прежде всего гепатит С (ГС), является важнейшей проблемой практического здравоохранения. Это связано с их широким распространением, многообразием клинических форм и внепеченочных проявлений, склонностью к формированию хронических заболеваний печени с развитием тяжелейших осложнений (цирроз печени – ЦП, гепатоцеллюлярная карцинома – ГЦК), огромными социально-экономическими убытками, причиняемыми обществу [2, 12].

Ведущими путями передачи при ГС являются:

1. Шприцевой, при внутривенном введении наркотиков.
2. Половой.
3. Парентеральный, при проведении медицинских манипуляций.

На долю шприцевого пути приходится до 50% от всех причин инфицирования, половой путь реализуется в 20–25%, но частота инфицирования в последнем случае прямо пропорционально зависит от полигамных связей, при медицинских инвазивных вмешательствах риск заражения составляет 10–13% [12].

Частота выявления маркеров ГС зависит от принадлежности к группам риска по трем основным критериям:

1. Гемотрансфузии в анамнезе.
2. Контингент высокого поведенческого риска (потребители инъекционных наркотиков – ПИН, работники коммерческого секса – РКС) и их половые партнеры.
3. Молодой возраст пациентов (15–39 лет).

Таким образом, к группе риска по высокой частоте инфицирования вирусом гепатита С (HCV) относятся в том числе женщины репродуктивного возраста [10].

По разным данным, в мире от 200 до 500 млн человек инфицированы HCV, а количество больных хроническим гепатитом С (ХГС) – около 200 млн человек [8]. В Украине показатель заболеваемости острым гепатитом С (ОГС) составляет около 3% на 100 тыс. населения, а ХГС регистрируют только

2009 года, поэтому статистические данные в настоящий момент находятся в стадии накопления, но, большинство отечественных исследователей сходятся во мнении, что число случаев даже ОГС в 5–6 раз выше, чем это документируется, так как больные с безжелтушными субклиническими формами заболевания в большинстве своем остаются нераспознанными, то есть являются «скрытыми» источниками инфекции [8, 10, 12]. К сожалению, о распространении ГС среди беременных в Украине имеются единичные данные, так А.Л. Гураль с соавторами выявили антитела к HCV у 3,1% беременных, что не отличается существенно от общей популяции [12].

У 70–80% инфицированных HCV развивается ХГС, который является основной клинической формой данного заболевания [2]. Хронизации процесса способствует целый ряд факторов, главные из которых: быстрая и постоянная мутация HCV; способность вируса вызывать апоптоз Т-клеток, низкая иммуногенность вируса, слабая вируснейтрализующая способность специфических антител [11, 13].

Главными клиническими особенностями ХГС являются: малосимптомное, или бессимптомное течение, высокая частота внепеченочных проявлений (37–74%), развитие ЦП у 20–30% больных, из них у 4% – ГЦК [2, 4, 8]. По данным Европейской ассоциации по изучению печени ГС является причиной 40% далеко зашедших ЦП и 60% случаев ГЦК [12]. Известно, что значительная морфологическая перестройка печени при ХГС (фиброзирование) происходит, в том числе и при латентном течении процесса, которое только в терминальной стадии сопровождается клиническими проявлениями [2].

Несмотря на то что беременные входят в группу риска по инфицированию HCV, а в клинической картине преобладает или малосимптомное или бессимптомное течение, в настоящий момент данную когорту пациенток продолжают обследовать в основном по клиническим показаниям. Но даже такой ошибочный подход приводит к превалированию числа женщин, у которых ГС выявляется впервые во время беременности [3].

Причины отсутствия обязательного скрининга беременных на анти-HCV:

1. Частота перинатального инфицирования при моноинфекции составляет не более 5%, а способы специфической профилактики вертикальной трансмиссии отсутствуют [1, 16].

2. Проведение этиотропной терапией интерферона-альфа во время беременности не рекомендуется (один из эффектов – антипролиферативный), а применение рибавирина противопоказано из-за тератогенного действия [6, 14].

3. Способ родоразрешения (через естественные родовые пути или используя кесарево сечение) существенно не влияет на частоту инфицирования ребенка, за исключением ситуации, когда вирусная нагрузка превышает  $10^6$ – $10^7$  копий/мл, но официальных рекомендаций по проведению операции кесарева сечения у таких женщин нет [15].

4. Грудное вскармливание не повышает риск инфицирования ребенка HCV [1, 16].



Таблица 1

Частота патологии ПТ у беременных с ХГС

Заболевания ПТ	Ia подгруппа (n=35)		Iб подгруппа (n=13)		Контрольная группа (n=26)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Дискинезия желчного пузыря	11	31,4	5	38,5	2	7,7
Хронический некалькулезный холецистит	9	25,7	4	30,7	-	-
Хронический гастродуоденит	8	22,8	4	30,7	2	7,7
Хронический панкреатит	8	22,8	3	23,1	4	15,4
Язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки	4	11,4	2	15,4	-	-

Таблица 2

Частота клинических проявлений у беременных с ХГС

Синдромы/симптомы	Ia подгруппа (n=35)		Iб подгруппа (n=13)		Контрольная группа (n=26)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Бессимптомное течение	8	22,8	2	15,4	-	-
Астеновегетативный	27	77,1	11	84,6	3	11,5
Диспепсический	13	37,1	9	69,2	4	15,4
Гепатомегалия	12	34,3	7	53,8	-	-
Спленомегалия	-	-	2	15,4	-	-

Окончательный диагноз ХГС основывается не только на подтверждении этиологии заболевания, но и на определении фазы инфекционного процесса (латентная, реактивация). Диагностический алгоритм специфической диагностики включает в себя следующие этапы:

1. Определение анти-HCV IgM, анти-HCV IgG cor, анти-HCV IgG NS<sub>3</sub>, NS<sub>4</sub>, NS<sub>5</sub>.

2. Определение вирусной РНК (качественное и количественное).

Беременность у больных ХГС не оказывает неблагоприятного влияния на течение и прогноз заболевания печени, а некоторые авторы отмечают на снижение активности инфекционного процесса в III триместре, но течение и исходы беременности зависят от степени тяжести заболевания [4, 5, 13].

**Цель исследования:** определить влияние ХГС на течение беременности на основании изучения данных соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, клинико-лабораторных показателей заболевания, частоты осложненной беременности.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для реализации поставленной цели проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 48 беременных в I и III триместрах с диагнозом ХГС. Группу сравнения составили 26 беременных с отрицательными маркерами не только к вирусу гепатита С, но и к другим известным возбудителям вирусных гепатитов.

Обследование пациенток проходило по следующим основным направлениям:

1. Клиническое обследование (данные анамнеза: эпидемиологического, акушерско-гинекологического, заболевания; физикальные данные, осмотр акушера-гинеколога).

2. Неспецифическое лабораторное обследование (общий анализ крови, мочи, анализ мочи по Нечипоренко, биохимические исследования: общий белок, глюкоза, мочевины, креатинин, билирубин, АлАТ, АсАТ, амилаза, щелочная фосфатаза).

3. Специфическое лабораторное обследование (ИФА-метод: определение анти-HCV IgM, анти-HCV IgG cor, анти-HCV IgG NS<sub>3</sub>, NS<sub>4</sub>, NS<sub>5</sub>; метод полимеразной цепной реакции – ПЦР: РНК вируса, качественное определение).

4. Инструментальное обследование (УЗИ гепатодуоденальной зоны, почек, при необходимости – щитовидной железы).

Комплексное обследование пациенткам проводили минимум 2 раза – на момент обращения к инфекционисту и в III триместре беременности.

У всех пациенток исключили наличие микст-гепатитов и ВИЧ-инфекции, реактивации (как клинической, так и серологической) герпесвирусных инфекций (как возможных вирусов с политропным, в том числе и гепатотропным действием).

Основная группа женщин с ХГС (n=48) была разделена на две подгруппы: пациентки с латентной фазой ХГС (n=35) – Ia подгруппа и больные с фазой реактивации ХГС (n=13) – Iб подгруппа.

В Ia подгруппе латентную фазу инфекции подтверждали путем обнаружения:

1. Отсутствия клинических симптомов: жалоб не предъявляла ни одна из пациенток, выявленная при объективном осмотре гепатомегалия.

2. Умеренного повышения АлАТ/АлАт и АсАТ (менее чем в три раза).

3. Отсутствие анти-HCV IgM или показатель R < 3; при повторном исследовании антитела либо не нарастали, либо их уровень был ниже первоначального показателя.

4. Умеренное увеличение анти-HCV IgG cor, анти-HCV IgG NS<sub>3</sub>, NS<sub>4</sub>, NS<sub>5</sub>.

5. РНК HCV при однократном исследовании выявлена у 11 больных.

В Iб подгруппе фазу реактивации инфекции подтверждали путем обнаружения:

1. Неспецифических клинических симптомов заболевания (астеновегетативный синдром), гепатомегалия, реже – спленомегалия.

2. Существенное повышение АлАТ/АлАт и АсАТ (более чем в пять раз).

3. Появление анти-HCV IgM (показатель > 3); при повторном исследовании антитела сохранялись, а у некоторых больных – показатель нарастал.

4. Обнаружение анти-HCV IgG cor, анти-HCV IgG NS<sub>3</sub>, NS<sub>4</sub>, NS<sub>5</sub>.

5. РНК HCV выявлена у всех беременных данной подгруппы.

Все группы пациенток были сопоставимы по возрасту: средний возраст пациенток основной группы составил 29,3±4,2 года, а контрольной группы – 28,5±5,3 года.

Акушерско-гинекологический анамнез женщин с ХГС

Показатель	Ia подгруппа (n=35)		Iб подгруппа (n=13)		Контрольная группа (n=26)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Самопроизвольный аборт	12	34,3	4	30,7	4	15,4
Искусственный аборт	15	42,8	5	38,4	9	34,6
Преждевременные роды	5	14,3	2	15,4	3	11,5
Бактериальный вагиноз	11	31,4	5	38,4	7	26,9
Хронический сальпингоофарит	7	20,0	3	23,1	5	19,2
Хронический эндометрит	6	17,1	2	15,4	3	11,5

Частота осложнений первой и второй половины беременности у женщин с ХГС

Показатель	Ia подгруппа (n=35)		Iб подгруппа (n=13)		Контрольная группа (n=26)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Анемия	19	54,3	10	76,9	2	7,7
Угроза раннего прерывания беременности	6	17,1	3	23,1	5	19,2
Ранний гестоз	10	28,6	4	30,7	8	30,7
Многоводие	3	8,6	1	7,7	1	3,8
Маловодие	2	5,7	1	7,7	1	3,8
Преэклампсия	7	20,0	3	23,1	4	15,4
Плацентарная дисфункция	15	42,8	6	46,1	6	23,1
Преждевременные роды	6	17,1	2	15,4	4	15,4

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Несмотря на молодой возраст женщин основной группы, диапазон соматической патологии был у них достаточно широким, а частота хронических сопутствующих заболеваний – высокой. Преобладала хроническая патология со стороны пищеварительного тракта (ПТ), были случаи наличия нескольких хронических заболеваний одновременно. У большинства женщин патология со стороны ПТ была выявлена до беременности. Преобладали следующие заболевания: дискинезия желчного пузыря, хронический некалькулезный холецистит, хронический панкреатит, хронический гастродуоденит (табл. 1).

Следует отметить, что данные исследуемых подгрупп существенно не отличаются, в то время как у беременных без сопутствующей патологии частота хронических заболеваний ПТ значительно меньше, что подтверждает негативное влияние НСВ не только на ткани печени, но и на другие органы пищеварительной системы. Патология ПТ у беременной может являться сигналом для обследования на маркеры НСВ-инфекции. Среди заболеваний ПТ преобладала дискинезия желчного пузыря, о чем свидетельствуют данные других исследователей [9].

Среди клинических проявлений ХГС преобладало малосимптомное течение заболевания и неспецифические клинические признаки (табл. 2). Ведущим клиническим синдромом явился астеновегетативный, как в подгруппе с латентной фазой ГС, так и в подгруппе с реактивацией хронического процесса. Диспепсический синдром, который проявлялся тошнотой, дискомфортом в эпигастрии и правом подреберье, болью в правом подреберье тупого характера, периодической диареей, снижением аппетита встречался в 1,9 раза чаще у беременных с реактивацией инфекционного процесса, а гепатомегалия у женщин данной группы выявлена более чем в половине случаев, в то время как у пациенток Ia подгруппы (латентная фаза) увеличение печени определяли у каждой 3-й

беременной. У некоторых женщин имело место сочетание клинических проявлений ХГС. О преобладании в клинике ХГС неспецифических синдромов, таких, как астеновегетативный и диспепсический, свидетельствуют результаты исследований и других авторов [3, 9].

Малосимптомность ХГС, преобладание в клинике заболевания неспецифических симптомов, игнорирование хронической патологии ПТ и установление ее причины приводят к случайному, а не целенаправленному выявлению НСВ-инфекции. В основной группе наших пациенток у 28 (58,3%) женщин диагноз был установлен во время беременности (в I триместре).

Репродуктивный и гинекологический анамнез представлены в табл. 3. Как видно, женщины с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом были выявлены во всех группах, включая контрольную, и частота большинства показателей существенно не отличается. Но показатель самопроизвольных абортов зависел от наличия/отсутствия ХГС и превысил таковой у беременных основной группы по сравнению с женщинами контрольной группы более чем в 2 раза. Ряд авторов указывает как одну из частых причин самопроизвольного прерывания беременности острые вирусные инфекции, в том числе вирусный гепатит, ведь известно, что ОГС также протекает бессимптомно или малосимптомно с превалированием неспецифических признаков [3, 14].

Осложнения, которые возникали у женщин во время беременности (как первой, так и второй половины гестационного периода), описаны в табл. 4. Наиболее частыми осложнениями беременности были анемия и плацентарная дисфункция. Уровень гемоглобина был достоверно ниже у пациенток основной группы:  $70,4 \pm 4,6$  г/л по сравнению с контрольной –  $81,3 \pm 5,2$  г/л ( $p < 0,05$ ). До беременности у обследованных пациенток также был снижен уровень гемоглобина, то есть анемия не связана непосредственно с беременностью. Клинически признаков анемии у пациенток обеих групп сравнения не отмечалось. Показатели коагулограммы были в

пределах референтных значений, признаков геморрагического синдрома также не отмечалось. Частота плацентарной дисфункции была в 2 раза выше у женщин основной группы по сравнению с контрольной группой. В частоте других осложнений беременности существенных различий не выявлено.

Таким образом, беременным при наличии анемии и плацентарной дисфункции, а особенно при сочетании этих осложнений, необходимо определение маркеров к вирусным гепатитам, в том числе и ГС. О необходимости прогнозирования осложнений у беременных с вирусным гепатитом С свидетельствуют и другие исследования [7].

### Выводы

1. У беременных с хроническим вирусным гепатитом С (ХГС) высокая частота хронической патологии пищеварительного тракта (ПТ): дискинезии желчного пузыря, хронического некалькулезного холецистита, хронического гастродуоденита, хронического панкреатита.

### Хронічний вірусний гепатит С: вплив на перебіг вагітності В.О. Бойко, С.А. Сімачева

Проведено клініко-лабораторне обстеження 48 вагітних з хронічним вірусним гепатитом С (ХГС). Виявлено високу частоту хронічної патології травного тракту (ТТ) у вагітних з ХГС. Визначено провідні клінічні синдроми захворювання як у латентну фазу, так і в разі реактивації інфекційного процесу. Установлено негативний вплив ХГС на перебіг вагітності через ризик розвитку плацентарної дисфункції та анемії у пацієнток. Обґрунтовано необхідність планового, регламентованого обстеження вагітних на маркери до вірусного гепатиту С при поєднанні таких станів: хронічні захворювання ТТ, анемія, обтяжений акушерський анамнез (спонтанний аборт) для вибору адекватної тактики ведення пацієнток.

**Ключові слова:** хронічний вірусний гепатит С, вагітні, сунутьтя патологія, клінічний перебіг, ускладнення вагітності.

2. В клиническом течении ХГС у беременных преобладают малосимптомное течение с превалированием астеновегетативного и диспепсического синдромов, что приводит к выявлению инфекционного процесса у большинства женщин уже во время беременности.

3. У беременных с ХГС высокая частота самопроизвольных аборт в анамнезе (>30%), что может свидетельствовать о перенесенном остром вирусном гепатите в виде бессимптомной формы.

4. Наиболее частыми осложнениями беременности являются анемия (>50%) и плацентарная дисфункция (>40%), в то время как на другие осложнения влияние ХГС не выявлено.

5. Сочетание таких состояний, как хроническая патология ПТ, анемия, признаки астеновегетативного и диспепсического синдромов, самопроизвольные аборты в анамнезе следует рассматривать как показания для обследования женщин на маркеры к гепатиту С.

### Chronic viral hepatitis C: influence on pregnancy V.O. Boyko, S.A. Simacheva

Carried out clinical and laboratory examination of 48 pregnant women with chronic hepatitis C. Our research has shown a high frequency of chronic pathology of the gastrointestinal tract in pregnant with chronic hepatitis C. It was determined leading clinical syndromes in the latent phase and phase reactivation of infection. It was revealed negative influence of chronic hepatitis C on pregnancy due to the risk of placental dysfunction and anemia. It was substantiated the necessity of a planned, regulated examination of pregnant women on markers of viral hepatitis C with a combination of the following conditions: chronic diseases of the gastrointestinal tract, anemia, complicated obstetric history (spontaneous abortion), to select the appropriate management for such patients.

**Key words:** chronic hepatitis C, pregnant, comorbidities, clinical course, complications of pregnancy.

### Сведения об авторах

**Бойко Валентина Александровна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 03110, г. Киев, ул. Соломенская, 17; тел.: (094) 927-69-53. E-mail: boykuscmu@gmail.com

**Сімачева Светлана Анатольевна** – ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского, 95006, г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7; тел.: +7(978) 722-69-59. E-mail: simacheva\_svetla@mail.ru

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Активность перинатальной передачи вируса гепатита С. Степень влияния на ее интенсивность отдельных факторов / Шахильдян И.В., Ершова О.Н., Кистенева Л.Б. [с соавт.] // Материалы Конгресса педиатров России с международным участием, Москва. – 2012. – С. 851–853.
- Бушуева Н.В. Маркеры гепатита С в ткани печени, сыворотке и мононуклеарных клетках периферической крови больных гепатитом С и внепеченочные проявления хронической HCV-инфекции / Н.В. Бушуева и др. // РЖГТК. – 2005. – № 2. – С. 73–81.
- Гурская Т.Ю. Беременность и хронический HCV-гепатит: вопросы патогенеза, клиники, диагностики, состояния фето-плацентарной системы. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / Т.Ю. Гурская. – М., 2006. – 48 с.
- Даниленко Е.Д. Клинико-эпидемиологическая характеристика парентеральных вирусных гепатитов и оппортунистических инфекций у женщин с акушерско-гинекологической патологией: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.00.30 «Эпидемиология»; спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / В.Л. Останко. – М., 2008. – 28 с.
- Желнова Т.И. Заболевания печени и беременность / Т.И. Желнова, Е.Ю. Романова, В.А. Фомина // Тезисы 6-го съезда научного общества гастроэнтерологов России. – М., 1–3 февраля 2006. – В. 15. – С. 88–89.
- Игнатова Т.М. Хронический гепатит С и беременность / Т.М. Игнатова // Клиническая гепатология. – 2008. – № 1. – С. 3–9.
- Камінський В.В. Перебіг вагітності з гепатитом С та ризик ускладнень / В.В. Камінський, С.І. Доан, О.П. Музика // Профілактична медицина. – 2009. – № 2. – С. 81–85.
- Климанська Л.А. Проблемні аспекти гепатиту С в Україні / Л.А. Климанська, К.І. Чепілко // Матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України, Львів. – 2009. – С. 10–12.
- Останко В.Л. Состояние желчевыводящей системы при хроническом вирусном гепатите С: клинико-биохимические и морфо-функциональные аспекты: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.04 «Внутренние болезни» / В.Л. Останко. – Томск, 2010. – 21 с.
- Поширення гепатитів В, С та ВІЛ-інфекції серед контингентів високого поведінкового ризику / Т.А. Сергеева, В.Р. Шагінян, О.В. Максименко [зі співавт.] // Матеріали науково-практичної конференції і пленуму Асоціації інфекціоністів України, Львів – 2009. – С. 42–43.
- Федорченко С.В. Хроническая HCV-инфекция. – К.: ВСИ «Медицина», 2010. – 272 с.
- Характеристика и тенденция развития эпидемического процесса гепатита С в Украине / А.Л. Гураль, В.Ф. Мариевский, Т.А. Сергеева [с соавт.] // Профілактична медицина. – 2011. – № 1 (13). – С. 9–17.
- Pathogenesis of hepatitis C during pregnancy and childhood / A. Le Campion, A. Larouche, S. Fauteux-Daniel. [et al.] // Viruses. – 2012. – № 4. – P. 3531–3550.
- Prasad MR. Hepatitis C virus in pregnancy / MR. Prasad, JR. Honegger // Am J Perinatol. – 2013. – № 30. – P. 149–159.
- Pregnancy outcomes associated with viral hepatitis / KL. Reddick, R. Jhaveri, M. Gandhi [et al.] // J Viral Hepat. – 2011. – № 18. – P. 394–398.
- Vertical hepatitis C virus transmission: main questions and answers / G. Tosone, A.E. Maraolo, S. Mascolo [et al.] // World J. of Hepatology. – 2014. – Vol. 27, № 6 (8). – P. 538–548.

Статья поступила в редакцию 14.11.2014

# Протефлазид®: специфическая активность в доклинических исследованиях, эффективность и безопасность применения в клинической практике при заболеваниях, вызванных вирусом папилломы человека (систематический обзор)

В.В. Каминский<sup>1,2</sup>, М.Н. Шалько<sup>1,2</sup>, Л.И. Воробьева<sup>3</sup>, О.В. Ромащенко<sup>4</sup>, А.И. Гриневич<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины

<sup>2</sup>УГИР «Национальная медицинская академия последилового образования имени П.Л. Шупика», г. Киев

<sup>3</sup>Национальный институт рака МЗ Украины, г. Киев

<sup>4</sup>ГУ «Институт урологии НАМН Украины», г. Киев

<sup>5</sup>НПК «Экофарм», г. Киев

Систематический обзор посвящен анализу специфической активности, безопасности и эффективности лекарственного средства Протефлазид® (капли) в условиях доклинического исследования и на этапе клинического наблюдения, при заболеваниях, вызванных вирусом папилломы человека (ВПЧ). Независимые клинические данные (участвовало более 1500 больных) обоснованы и отображены в 20 научных литературных источниках, сопоставимых по направленности результатов проводимого лечения, подтверждают противовирусное действие препарата в отношении ВПЧ.

**Ключевые слова:** Протефлазид®, специфическая активность, ВПЧ, безопасность, эффективность.

В практике акушеров-гинекологов, андрологов, урологов, дермато-венерологов, сексологов заболевания половых органов, вызванные вирусом папилломы человека (ВПЧ), остаются одной из важнейших проблем, так как клинические проявления, диагностика и тактика ведения пациентов с различными формами папилломавирусной инфекции (ПВИ) противоречивы и не стандартизированы, прежде всего, по причине отсутствия лекарственных средств с действующими веществами, которые обладают механизмом прямого противовирусного действия на ВПЧ. Сложившаяся в последние годы тенденция необоснованного, а иногда и агрессивного лечения женщин, инфицированных ВПЧ, нередко приводит к отдаленным осложнениям, рецидивированию заболеваний, особенно в период беременности [13, 20, 27].

В структуре урогенитальной инфекции заметное место занимают вирусные заболевания. ПВИ может быть причиной клинических и субклинических заболеваний половых органов. К клиническим формам относят различные типы генитальных бородавок, которые поражают половой член, наружные женские половые органы, влагалище, шейку матки и задний проход. ПВИ часто (в 60% наблюдений) сочетается с интерэпителиальной неоплазией, а отдельные (канцерогенные) типы ВПЧ, проникая в цервикальную зону, приводят к развитию карциномы шейки матки [4, 20]. Особенно это заметно у беременных, вследствие появления большого количества клеток, которые делятся с нарушением дифференцировки и гиперплазией. Это вызывает активизацию ПВИ и процессов канцерогенеза. Слизистая оболочка канала шейки матки гипертрофируется за счет увеличения в размерах клеток цилиндрического эпителия и усиления в них процессов выделения слизи. А также, в строме шейки матки

наблюдается деструкция коллагеновых волокон, образуются новые кровеносные сосуды, появляются новые клетки, похожие по морфологии на децидуальные [13, 20, 26, 27].

Генитальная ПВИ довольно распространенная во всем мире. Более 70 видов ПВИ являются возбудителями заболеваний человека. В мировом масштабе около 630 млн человек инфицированы ПВИ. При этом чаще всего выявляется 5 высокоонкогенных генотипов ВПЧ: ВПЧ-16 (3,2%), ВПЧ-18 (1,4%), ВПЧ-52 (0,9%), ВПЧ-31 (0,8%) и ВПЧ-58 (0,7%) [11, 14, 21].

У большинства пациентов инфекция развивается в результате заражения во время половых контактов с больными. Инкубационный период варьирует от 3 нед до 9 мес, иногда и больше, а в среднем составляет от 2 до 3 мес. Передача вируса сексуальному партнеру осуществляется в 46–67% случаев. Естественным резервуаром ВПЧ, как полагают, является популяция мужчин с бовеноидным папулезом при клинически выраженной форме заболевания, а также мужчины с субклинической ПВИ и больные раком полового члена. В очагах поражения на коже и головке полового члена, в мочеиспускательном канале, мочевом пузыре, мочеточниках, шейке матки, перианальной области определяют широкий спектр различных типов ВПЧ. С 1996 года ВОЗ приняло решение считать ВПЧ типов 16 и 18 канцерогенными для человека, ВПЧ типов 31 и 33 возможно канцерогенными, а ряд других типов условно канцерогенными [5, 14, 15, 20, 21, 27].

Есть данные, что примерно каждая третья сексуально активная женщина имеет разнообразные формы клинических проявлений ПВИ. 95% случаев ВПЧ локализуется в зоне стыка многослойного плоского и цилиндрического эпителия, где возникают дисплазии эпителия шейки матки.

При проведении многоцентровых исследований, посвященных распространенности ВПЧ у подростков, персистенция вирусов через год оказывалась лишь в 30% случаев, через 2 года – в 9%. При этом клиническая регрессия проходила у 80% пациенток. Регрессия плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени отмечена у 90% подростков, в то время как у взрослых женщин – в 50–80% случаев. Данные цифры подтверждают представление о половом пути передачи вируса. Так, риск возникновения патологии шейки матки у женщин при первом половом контакте в возрасте до 18 лет в пять раз превышал риск у женщин, начавших половую жизнь после 22 лет [6, 11, 15, 20, 27].



К факторам риска возникновения рака шейки матки (РШМ) относят заболевания шейки матки, которые существуют длительное время (доброкачественные и предраковые), и, если их не лечить, приводят к возникновению рака. В канцерогенезе, кроме ВПЧ, участвует целый ряд других коканцерогенных агентов различной природы. К ним относят: раннее начало половой жизни (до 15 лет), частая смена партнеров (более 5), курение (более 10 сигарет в день), отсутствие половой гигиены у обоих партнеров, наличие в анамнезе ановуляторных менструальных циклов до беременности, гиперэстрогению, первичное бесплодие, влияние радиации до и во время беременности, травмы шейки матки в родах и при абортках, инфекции, передающиеся половым путем (ИППП) [13, 15, 20, 27]. По данным литературы, 5-летняя выживаемость больных с РШМ в сочетании с беременностью в начальных стадиях (I–II стадии) – составляет 68,2–77% случаев, в запущенных (III–IV стадии) – 44–55% [20, 26].

В настоящее время доказано, что вирусная инфекция может оставаться латентной на протяжении нескольких лет, при этом ее наличие повышает риск развития РШМ в среднем в 300 раз [5, 14].

Инфицирование мужчин также является важным фактором, как вследствие их заболеваемости, так и как переносчиков этих вирусов. ВПЧ может вызывать у мужчин значительное количество онкозаболеваний, включая рак анального отверстия, полового члена и орофарингеальный рак. Частота рака анального отверстия и оральной формы рака, связанных с ВПЧ, растет в общей популяции, а еще быстрее у иммуноскомпрометированных пациентов, например, ВИЧ-инфицированных. ВПЧ полового члена очень распространен как среди гетеро-, так и среди гомосексуалов, независимо от возрастного диапазона. Другими заболеваниями, связанными с ВПЧ, которые клинически значимы, являются остроконечные кондиломы и рецидивирующий респираторный кондиломатоз [7, 14].

Как минимум 40 штаммов ВПЧ, принадлежащих к роду  $\alpha$ -папилломавирусов, могут инфицировать кожу головки и ствола полового члена. В клетках кондилом, которые начинают перерождаться, чаще всего находят высокоонкогенные штаммы, такие, как ВПЧ-16, и ВПЧ-18 и низкоонкогенные – ВПЧ-6 и ВПЧ-11 [7, 15].

Одним из наиболее важных факторов риска возникновения ПВИ являются иммунные нарушения. ПВИ часто обнаруживают у пациентов с дисфункцией клеточного иммунитета, чаще у ВИЧ-инфицированных и тех, кому проводили иммуносупрессивную терапию. Клинические наблюдения, а также данные экспериментальных исследований свидетельствуют о ведущей роли иммунной системы в контроле над возникновением, течением и исходом ПВИ [5, 7, 20, 26].

ПВИ может протекать в несколько этапов:

1) первичное инфицирование, когда происходит локализация вируса на ограниченной анатомической области;

2) персистенция вирусного генома в эписомальной форме, что сопровождается продукцией вирусных частиц во время дифференцировки клеток эпителия (на этом этапе возможно вторичное инфицирование);

3) онкогенные процессы как результат взаимодействия вирусных онкогенов с регуляторными белками – клетки после интеграции вирусной ДНК в их геном.

Без дифференциации клеток вирус не может реплицироваться. Период между базальноклеточной инфекцией и высвобождением вируса составляет от 3 нед до 3 мес [5, 7, 11, 16, 21].

Широкому распространению репликации и диссеминации вирусов в период первичной инфекции противодействуют различные факторы естественной противовирусной рези-

стентности организма, в том числе: способность клеток многослойного плоского эпителия слизистой оболочки мочеполовых органов к постоянному слущиванию и обновлению, продукция интерферонов (ИФН), способных ограничивать процесс диссеминации вирусов в пределах зоны поражения, а также действие натуральных киллеров (НК-клеток) и макрофагов [4, 14].

Так как вирус является нелихическим, воспалительный ответ на ВПЧ значительно менее выраженный, чем на другие инфекции, например, *S. trachomatis*. На ранних стадиях инфицирования ВПЧ организм остается, образно говоря, иммунологически не знающим о вирусе, так как вирионы высвобождаются только во внешнем эпителиальном слое, далеко от подслизистой, то есть, первичного места иммунной защиты. В то же время, первичная ПВИ запускает врожденный иммунный ответ через активацию Толл-подобных рецепторов (ТПР), которые распознают патоген-ассоциированные мембранные протеины или через активацию натуральных киллеров. Считается, что врожденный иммунный ответ отвечает за быстрое очищение организма от антигенов – в течение нескольких недель [4].

Хроническая ПВИ также вызывает активацию приобретенного иммунного ответа, связанного с презентацией вирусных антигенов антиген-презентирующими клетками (АПК), такими, как клетки Лангерганса и дендритные клетки. Для успешного приобретенного иммунного ответа необходимо от нескольких месяцев до нескольких лет, тем более, онкогенные типы ВПЧ, особенно ВПЧ-16, могут подавлять как врожденные, так и приобретенные иммунные ответы через различные механизмы. Так как ПВИ локализуется преимущественно в эпителии, считается, что иммунные ответы в данном случае являются мукозными. Все эти иммунные параметры нужно учитывать при выборе иммуномодулирующей и противовирусной терапии у пациентов с ВПЧ [4, 15].

Диагностика типичных проявлений ПВИ не составляет труда, однако трудным является определение их на ранних стадиях. Основным методом диагностики атипичных разновидностей ПВИ является цитологическое и гистологическое исследования (с выявлением койлоцитарных клеток в биоптате), а также метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) с определением типа вируса [4].

В литературе более 30 лет идет постоянная дискуссия по поводу наиболее адекватного лечения тяжелых форм дисплазии, внутриэпителиального рака (СIN-III) и начальных форм РШМ у молодых женщин. Обнадешивающие результаты лечения ранних форм опухоли при постепенном уменьшении объема хирургических вмешательств стали поводом для развития нового направления в онкогинекологии – органосохраняющего лечения (Е.Г. Новикова, 1998). Учитывая то, что злокачественная опухоль в прединвазивной и микроинвазивной стадиях имеет локальный характер и удаление первичного очага может привести к излечению, все чаще применяют щадящие хирургические методы лечения [8, 26, 27].

Общепринятым лечением ПВИ при наличии клинических проявлений является хирургический метод, в том числе с использованием электрокоагуляции, криодеструкции и др. В терапевтических целях при ВПЧ используют также препараты, вызывающие химически индуцированный некроз экзофитных проявлений ПВИ (Солкодерм, Ферезол, Колломак и др.). Для предупреждения рецидива заболевания в настоящее время применяют рекомбинантные формы ИФН, индукторы эндогенного ИФН, мази с противовирусными препаратами. Вместе с тем, устойчивого клинического эффекта добиться удается не у всех больных [4, 15, 27].

Для подавления репликации ВПЧ необходимо использовать противовирусные препараты. Представителем группы прямых противовирусных препаратов является препарат

Протефлазид® (капли) (НПК «Экофарм», Киев, Украина), проявляющий выраженную противовирусную активность в отношении ДНК-вирусов, к которым относятся вирусы рода Papillomavirus (семейство Papovaviridae).

Протефлазид® (капли) – жидкий спиртовой экстракт, полученный из диких злаковых растений Щучка дернистая (*Herba Deschampsia caespitosa* L.) и Вейник наземный (*Herba Calamagrostis epigeios* L.). Действующее вещество препарата – флавоноиды. Флавоноиды – группа природных биологически активных соединений – производных бензопирона, в основе которых лежит фенилпропановый скелет, состоящий из С6-С3-С6-углеродных единиц с атомом кислорода в гетероциклическом кольце. В зависимости от степени окисления и гидроксилрования пропанового скелета и расположения фенильного радикала флавоноиды разделяются на несколько групп: флавоны, изофлавоны, флавонолы, флавононы и флавононолы. Флавоноиды относятся к природным фенольным соединениям. Специфические свойства препарата определяются тем, что в фармакологическом плане в условиях организма действует не один флавоноид, а наблюдается эффект системы биохимических превращений с присутствием высокоактивных промежуточных радикалов [3, 4, 15, 20, 22].

**Цель исследования:** проанализировать специфическую активность препарата Протефлазид® (капли) на этапе доклинического изучения; оценить эффективность и безопасность применения в клинической практике при заболеваниях половых органов, вызванных ВПЧ.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В работе использованы научные публикации, отчеты по доклиническим и клиническим исследованиям, систематический анализ.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследования, подверженные систематическому анализу, проведены на этапах доклинического и клинического изучения препарата Протефлазид® (капли) на базах НИИ НАНУ, НАМНУ и МЗ Украины (ГУ «Институт урологии НАМН Украины», Харьковский областной нефро-урологический центр имени В.И. Шаповала, Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, Черновицкий, Винницкий, Днепропетровский, Запорожский, Ивано-Франковский, Киевский, Луганский, Тернопольский, Харьковский медицинские университеты и др.) а также Научно-исследовательского института акушерства и гинекологии МЗ Республики Узбекистан, Минздрав Казахстана, Минздрав России.

*Изучение специфической активности препарата Протефлазид® (капли) на доклиническом этапе исследований.* Специфическая активность действующего вещества препарата Протефлазид® при инфекции, вызванной ВПЧ, на доклиническом этапе исследований установлена с помощью модели культивирования ВПЧ (С.В. Рыбалко, 2010). Продуцирующую ВПЧ культуру клеток получали методом трансфекции ДНК, выделенной из инфицированных клеток больных людей, суспензионных культур клеток МТ-4 (суспензионная культура лимфобластоидных клеток человека) и перевиваемых клеток ВНК (клетки почки хомяка). Тестирование ВПЧ осуществляли методом ПЦР по цитопатическому действию вируса и цитологической характеристике – митотическому индексу и аномальным митозам. Изоляты ВПЧ тестировали праймерами к ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 52, 58, 59-го и 67-го генотипов. Установлено, что Протефлазид® при культивировании перевиваемой культуры клеток ВПЧ оказывает цитопатическое действие, характерной чертой которого было

образование фокусов трансформации. В эксперименте *in vitro* установлена способность препарата Протефлазид® угнетать репродукцию ВПЧ в культуре клеток на  $2 \lg ID_{50}$  [1].

Цитологическими исследованиями подтверждено, что при действии препарата Протефлазид® уровень аномальных митозов, инфицированных ВПЧ клеток был такой же, как и у неинфицированных клеток. Протефлазид® существенно уменьшает митотическую активность и уровень аномальных форм митозов, клеток, инфицированных ВПЧ. Указанные результаты свидетельствуют о достаточно высоком угнетении пролиферативного и деструктивного действия ВПЧ на клетки, чтобы предполагать клиническую эффективность специфического влияния препарата Протефлазид® на онкогенные ВПЧ (С.Л. Рыбалко и соавт., 2011). Протефлазид® ингибирует также синтез вирус-специфических ферментов: тимидинкиназу, ДНК- и РНК-полимеразы и обратную транскриптазу в вирусинфицированных клетках, что имеет особое значение при вирусной микс-инфекции [2].

В ингибции трансформации клеток участвуют три механизма: ингибция клеточной пролиферации, индукция дифференциации клеток, индукция апоптоза клеток. Протефлазид® стимулирует апоптоз, следовательно, может ингибировать репродукцию ВПЧ и пролиферацию клеток. Протефлазид® в инфицированных клетках способен поражать ДНК и РНК полимеразы вирусов. Этот механизм выявлен при тестировании препарата Протефлазид® в модельных системах: транскрипционной (ДНК-зависимая РНК-полимераза бактериофага T7) и репликативной (Тақ ДНК-полимераза) [1].

Анализируя указанные выше доклинические исследования, можно утверждать наличие у препарата Протефлазид® специфической противовирусной активности в отношении ДНК-содержащих ВПЧ.

Протефлазид® индуцирует синтез эндогенных  $\alpha$ - и  $\gamma$ -ИФН, что является одним из механизмов противовирусного действия и подтверждается выявленными уровнями экспрессии генов ИФН- $\alpha$ , ПКР, РНК-азы L. Препарат индуцирует синтез ИФН до физиологического уровня, что повышает неспецифическую резистентность организма к вирусной и бактериальной инфекциям. Кроме этого, препарат стимулирует тканевые макрофаги (повышая захватывающую, поглощающую и переваривающую способность макрофагов), что является важным звеном в неспецифической защите организма от инфекционных агентов, препарат может влиять как на ранний, так и на поздний иммунный ответ при ПВИ путем восстановления уровней показателей местного иммунитета [1].

*Изучение эффективности и безопасности применения препарата Протефлазид® (капли) в клинических условиях при заболеваниях, обусловленных ПВИ.*

В клинической практике препарат Протефлазид® (капли) используется с 2001 года. Систематический обзор проведен на базе имеющихся постмаркетинговых сравнительных клинических исследований и наблюдений в ходе лечения различных заболеваний половой сферы, обусловленной ВПЧ включительно до 2015 года.

Значительная часть литературных публикаций посвящена опыту клинического применения препарата Протефлазид® (капли) при оппортунистических инфекциях, развитие которых происходит в условиях иммунодефицита. Среди них видное место принадлежит герпетической, цитомегаловирусной инфекции и хламидиозу, которыми сегодня инфицировано, по данным отечественных и зарубежных литературных источников, более 90% женского населения, как в нашей стране, так и за рубежом. Однако в последние годы проводят все больше исследований направленных на предупреждение развития онкопатологии, в связи с ее омоложением, для обеспечения органосохранения у репродуктивной части человечества. То есть, адекватно подобранное этиотроп-

Схема применения препарата Протефлазид® (капли)

Этапы лечения	Доза (капли) и кратность приема в сутки
1-я неделя	7 капель 2 раза в сутки
2-я, 3-я недели	15 капель 2 раза в сутки
4-я неделя	12 капель 2 раза в сутки

ное лечение противовирусным препаратом является достаточно эффективным и может снизить пролиферативную активность опухолей, что позволяет применять органосохраняющее лечение [8].

При лечении ПВИ препарат Протефлазид® (капли) принимают перорально на протяжении 3 мес в соответствии со схемой, приведенной в табл. 1.

Протефлазид® (капли) можно использовать также по 12–15 капель 2 раза в сутки, начиная с первого дня применения. Одновременно проводят местную терапию препаратом Протефлазид® (капли): применяют вагинальные тампоны с раствором препарата. Для приготовления раствора необходимо 3,0 мл (72–75 капель) препарата развести в 20 мл физиологического раствора хлорида натрия. Время экспозиции тампонов – 30–40 мин. Местную терапию применяют дважды в день в течение 2 нед [6, 10, 23].

Учитывая, что одним из основных этиологических факторов в развитии рака половых органов является ВПЧ, особое значение имеет наличие противовирусных препаратов, обладающих специфическим антивирусным механизмом в отношении ВПЧ. Так, по данным исследования В.Г. Радионова и соавторов в 2002 году, наблюдения за больными с различными проявлениями ВПЧ на фоне назначения препарата Протефлазид® (капли), с активным обследованием пациентов в течение 6 мес установлено, что рецидив кондиломатозных проявлений в ближайшие 3 мес после терапии возник у 4 из 15 больных контрольной группы (26,7%) и у 3 из 24 больных основной группы (8,3%). Положительное влияние препарата на естественную резистентность организма было подтверждено проведенным анализом лейкограммы [4].

Так, 599 больным, которые были разделены на три группы по принципу преобладания этиологического фактора возникновения патологии шейки матки, Г.А. Вакуленко, Е.В. Коханевич и А.В. Базарная в 2003 году [8] назначали курс лечения препаратом Протефлазид® (капли) как местно (в форме вагинальных тампонов в разведении 1:4 с физиологическим раствором), так и per os по схеме: 1-я неделя – по 5 капель 3 раза в сутки, 2–3-я недели по 10 капель 3 раза в сутки, 4-я неделя – по 8 капель 3 раза в сутки в течение 1,5–2 мес.

В результате этиотропного лечения у больных отмечено уменьшение субъективных и объективных изменений. В кольпоцервикоскопической картине у 96% больных уменьшилась площадь очага воспаления, уменьшились или исчезли признаки воспалительного процесса. У 3 больных, у которых имело место распространение процесса на своды влагалища, после местного применения препарата Протефлазид® (капли) процесс остался только в I и II зонах эктоцервикса. В одном случае кольпоскопические признаки характеризовались полями дисплазии без полиморфизма; при цитологическом исследовании материала с поверхности шейки матки и канала шейки матки обнаружены признаки дисплазии умеренной степени [8].

При повторном бактериоскопическом контроле выявлено отсутствие патогенной микрофлоры в 93,7% больных. Частота выявления ДНК ВПЧ с помощью ПЦР уменьшилась с 69,2% (до лечения) до 5,4% (после лечения). Иммунологический дисбаланс уменьшился у 74% пациентов этой группы, но нормализации всех исследованных иммунологических показателей достичь не удалось [8].

По результатам исследования В.В. Макагонова, Н.Г. Корниенко, Н.А. Удовика (2003) с участием 48 женщин с доброкачественной патологией шейки матки в возрасте от 20 до 45 лет, которые находились на стационарном лечении в гинекологическом отделении 2-го роддома г. Луганска, свидетельствуют, что у 21 женщины (43,8% от общего числа обследованных) по данным ПЦР был установлен диагноз ПВИ и/или герпетической инфекции (ГПИ). Из числа 48 обследованных, 41 женщине (85,4%) в качестве лечения была выполнена СО<sub>2</sub>-лазерная обработка шейки матки. На этапе предоперационной подготовки проводили противовирусную и иммуномодулирующую терапию. Лазерную вапоризацию выполняли на 6–7-й день менструального цикла [9].

Наилучшие результаты получены у пациенток основной группы с ВПЧ и/или ГПИ, в состав терапии которых входил препарат Протефлазид® (капли): уже на 21-й день лечения в 88,88% случаев зарегистрировано исчезновение репликации указанных вирусов в клетках многослойного эпителия. В группе сопоставления на 21-й день лечения эффект зарегистрирован только в 58,34% пациенток. СО<sub>2</sub>-лазеровапоризация патологических участков во всех случаях привела к полной эпителизации шейки матки, что подтверждено результатами кольпоскопии. Репаративные процессы во всех случаях заканчивались на 5-й неделе после хирургического вмешательства. При контрольном осмотре пациенток основной группы, рецидивов болезни не отмечалось [9].

Анализируя опыт Л.М. Маланчук, Т.В. Зайкова, В.М. Флехнера и Н.И. Багний, полученный в 2003 году в результате обследования и лечения 22 женщин с диагностически подтвержденной дисплазией шейки матки легкой степени, приходим к выводу, что применение противовирусных препаратов, индукторов α- и γ-ИФН, в частности современного препарата Протефлазид® (капли), является эффективным в комплексной терапии дисплазии шейки матки. Одновременный пероральный и внутривагинальный прием препарата повышает эффективность терапии на 30%, чем только при пероральном приеме, что дает возможность обеспечить эффективную вторичную профилактику РШМ [12].

Исследование 27 женщин с ПВИ на фоне атрофического кольпита с постовариоэктомическим синдромом, проведенное в 2003 году С.А. Галныкиной, выполненное на базе лечебно-диагностического центра (г. Тернополь), было направлено на изучение влияния препарата Колломак при местном применении, в сочетании с препаратом Протефлазид® (капли) путем перорального и местного применения в комплексе с гормонзаместительной терапией на клиническое течение ПВИ у женщин с постовариоэктомическим синдромом, состояние липидной пероксидации и системы клеточного и гуморального иммунитета, учитывая значительную роль этих нарушений в ходе патологического процесса [18]. Установлено, что до лечения в организме обследуемой группы женщин возникали постоянные изменения иммунорегуляторных взаимосвязей системы клеточного и гуморального иммунитета, которые нельзя назвать адекватными. Так, наблюдалась недостаточность клеточного иммунитета, о чем свидетельствовало снижение количества Т-лимфоцитов за счет Т-хелперов. Количество Т-супрессоров/киллеров была достоверно выше контрольных показателей, соответственно уменьшалась иммунорегуляторный индекс. Назначенная те-

рапия препаратом Протефлазид® (капли) ликвидировала выявленную иммуносупрессию. То есть, на 30-е сутки от начала лечения, частично ликвидирован дефицит общей популяции Т-лимфоцитов (CD3); появилась четкая тенденция к уменьшению Т-к/с CD8, число которых достигло нормализации на 10-е сутки; физиологическая стабилизация количества Т-лимфоцитов (CD3) и нормализация регуляторного индекса, сопровождались восстановлением адекватной реакции показателей гуморального иммунитета – В-лимфоцитов (CD19) [18].

Следовательно, у женщин с ПВИ на фоне атрофического кольпита в результате постовариоэктомического синдрома, получавших препараты Протефлазид® (капли) и Колломак (препарат для цитодеструктивного воздействия на остроконечные кондиломы вульвы и влагалища), уменьшилась избыточная антигенная напряженность и иммунодефицитное состояние, улучшились процессы антиоксидантной системы, уменьшились показатели липидной перекисидации, что способствовало нормализации патогенетических механизмов, нарушенных ПВИ, что свидетельствует о высокой клинической эффективности назначенной терапии [18].

В исследованиях И.Т. Кишакевич (2003) было обследовано 60 женщин с фоновыми заболеваниями шейки матки (из которых 28 женщин имели вирусную инфекцию (HSV – 1,2-го типов, и ВПЧ 6–11-го типов, 16–35-го типов, 18–59-го типов), 16 женщин имели микст-инфекцию (сочетание вирусной инфекции с хламидиозом, уреаплазмозом или микоплазмозом), в соответствии с обнаруженными генитальными инфекциями, женщины были разделены на 2 группы: 1-я группа – женщины с вирусной инфекцией, 2-я группа – женщины с вирусной инфекцией в сочетании с другими генитальными инфекциями. 1-я группа женщин получала в комплексной терапии противовирусный препарат – Протефлазид® (капли), 2-я группа женщин – акридоуксусную кислоту [19].

Анализируя данные, полученные в процессе применения назначенных препаратов, выявлено увеличение уровня лизоцима, как в сыворотке крови, так и в цервикальном содержимом, по сравнению с показателями уровня лизоцима до лечения, которые практически приблизились к нормальному уровню. Следует заметить, что активность лизоцима в цервикальном содержимом при применении препарата Протефлазид® (капли) у женщин 1-й группы была несколько выше  $12,85 \pm 0,24$  мкг/мл, чем при использовании акридоуксусной кислоты у женщин 2-й группы  $12,54 \pm 0,18$  мкг/мл, а анализ содержания лизоцима сыворотки крови демонстрирует большую эффективность препарата Протефлазид® (капли), который применяли у женщин 1-й группы  $8,87 \pm 0,35$  мкг/мл, по сравнению с акридоуксусной кислотой, которую применяли у женщин 2-й группы  $8,64 \pm 0,12$  мкг/мл [19].

Уровни лизоцима сыворотки крови и цервикального содержимого способны служить одним из критериев для установления диагноза фоновых заболеваний шейки матки, ассоциированных с вирусными инфекциями, которые при иммуномодулирующем лечении испытывают полное восстановление своей активности [19].

По данным И.Т. Кишакевич (2004) в результате обследования 120 женщин, наличие ВПЧ выявлено у 45 женщин (37,5%). В подавляющем большинстве случаев ВПЧ диагностировали в составе бактериально-вирусных ассоциаций, что значительно влияло на состояние микробиоценоза влагалища и способствовало прогрессированию фоновой патологии шейки матки, проявляясь патологическими изменениями эпителия шейки матки кольпоскопическими и цитологическими признаками вирусной инфекции в 30,7% исследуемых. Установлено, что терапевтическое действие препарата Протефлазид® (капли) при псевдоэрозиях шейки матки на фоне ПВИ и ГПИ, обусловлено клиническими и лаборатор-

ными эффектами и обеспечивает: ускорение эпителизации слизистой оболочки шейки матки с нормоплазией плоского многослойного эпителия; восстановление микробиоценоза влагалища, вследствие образования гуморальных антител против патогенных микроорганизмов; сбалансировать показатели местного иммунитета, за счет индукции ИФН; нивелирует вирусы, что подтверждается ПЦР-исследованиями; уменьшает площадь патологического очага и купирует воспалительный процесс; улучшает репродуктивную функцию; уменьшает частоту рецидивов [11, 24].

Медикаментозное лечение отечественным фармацевтическим препаратом Протефлазид® (капли) способствовало нормализации кольпоскопической картины у 62,4% больных. Следует отметить, что самая высокая эффективность была у больных с небольшой площадью поражения шейки матки, умеренно выраженным рельефом и у пациенток, у которых не было экстрагенитальных заболеваний [11].

Через 8–10 нед после завершения курса противовирусного лечения проведена повторная диагностика ПВИ методом ПЦР, у 85,8% больных данные обследований были отрицательными [11].

Итак, одновременное применение препарата Протефлазид® (капли) внутрь и местно способствует уменьшению площади поражения и степени тяжести процесса, что позволяет у 62,4% больных лечить эту патологию консервативно [11].

Анализируя опыт комплексного обследования 11 женщин в возрасте 22–39 лет с диагностированным РШМ (8 – *in situ*, 3 – стадии IA1), которым были проведены органосохраняющие операции (диатермокоагуляция и ампутиация шейки матки с последующей лазерной деструкцией) в кабинете патологии шейки матки Черкасского областного онкологического диспансера А.В. Палийчуком в 2004 году, после комплексного лечения противовирусными, антибактериальными и иммунокорректирующими препаратами с использованием препарата Протефлазид® (капли), доказано, что использование комплексной противовирусной и иммунной терапии, у больных с начальными формами РШМ с наличием инфицирования вирусом простого герпеса (ВПГ) и ВПЧ, дает возможность провести органосохраняющее хирургическое вмешательство. Лечение дисрегуляторных нарушений функции иммунной системы и вторичной дисфункции клеточного звена иммунитета, возникающих в послеоперационный период, возможно, лечить иммунокорректирующими и иммуномодулирующими лекарственными средствами, в том числе с включением в схемы лечения отечественного препарата Протефлазид® (капли) [6].

Исследование А.А. Мамон (2004), проведенное у больных с ПВИ кожи, давность заболевания которых превышала один год, с одной или многими полиочаговыми клиническими формами, доказывает, что методика индивидуализированного комплексного лечения с применением препарата Протефлазид® (капли) по сравнению с общепринятой терапией, повышает качество лечения, позволяет предотвратить и уменьшить количество осложнений, получить результаты у больных, которые были резистентны к терапии, а также значительно уменьшает количество рецидивов [25].

Д.Д. Курбанов и соавторы в 2004 году доказали, что адекватно подобранное этиотропное лечение препаратом Протефлазид® (капли) в комплексе с противомикробной, противовоспалительной терапией и веществами, которые нормализуют биоценоз влагалища, является весьма эффективным и может уменьшать пролиферативную активность опухолей, что позволяет применять органосохраняющее лечение. А также доказали не только положительное влияние препарата на инфекционный компонент у беременных, но и его комплексный эффект на течение самой беременности. То есть, применение Протефлазида® (капли) позволяет снизить час-



тоту угрозы прерывания беременности с 73,3% до 36,7%, фетоплацентарной недостаточности с 46,7% до 23,3%, преэклампсии различной степени тяжести с 23,3% до 10,0%, преждевременных родов с 16,7% до 6,7%, преждевременного разрыва околоплодных оболочек с 46,7% до 20,0% и аномалий родовой деятельности с 26,7% до 10,0%. Кроме того, к позитивным аспектам на фоне приема данного препарата также относится уменьшение асфиксии новорожденных различной степени тяжести – с 43,3% до 23,3%, проявлений интраамниального инфицирования – с 23,3% до 10,0% [26].

Опираясь на работу харьковских ученых О.В. Грищенко, В.В. Бобрицкого, С.А. Пак (2005), можно утверждать, что Протефлазид® (капли) является препаратом выбора для проведения этиопатогенетической терапии у беременных, в виду отсутствия тератогенных эффектов препарата, и его способности тормозить репликацию вирусной ДНК. Вследствие применения препарата Протефлазид® (капли) у пациентов основной группы был получен регресс генитальных кондилом через 5–7 дней после начала лечения, полное исчезновение кондилом наблюдалось у 76,2% пациенток, у остальных 23,8% женщин регрессия кондилом выражалась в уменьшении размеров образований на коже и слизистых оболочках. Рецидивов процесса или прогрессирования его не наблюдалось у пациенток основной группы, эффективность препарата Протефлазид® (капли) составила 100%. У пациентов контрольной группы, которые получали местное лечение препаратом Колломак без проведения системной иммуномодулирующей терапии, у 41,7% больных отмечались рецидивы наружных проявлений заболевания в виде повторного образования кондилом или появления новых высыпаний в виде мелких бородавок [10].

Данная терапия была использована у 21 пациентки в сроке гестации от 30 до 41 нед, которые получали системное противовирусное лечение препаратом Протефлазид® (капли) по рекомендованной производителем схеме: 5 капель 3 раза в день в течение двух дней, 8 капель 3 раза в день в течение двух дней, затем по 10 капель 3 раза в день в течение 2–3 мес во время беременности повторными циклами и после родов (минимальный курс – 1,5 мес). Продолжительность приема препарата до 3 мес обусловлена предотвращением рецидивирования заболевания и достижением устойчивого клинического эффекта. Кондиломы обрабатывали препаратом Колломак, а затем наносили раствор Протефлазида® (капли) в виде аппликаций (примочек) [10].

Клиническое исследование В.В. Бодян (2005), в котором участвовали 45 женщин с кондиломами шейки матки, влагалища и наружных половых органов, инфицированных ВПЧ, получавших Протефлазид® (капли) внутрь и местно, подтверждает, что данная терапия обеспечивает значительное уменьшение площади поражения на наружных половых органах, влагалище и шейке матки [22].

Анализ клинического исследования, проведенного В.М. Лесовым и А.В. Яковлевой (2006), в Харьковском областном нефроурологическом центре, у 34 пациентов (8 женщин и 26 мужчин) с ПВИ высокоонкогенных штаммов, 20 из которых получали Протефлазид® (капли) в сочетании со специфической терапией, позволяет утверждать, что такая терапия существенно влияет на элиминацию возбудителей из организма, а положительный эффект носит более стойкий характер [5].

Опираясь на полученные результаты ПЦР-анализов, можно утверждать, что у больных, получавших Протефлазид® (капли), значительно снижается риск передачи инфекционного агента половому партнеру, а также риск возникновения вирусиндуцированных неопластических процессов (на 47–50%) [5].

По данным проведенного клинического исследования сотрудниками Запорожской МАПО (Н.Н. Волошиной и со-

авт., 2007) на базе Запорожского областного клинического онкодиспансера у 136 беременных женщин с патологией шейки матки, ассоциированной с ПВИ, которые во II триместре получали лечение препаратом Протефлазид® (капли) путем орального и местного применения, не отмечалось прогрессии предраковых заболеваний в инвазивный рак, что дало основание для проведения отложенного лечения после завершения беременности [13].

При выявлении клинических, субклинических форм ПВИ и CIN I и II прерывание беременности не показано, но необходимо проводить динамическое наблюдение и противовирусное лечение [13].

Проведенное в 2007 году Т.В. Герасимовой, А.Н. Гопчук исследование с участием 50 женщин с нарушением менструального цикла (НМЦ) и ВПЧ при назначении Протефлазида® (капли) внутрь и местно на фоне симптоматической терапии, показало, что клиническая эффективность предложенной методики составляла 82,8% (нормализация менструального цикла). Отсутствие возбудителя при проведении ПЦР отмечено у 32 (64,0%) женщин. Лимфоцитарное звено системного иммунитета является информативным относительно прогноза возможных системных нарушений. Полученные результаты изучения влияния предложенной методики на показатели гуморального иммунитета (динамика изменений содержания основных классов иммуноглобулинов (А, М, G) в сыворотке крови, а также нормализация уровня ИФН- $\alpha$  и ИФН- $\gamma$ ) свидетельствуют об улучшении процессов иммуногенеза. Полученные результаты изменений иммунитета подтверждают клиническую эффективность предложенной методики и объясняют основные моменты изменений состояния микробиоценоза половых путей и иммунного статуса у пациенток с НМЦ на фоне вирусной инфекции. Предложенный комплекс лечебно-профилактических мероприятий у женщин репродуктивного возраста на фоне вирусной инфекции, позволяет снизить частоту НМЦ в 5,3 раза, в том числе гипоменструального синдрома – в 2,2 раза, гипоэстрогении – в 3,5 раза, а также восстанавливался гормональный баланс, иммунологический статус и микробиоценоз половых путей. Использование противовирусного и иммунокорректирующего препарата Протефлазид® (капли) в комплексном лечении с симптоматической терапией позволило снизить количество рецидивов заболевания, в случае ВПЧ – в 1,5–2 раза, в случае герпетической инфекции – в 2–3 раза [17].

Н.Н. Волошина в 2007 году опубликовала данные о том, что Протефлазид® (капли) при инфицировании ПВЧ следует применять в течение 6 мес на фоне цитоморфологического и ПЦР-исследований, а также тот факт, что препарат не вызывает осложнений, хорошо переносится, обладает выраженным антиоксидантным действием [27].

Анализируя исследование, проведенное в 2010 году И.И. Горпинченко и О.В. Ромащенко на базе отдела сексопатологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины», при обследовании 32 женщин с хроническими воспалительными заболеваниями органов малого таза с ПВИ (латентной формой) и давностью заболевания от 2 до 5 лет, с последующим назначением системного и местного лечения лекарственным препаратом Протефлазид® (капли) отмечалось улучшение общего самочувствия и уменьшение выделений (по интенсивности) и гиперемии половых путей у 59,4% пациенток уже через неделю назначенной терапии и в дальнейшем сочеталось с нормализацией титров ИФН, продукцией фактора некроза опухолей (ФНО), функциональной активностью фагоцитарных клеток, показателей клеточного и гуморального иммунитета после окончания лечения. Эффективность такого лечения по данным генетического исследования с использованием ПЦР составила 81,3%. До-

стигнут стойкий терапевтический эффект кольпоскопической картины у 24,9% женщин в виде полной эпителизации шейки матки и мозаичной эпителизации эрозированной поверхности у 32,2% пациенток [15].

Е.И. Лилианцы, Н.Р. Сафронникова, Л.А. Редько, В.М. Мерабишвили в 2010 году на базе городского клинического онкологического диспансера Санкт-Петербурга провели исследование с участием 625 пациентов с вирус-ассоцированными видами патологии. Всех пациентов разделили на две группы: пациентам первой группы проводили лечение препаратом Панавир – внутривенно и местно, второй – Протефлазид® (капли) per os и местно. В результате исследования был получен отрицательный результат ПЦР у 70% больных, получавших препарат Панавир и у 89% больных, которые принимали Протефлазид® (капли) [16].

В 2011 году для оценки воздействия препарата Протефлазид® (капли) на ВПЧ у мужчин в отделении сексопатологии и андрологии ГУ «Институт урологии НАМН Украины» было проведено исследование, в котором принимали участие 187 мужчин, инфицированных ВПЧ. М.Г. Романюк, А.М. Корниенко и П.В. Аксенов доказали, что курсовой прием препарата приводит к уменьшению частоты носительства высокоонкогенных штаммов ВПЧ, а также улучшает результаты хирургического лечения кондилом полового члена у мужчин, уменьшая частоту рецидивов в 1,5 раза, а также степень дисплазии тканей в рецидивных кондиломах. Перспективным является комбинация перорального курсового приема Протефлазид® (капли) и местных аппликаций его раствора, которая может приводить к регрессии кондилом без оперативного вмешательства, а также снижает частоту рецидивирования по сравнению только с пероральным приемом [7].

На базе женской консультации Винницкого роддома № 1 в 2012 году сотрудниками Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова – Н.А. Годлевской и А.В. Старовер были обследованы 32 женщины с патологией шейки матки, ассоциированной с ПВЧ и пролечены препаратом Протефлазид® (капли) в качестве монотерапии с системным и местным его назначением. Вследствие такого лечения установлено уменьшение вирусной нагрузки по результатам ПЦР на  $3,6 \lg \text{ПВЛ}/10^5$  клеток, нормализация состояния шейки матки в 68,8% женщин, а в 31,2% значительное улучшение, т.е. терапевтическая эффективность составила 100%, что позволило исследователям избежать или уменьшить площадь деструкции пораженного участка шейки матки, что особенно важно для женщин, планирующих рожать [14].

В 2010–2013 гг. на базе Одесской областной клинической больницы В.Н. Запорожан, В.Г. Маричередой, Л.И. Димчевой было проведено исследование с целью оценки клинической эффективности производных флавоноидных гликозидов при лечении доброкачественных и предраковых заболеваний шейки матки. В исследовании принимали участие 80 женщин репродуктивного возраста с верифицированной эпителиальной дисплазией шейки матки легкой и средней степени (основная группа) и 30 практически здоровых женщин, обследованных в порядке диспансеризации. Основная группа была рандомизированно разделена на две клинические подгруппы в зависимости от методов лечения. В I подгруппе (n=40) применяли стандартную медикаментозную терапию, а во II подгруппе (n=40) использовали прямой противовирусный препарат с иммуномодулирующим действием Протефлазид® (капли) перорально (4–8 нед) и местно (вагинальные тампоны) по 14 дней 2 раза с перерывом 10 дней [28].

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что стандартная медикаментозная терапия уступала по виростатическим и противорецидивным эффектам лечению с применением Протефлазида® (капли). У пролеченных по

обычной схеме пациентов вирусная нагрузка практически не изменялась, тогда как во II группе было достигнуто существенное снижение количества ВПЧ на  $3,0 \lg \text{D50}$ . В то же время под действием препарата Протефлазид® (капли) увеличивается количество антигенпрезентирующих клеток. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразном использовании препарата Протефлазид® (капли) в составе комплексной терапии у всех пациентов с ПВИ [28].

Р.Б. Абдираимова и соавторы (2013) установили у 12 женщин с клиническими характеристиками ПВИ, что после проведения лечения препаратом Протефлазид® (капли) per os по схеме, на фоне местного применения препарата Солкодерм (до полной мумификации ткани с последующим отторжением струпа и хирургическим удалением расположенных во влагалище кондилом), в 91,7% (11 человек) случаев произошло полное клиническое выздоровление, а через 3 мес после лечения у всех больных отсутствовали рецидивы, результаты ПЦР были отрицательными у 83,3% (10 человек), при отсутствии клинических проявлений. Установлено, что назначение препарата Протефлазид® (капли) способствует ликвидации лейкопении, нейтропении и тромбоцитопении, что подтверждено анализами периферической крови. Нежелательные побочные эффекты и аллергические реакции при приеме препарата Протефлазид® (капли) не отмечались [21].

Анализ результатов клинических исследований свидетельствует, что препарат Протефлазид® (капли) обладает противовирусным и иммунокорректирующим действием, является высокоэффективным средством этиопатогенетической терапии больных с папилломавирусной урогенитальной инфекцией, так как он существенно (до  $3,6 \lg$ ) снижает вирусную нагрузку по результатам ПЦР в организме и успешно предупреждает рецидивы заболевания [21].

Для оценки эффективности и безопасности местного применения препарата Протефлазид® (капли) при лечении больных с дисплазией эпителия шейки матки, обусловленной ПВИ, в 2014–2015 годах было проведено исследование на кафедре акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика на базе Киевского городского центра репродуктивной и перинатальной медицины под руководством чл.-корр. НАМН Украины, д-ра мед. наук, профессора В.В. Каминского. В исследовании принимали участие 76 женщин с верифицированным диагнозом дисплазии эпителия шейки матки, обусловленной ПВИ. Пациентки на основе метода простой рандомизации были распределены в основную (n=38) и контрольную (n=38) группы. Пациенткам контрольной группы назначали препарат Протефлазид® (капли) производства ПАО «Фитофарм» в форме вагинальных тампонов с раствором препарата (по 3,0 мл препарата в 20 мл физиологического раствора натрия хлорида) на 30–40 мин 2 раза в день [29].

По данным результатов исследования после 14-дневного курса применения тампонов с раствором препарата Протефлазид® (капли) и по завершении 8-недельного периода наблюдения отмечалась нормализация цитологической картины или переход цервикальной интраэпителиальной неоплазии класса CIN-II (дисплазия средней степени) к классу CIN-I (дисплазия слабой степени), уменьшалась выраженность признаков дисплазии эпителия шейки матки, происходило значимое, по сравнению с исходными показателями, уменьшение вирусной нагрузки ДНК ВПЧ. Указанное изменение особенно было выражено после 8-недельного периода наблюдения (с 2,37 до 0,71 балла), что свидетельствовало об отсроченном противовирусном эффекте препарата. Применение препарата устраняет дисбиотические состояния микрофлоры влагалища и восстанавливает нормальный биотоп половых путей [29].

## ТОРСН - ИНФЕКЦИИ И ЗППП

Таблица 2

**Результаты клинических исследований эффективности и безопасности препарата Протефлазид® (капли) при ПВИ, проведенных с 2002 по 2015 г.**

№	Авторы, год, источник	Количество пациентов		Результаты использования препарата Протефлазид® (капли) в клинической практике
		Общее	Принимали перорально/местные аппликации	
1	В.Г. Радионов и соавт., 2002 [4]	39	24 / 0	Наблюдение в течение 6 мес показало, что рецидив кондиломатозных проявлений в ближайшие 3 мес после терапии препаратом Протефлазид® возник у 8,3%, принимавших препарат, против 26,7% у больных контрольной группы. Положительное влияние препарата на естественную резистентность организма подтверждено проведенным анализом лейкограммы.
2	Г.А. Вакулenco и соавт., 2003 [8]	599	533 / 533	Протефлазид® в составе этиотропного лечения (в комплексе с противомикробной, противовоспалительной терапией и средствами, нормализующими биоценоз влагалища) является весьма эффективным и уменьшает пролиферативную активность опухолей шейки матки, что позволяет применить органосохраняющее лечение. Частота выявления методом ПЦР ДНК ВПЧ у больных РШМ уменьшилась с 69,2% (до лечения) до 5,4% (после лечения).
3	В.В. Макагонова и соавт., 2003 [9]	48	9/9	У пациенток с ВПЧ и/или ВПГ, в состав терапии которых входил Протефлазид®, уже на 21-й день лечения в 88,88% случаев зарегистрировано исчезновение репликации указанных вирусов в клетках многослойного эпителия. В группе сопоставления – только у 58,34% пациенток. СО <sub>2</sub> -лазеровапоризация патологических участков привела к полной эпителизации шейки матки, что подтверждено результатами кольпоскопии. Репаративные процессы во всех случаях заканчивались на 5-й неделе после хирургического вмешательства. При осмотре рецидивов болезни не отмечено.
4	Л.М. Маланчук и соавт., 2003 [12]	22	22 / 12	В группе, принимавшей Протефлазид® перорально, регресс дисплазии наступил в 60% случаев, в группе, где, помимо перорального приема, применяли еще и вагинальные тампоны с препаратом – в 83,3% случаев соответственно. Следовательно, одновременный пероральный и вагинальный прием препарата повышает эффективность терапии на 30%.
5	И.Т. Кишакевич, 2003 [19]	44	28 / 28	Противовирусная терапия с применением препарата Протефлазид® при лечении фоновых заболеваний шейки матки обеспечивает полное восстановление активности лизоцима (фактора специфического и неспецифического иммунного ответа) как в сыворотке крови, так и в цервикальном содержимом.
6	И.Т. Кишакевич, 2004 [11]	120	45/45	Протефлазид® способствует нормализации клинических, лабораторных показателей и элиминации ВПЧ у 85,8% больных, что подтверждено методом ПЦР.
7	О.В. Палийчук, 2004 [6]	11	11 / 0	У больных с начальными формами РШМ с наличием вирусного инфицирования ВПГ и ВПЧ использование комплексной терапии противовирусными, антибактериальными и иммунокорректирующими препаратами с использованием препарата Протефлазид® позволяет провести органосохраняющее хирургическое вмешательство. Также рекомендуется включение препарата в комплекс по устранению дисрегуляторных нарушений функции иммунной системы и вторичной дисфункции клеточного звена иммунитета, возникающих в послеоперационный период.
8	О.С. Галныкина, 2004 [18]	53	27 / 27	Протефлазид® уменьшает избыточную антигенную напряженность и иммунодефицитное состояние, улучшает процессы антиоксидантной системы, уменьшает показатели липидной перекисидации, что способствует нормализации патогенетических механизмов, нарушенных ПВИ, что является патогенетически значимым в лечении. Препарат позволяет ликвидировать несостоятельность иммунной системы. Отмечено, что на 30-е сутки от начала лечения частично был ликвидирован дефицит общей популяции Т-лимфоцитов (CD3) – 58,3±2,9%, появилась четкая тенденция к уменьшению Т-к/с CD8 – 23,1±1,7%, число которых достигает нормализации на 10-е сутки. Физиологическая стабилизация количества Т-лимфоцитов (CD3) и нормализация регуляторного индекса сопровождалась восстановлением адекватной реакции показателями гуморального иммунитета В-лимфоцитов (CD19) – 9,5±1,0%.
9	О.В. Грищенко, 2005 [10]	33	21 / 21	Регрессия генитальных кондилом в группе принимавших препарат Протефлазид® наблюдалась через 5-7 дней после начала лечения. Полное исчезновение наблюдалось у 16 пациенток из 21, у 5 беременных регрессия кондилом выражалась в уменьшении размеров образований на коже и слизистых оболочках. Рецидивов или прогрессирования процесса не наблюдалось. У пациенток контрольной группы в 5 случаях из наблюдаемых 12 отмечали рецидивы наружных проявлений заболевания в виде повторного образования кондилом или появления новых высыпаний.
10	В.В. Бодян, 2005 [22]	45	45 / 45	Через 8-10 нед после курса лечения у 48% больных ВПЧ в пробах не определялся. Отмечена тенденция к уменьшению площади папилломатозного поражения половых органов.
11	В.Н. Лесовой, Е.В. Яковлева, 2006 [5]	34	20 / 0	Препарат повышает эффективность терапии на 15-17%. Кроме того, положительный эффект носит более стойкий характер. Снижается риск передачи инфекции половому партнеру, а также риск возникновения вирусиндуцированных неопластических процессов на 47-50%.

## ТОРСН-ИНФЕКЦИИ И ЗППП

12	Н.Н. Волошина и соавт., 2007 [13]	136	136 / 136	У беременных с ВПЧ-инфекцией, которые принимали Протефлазид®, не отмечено прогрессии предраковых заболеваний в инвазивный рак, что дает основание для проведения отсроченного лечения, после завершения беременности.
13	Т.В. Герасимова, О.М. Гопчук, 2007 [17]	150	50 / 0	Протефлазид® в комплексном лечении НМЦ вирусной этиологии позволяет снизить количество рецидивов заболевания в случае ВПЧ-инфекции – в 1,5-2 раза. Протефлазид положительно влияет на регенерацию функции репродуктивной системы и иммуногенеза.
14	И.И. Горпинченко, О.В. Ромашенко, 2010 [15]	32	32 / 32	Протефлазид® у 32,2% женщин приводит к мозаичной эпителизации эрозированной поверхности, у 24,9% – к полной эпителизации. Методом ПЦР доказан терапевтический эффект в 81,3% случаев. Улучшение самочувствия на фоне приема препарата сочеталось с восстановлением до нормы титров сывороточного ИФН, функциональной активностью фагоцитарных клеток, показателей клеточного и гуморального иммунитета после окончания лечения.
15	Э.И. Лилянци и соавт., 2010 [16]	625	307 / 48	Протефлазид® имеет высокую эффективность лечения вирус-ассоциированных вульвовагинальных патологий (89% против 70% у принимавших препарат сравнения Панавир).
16	М.Г. Романюк и соавт. 2011 [7]	187	108 / 30	При курсовом приеме Протефлазид® приводит к снижению частоты носительства высокоонкогенных штаммов ВПЧ, а также улучшает результаты хирургического лечения кондилом полового члена у мужчин, уменьшая частоту рецидивов в 1,5 раза (52,8%, по сравнению с 35,5% (p=0,025) в группе, не принимавших препарат), а также уменьшает степень дисплазии тканей в рецидивных кондиломах. Перспективной является комбинация перорального курсового приема препарата и местных аппликаций его раствора, которая может приводить к регрессии кондилом без оперативного вмешательства.
17	Н.А. Годлевская, А.В. Старовер, 2012 [14]	32	32 / 32	Сочетание системного и местного применения препарата Протефлазид® в качестве монотерапии заболеваний шейки матки, ассоциированных с ВПЧ, способствовало уменьшению вирусной нагрузки до клинически малозначимых уровней, нормализации состояния шейки матки в 68,8% случаев, у 31,2% женщин произошел частичный регресс заболевания. Это позволяет избежать деструктивного лечения или уменьшить площадь деструкции патологически измененного участка шейки матки, что особенно важно у нерожавших женщин.
18	В.М. Запорожан и соавт., 2014 [28]	80	40 / 40	Протефлазид® на 3,0 Ig D50 уменьшает вирусную нагрузку при ВПЧ инфекции, способствует росту количества антигенпрезентирующих клеток. Отмечен сильный виростатический и противорецидивный эффекты препарата.
19	Р.Б. Абдираимова и соавт., 2013 [21]	12	12 / 0	Показано, что сразу после окончания лечения в 91,7% (11) случаев произошло полное клиническое выздоровление. Через 3 мес после лечения у всех больных отсутствовали рецидивы, результаты ПЦР были отрицательными у 83,3% (10) при отсутствии клинических проявлений. Протефлазид® способствует ликвидации лейкопении и нейтропении, а также тромбоцитопении, что подтвердилось в картине периферической крови. Нежелательные побочные эффекты и аллергические реакции на прием препарата отсутствовали.
20	В.В. Каминский, 2015, [29]	76	38 / 38	После 14-дневного курса применения тампонов с раствором препарата Протефлазид® и по завершении 8-недельного периода наблюдения, отмечалась нормализация цитологической картины или переход цервикальной интраэпителиальной неоплазии класса CIN-II (дисплазия средней степени) к классу CIN-I (дисплазия слабой степени), уменьшалась выраженность признаков дисплазии эпителия шейки матки, происходило значимое, по сравнению с исходными показателями, уменьшение вирусной нагрузки ДНК ВПЧ. Отмечен отсроченный противовирусный эффект препарата. Препарат устраняет дисбиотические состояния микрофлоры влагалища По данным иммунологического обследования отмечено увеличение уровня показателей местного иммунитета (секреторный IgA – с 1553 до 2234 мкг/л; лизоцим – с 26,73 до 45,33 мкг/л; C <sub>3</sub> компонент комплемента – с 15,41 до 40,29 мкг/г белка)

По данным иммунологического обследования к окончанию курса лечения препаратом Протефлазид® (капли) отмечалось увеличение уровня показателей местного иммунитета (секреторный IgA – с 1553 до 2234 мкг/л; лизоцим – с 26,73 до 45,33 мкг/л; C<sub>3</sub>-компонент комплемента – с 15,41 до 40,29 мкг/г белка) [29].

Основные результаты клинических наблюдений приведены в табл. 2.

### ВЫВОДЫ

Систематический анализ имеющихся литературных источников, посвященных результатам доклинического изучения, свидетельствует о наличии у действующего вещества лекарственного средства Протефлазид® (капли) прямого

противовирусного действия в отношении ДНК-содержащих ВПЧ. Наряду с этим, Протефлазид® (капли) обладает способностью повышать синтез интерферонов, что играет важную роль в непрямом противовирусном эффекте препарата.

Систематический анализ имеющихся литературных источников, посвященных результатам клинического применения лекарственного средства Протефлазид® (капли), подтвердил наличие противовирусной активности препарата в отношении ВПЧ, что подтверждает результаты доклинического этапа исследований и доказывает эффективность препарата при заболеваниях, вызванных ВПЧ у женщин (в том числе и во время беременности) и мужчин репродуктивного возраста. Высокий клинический эффект получен при использовании терапии препаратом Протефлазид® (капли) бо-



лее чем у 1500 пациентов. Безопасность подтверждена отсутствием побочных явлений. Информация основана на результатах 20 независимых клинических наблюдений с совпадением направленности результатов проведенного лечения.

Результаты клинических исследований свидетельствуют, что препарат Протефлазид® (капли) обладает полифармакологическим действием, а именно: противовирусным, иммунокорригирующим, антиоксидантным и апоптоз модулирующим, что способствует достижению стойкого терапевтического эффекта, эрадикации ВПЧ, устранению дисбиотического состояния микрофлоры влагалища, восстановлению нормального биотопа половых путей, уменьшению частоты рецидивов и инфицирования ВПЧ, а также нормализации состояния шейки матки, уменьшению пролиферативной активности новообразований, что позволяет применять органосохраняющее лечение у репродуктивной части населения как залог будущего родительства.

Препарат Протефлазид® (капли) в ходе местной, интравагинальной терапии, нормализует цитологическую картину и способствует переходу цервикальной интраэпителиальной неоплазии класса CIN-II (дисплазия средней степени) к

классу CIN-I (дисплазия слабой степени), уменьшая выраженность признаков дисплазии эпителия шейки матки, способствуя значимому, по сравнению с исходными показателями, уменьшению вирусной нагрузки ДНК ВПЧ.

Препарат Протефлазид® (капли) в ходе терапии заболеваний, ассоциированных с ПВИ, способствует нормализации клинических, лабораторных показателей и элиминации ВПЧ более чем на 3,6 lg у 80% больных, что подтверждено методом ПЦР.

Доказана эффективность препарата Протефлазид® (капли) на этапе прекоцепционной подготовки инфицированных женщин к беременности и снижения частоты перинатальных осложнений гестационного периода. В течение длительного времени применения препарата у беременных не было зарегистрировано побочных реакций.

Учитывая высокую эффективность и безопасность лекарственного препарата Протефлазид® (капли) при лечении ПВИ, его применение обосновано и внедрено в ряде методических рекомендаций и информационных писем в Украине и за рубежом [23–26, 29, 30, 34].

### Протефлазид®: специфічна активність у доклінічних дослідженнях, ефективність і безпечність застосування в клінічній практиці при захворюваннях, спричинених вірусом папіломи людини (систематичний огляд)

**В.В. Камінський, М.Н. Шалько, Л.І. Воробйова, О.В. Ромащенко, О.І. Гриневич**

Систематичний огляд присвячено аналізу специфічної активності, безпечності та ефективності лікарського засобу Протефлазид® (краплі) на етапі доклінічних досліджень та в умовах використання в клінічній практиці при захворюваннях, спричинених вірусом папіломи людини (ВПЛ). Аналіз здійснено на основі незалежних клінічних спостережень (брали участь понад 1500 хворих), результати яких обґрунтовані та відображені в 20 літературних джерелах, співставних за спрямованістю результатів лікування, які підтверджують протівірусну дію препарату у відношенні до ВПЛ.  
**Ключові слова:** Протефлазид®, ВПЛ, специфічна активність, безпечність, ефективність.

### Proteflazid®: efficacy and safety in clinical practice for diseases caused by human papillomavirus (systematic review)

**V.V. Kaminsky, M.N. Shalko, L.I. Vorobyova, O.V. Romaschenko, O.I. Grynevych**

Systematic review is devoted to the analysis of specific activity, safety and efficacy of the medicinal agent Proteflazid® (drops) in conditions of pre-clinical investigation and at the stage of clinical observation, in case of diseases caused by human papilloma virus. Independent clinical data (more than 1500 patients participated) is substantiated and reflected in 20 scientific literary sources that could be compared by goals to results of conducted treatment, and confirm antiviral influence of medicinal agent regarding human papilloma virus.

**Key words:** Proteflazid®, human papilloma virus, specific activity, safety, efficacy.

### Сведения об авторах

**Каминский Вячеслав Владимирович** – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика; Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины, 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда, 16; тел.: (044) 411-92-33

**Шалько Мирослава Назаровна** – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика; Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины, 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда, 16; тел.: (044) 411-92-33

**Воробьева Людмила Ивановна** – Национальный институт рака, 03022, г. Киев, ул. Ломоносова, 33/43

**Ромащенко Оксана Васильевна** – ГУ «Институт урологии НАМН Украины», 04053, г. Киев, ул. Юрия Коцюбинского, 9а; тел.: (044) 486-98-90

**Гриневич Александр Иосифович** – ООО «НПК» Экофарм», 03045, г. Киев, ул. Набережно-Корчеватская, 136-б; тел.: (044) 594-05-95

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Доклиническое изучение препарата Протефлазид® на модели папилломавируса [Отчет] / ГУ «Институт эпидемиологии и инфекционных болезней имени Л.В. Громашевского АМНУ». – К., 2010. – 33 с.
2. Моделирование папилломавирусной инфекции in vitro и изучение влияния Протефлазида на репродукцию вируса папилломы / С.Л. Рыбалко, Ю.И. Порва, Д.Б. Старосила, С.Т. Дядюн, А.В. Руденко // Материалы симпозиума (7–9 июня 2011 г.). – СПб. – 2011. – С. 29–31.
3. Протефлазид: антиретровирусная активность / Т.Ю. Трохимчук, М.П. Завелевич, А.А. Фильченков, С.Л. Рыбалко, А.И. Гриневич, Н.В. Иванская, В.П. Атаманюк // Biological science [Materials of the International Scientific and Practical Conference "Prospects of World Science; Sheffield, Science and Education Ltd.] – 2014. – July 30-August 7. – Volume 7. – P. 30–38.
4. Применение Протефлазида в комплексной терапии папилломавирусной инфекции / В.Г. Радионов, С.В. Шведюк, Ю.В. Семиряд, Д.В. Радионов, И.Е. Шедания, Ю.Л. Коротин // Український журнал дерматології, венерології, косметології. – 2002. – № 4. – С. 86–90.
5. Эффективность препарата Протефлазид в комплексной терапии больных с урогенитальной папилломавирусной инфекцией / В.Н. Лесовой, Е.В. Яковлева // Здоровье мужчины. – 2006. – № 2. – С. 230–232.
6. Клінічний досвід використання препарату Протефлазид у комплексному лікуванні хворих з початковими формами раку шийки матки / О.В. Палійчук // Здоровье женщины. – 2004. – № 2 (18). – С. 49–50.
7. Использование Протефлазида для лечения папилломавирусной инфекции для мужчин / М.Г. Романюк, А.М. Корниенко, П.В. Аксенов // Здо-

- рове мужчини. – 2011. – № 3. – С. 124–126.
8. Пути оптимизации лечения патологии шейки матки / Г.А. Вакуленко, Е.В. Коханевич, А.В. Базарная // Здоровье женщины. – 2003. – № 1 (13). – С. 50–52.
9. Особливості перебігу передракових захворювань шийки матки у жінок та ефективності Протефлазиду в комплексі лікування / В.В. Макагонова, Н.Г. Корнієць, Н.О. Удовіка // Збірник наукових праць «Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології». – Київ – Луганськ – Харків, 2003. – С. 241–251.
10. Комплексная иммуномодулирующая терапия папилломавирусной инфекции у беременных // О.В. Грищенко, В.В. Бобрицкая, С.А. Пак // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2005. – С. 112–115.
11. Кишакевич І.Т. Сучасні аспекти лікування доброякісних процесів шийки матки, асоційованих з папіломавірусною інфекцією / І.Т. Кишакевич // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2004. – № 2. – С. 116–118.
12. Застосування препарату Протефлазид у комплексному ліванні дисплазій шийки матки на фоні папіломавірусної інфекції / Л.М. Маланчук, Т.В. Зайкова, В.М. Флехнер, Н.І. Багній // Науково-практичний журнал «Вісник наукових досліджень». – 2003. – № 4 (33). – С. 77–78.
13. Мониторинг шейки матки у беременных / Н.Н. Волошина, О.Ю. Петрова, Т.П. Кузнецова, Л.И. Елизарова, Е.С. Кошлакова // Здоровье женщины. – 2007. – № 2 (30). – С. 63–67.
14. Ефективність системного та місцевого застосування препарату Протефлазид у ліванні патології шийки матки, спричиненої папіломавірусною інфекцією / Н.А. Годлевська, А.В. Старовіт // Здоровье женщины. – 2012. – № 3 (69). – С. 80–83.
15. Оцінка клінічної ефективності Протефлазиду в терапії хронічних запальних захворювань геніталій, ускладнених папіломавірусною інфекцією [Звіт] / ДУ «Інститут урології НАМН України» відділ сексопатології і андрології. – Київ, 2010. – 29 с.
16. Эффективность натуральных иммуномодуляторов в лечении заболеваний, вызванных онкогенными вирусами: материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием / Э.И. Лилянц, Н.Р. Сафронникова, Л.А. Редько, В.М. Мерабишвили // (2–3 сентября 2010). – СПб. – 2010. – С. 57–60.
17. Застосування Протефлазиду в комплексній терапії порушень менструального циклу, спричинених вірусною інфекцією / Т.В. Герасимова, О.М. Голчук // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 1 (30). – С. 76–79.
18. Галнікіна С.О. Клініко-патогенетичне обґрунтування лікування патології шкіри та слизових оболонок у жінок з постоваріоектомічним синдромом: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.10.10 «Акушерство та гінекологія» / О.С. Галнікіна. – К., 2004. – 39 с.
19. Кишакевич І.Т. Активність лізоциму як критерій ефективності лікування жінок з фонними захворюваннями шийки матки, асоційованими з вірусними інфекціями / І.Т. Кишакевич // Вісник наукових досліджень. – 2003. – № 4 (33). – С. 58–60.
20. Особенности течения папилломавирусной инфекции у беременных (клиническая лекция) / Н.Н. Волошина // Репродуктивное здоровье женщины. – 2006. – № 3 (28). – С. 82–85.
21. Протефлазид в лечении папилломавирусных урогенитальных инфекций / Р.Б. Абдираимова, М.Е. Мамбетова, З.А. Абдурасимова, Х.М. Сатанова, У.Е. Тлеубергенова, А.Ж. Исабекова. // Вестник ЮКГФА «Хабаршысы». – 2013. – № 1 (62). – С. 129–131.
22. Бодян В. В. Нові методи медикаментозного лікування кондилом шийки матки, піхви та зовнішніх статевих органів / В.В. Бодян // Всеукраїнський медичний журнал «Хист» [під ред. чл.-кор. АПН України, д-ра мед. наук, професор В.П. Пішака]. – 2005. – № 7. – С. 15.
23. Протефлазид в терапії урогенітальної патології [рекомендації для лікарів]. – Київ, 2004. – 15 с.
24. Методика застосування препарату «Протефлазид» в терапії фонних захворювань шийки матки при папіломавірусній та герпетичних інфекціях / Кишакевич І. Т., Кучеренко К. В. // Інформаційний лист. – К., 2003. – № 129. – 3 с.
25. Комплексна терапія хворих папіломатозно-вірусною інфекцією шкіри / А.А. Мамон // Інформаційний лист. – Київ, 2004. – № 125. – 3 с.
26. Курбанов Д.Д., Мусабаев Э.И., Арипджанова Д.С. Протефлазид – новое в лечении вирусных инфекций (ВПЧ, ВПГ, ЦМГ) в акушерстве, гинекологии и перинатологии [Методические рекомендации] / Д.Д. Курбанов, Э.И. Мусабаев, Д.С. Арипджанова. – Ташкент, 2004. – 14 с.
27. Волошина Н.Н. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии (диагностика, лечение, профилактика) [Методические рекомендации] / Н.Н. Волошина. – Запорожье, 2007. – 36 с.
28. Застосування флавонових глікозидів у терапії генітальної папіломавірусної інфекції у жінок. / В.М. Запорожан, В.Г. Маричереда, Л.І. Дімчева / Journal of Education, Health and Sport formerly Journal of Health Sciences. – 2014. – № 4 (12). – С. 93–104.
29. Сравнительная оценка эффективности и переносимости препарата Протефлазид®, суппозитории производства ООО «Фармекс Групп» и препарата Протефлазид®, капли, производства ПАО «Фитофарм» у пациенток с дисплазией эпителия шейки матки, обусловленной папилломавирусной инфекцией [Отчет] / Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика. – К., 2015. – 78 с.
30. Диагностика, лечение и профилактика предраковых заболеваний шейки матки [Методические рекомендации] / Н.Н. Волошина. – Запорожье, 2003. – 24 с.
31. Предраковые заболевания шейки матки [Методические рекомендации] / Н.Н. Волошина. – Запорожье. – 2005. – 8 с.
32. Методика застосування Протефлазиду у ліванні дисплазій шийки матки // Інформаційний лист МОЗ України. – К., 2004. – 4 с.

Статья поступила в редакцию 17.04.2015



# ПРОТЕФЛАЗІД®

Оригінальний лікарський препарат  
прямої противірусної дії



[www.proteflazid.com.ua](http://www.proteflazid.com.ua)

#### Склад:

діючі речовини: 1 мл містить рідкий екстракт (1:1) одержаний із суміші трави Щучки дернистої (*Herba Deschampsia caespitosa* L.) та трави Війника наземного (*Herba Calamagrostis epigeios* L.), який містить не менше 0,32 мг флавоноїдів у перерахунку на рутин та не менше 0,3 мг суми карбонових кислот у перерахунку на яблучну кислоту; допоміжні речовини: етанол 96%.

#### Код АТС J05A X. Противірусні засоби прямої дії.

#### Показання.

- для лікування вірусних інфекцій, спричинених вірусом простого герпесу (*Herpes simplex*) 1-го та 2-го типу (герпетична екзема, герпетичний везикулярний дерматит, герпетичний гінгівостоматит та фарингтонзиліт, герпетичний менінгіт та енцефаліт, герпетичне захворювання очей, генітальний герпес);
- для лікування оперзівального герпесу (*Herpes zoster*);
- для лікування інфекцій, спричинених вірусом герпесу 4-го типу (вірус Епштейна-Барр) – гострої та хронічної активної форми;
- для лікування інфекції, спричиненої вірусом герпесу 5-го типу (цитомегаловірус);
- у комплексному лікуванні гепатитів В та С;
- для комплексного лікування вірусних, бактеріальних, грибкових інфекцій, їх асоціацій (хламідії, мікоплазми, уреаплазми тощо), в тому числі папіломавірусної інфекції;
- для лікування та профілактики грипу та інших ГРВІ;
- у комплексному лікуванні ВІЛ-інфекції та СНІДу.

#### Протипоказання.

Підвищена чутливість до компонентів препарату. Виразка шлунка або дванадцятипалої кишки.

#### Побічні реакції.

Застосування препарату, як правило, не викликає побічної дії. Спостерігалися поодинокі випадки шлунково-кишкових розладів – біль в епігастральній ділянці, нудота, блювання, діарея (при наявності даних симптомів необхідно приймати препарат через 1,5-2 години після їди). Можливе транзиторне підвищення температури тіла до 38 °С на 3-10-й день терапії препаратом. Алергічні реакції розвиваються рідко, головним чином у вигляді еритематозних висипань. У поодиноких випадках можливий головний біль. У пацієнтів з хронічним гастродуоденітом можливе загострення гастродуоденіту, виникнення гастроезофагального рефлюксу (рефлюкс-езофагіту).

#### Фармакологічні властивості.

##### Фармакодинаміка.

Флавоноїди глікозиди, що містяться в диких злаках *Deschampsia caespitosa* L. та *Calamagrostis epigeios* L., пригнічують вірусоспецифічні ферменти ДНК-полімерази, тимідинкінази та зворотної транскриптази у вірусінфікованих клітинах. Це призводить до зникнення або повного блокування реплікації вірусу.

Одночасно Протефлазид® викликає збільшення продукції ендогенних  $\alpha$ -1- $\gamma$ -інтерферонів до фізіологічно активного рівня, що підвищує неспецифічну резистентність організму до вірусної та бактеріальної інфекції. Клінічними дослідженнями встановлено, що за умови довшострокового щоденного вживання препарату не виникає рефрактерності

імунної системи: не спостерігається пригнічення активності  $\alpha$ -1- $\gamma$ -інтерферонів, завдяки чому нормалізується імунний статус людини. Це дає можливість застосовувати препарат протягом тривалого часу для лікування рецидивуючих хронічних інфекцій.

Препарат має антиоксидантну активність, оскільки запобігає накопиченню продуктів перекисного окиснення ліпідів і тим самим інгібує перебіг вільнорадикальних процесів. Препарат є модулятором апоптозу, підсилюючи дію апоптозіндукуючих речовин.

#### Категорія відпуску.

За рецептом.

#### Виробник.

ПАТ «Фітофарм». Україна, 84500, Донецька обл., м. Артемівськ, вул. Сибірцева, 2.

#### Виробник.

Комунальне підприємство «Луганська обласна «Фармація», фармацевтична фабрика. Україна, 91020, м. Луганськ, Степовий тупик, 2.

#### Виробник.

ПАТ «Біолік». Україна, 24321, Вінницька обл., м. Ладжик, вул. Леніна, 131 Ш.

#### Виробник.

ТОВ «Тернофарм». Україна, 46010, Тернопільська обл., м. Тернопіль, вул. Фабрична, 4

Інформація про лікарський засіб для використання у професійній діяльності медичними і фармацевтичними працівниками. Р.П. №УА/4220/01/01 від 01.03.2011 №113, дійсне до 01.03.2016. Зміни внесені 18.09.14. Наказ МОЗ України № 652.

Докладніше про препарат читайте на сайті [www.proteflazid.com.ua](http://www.proteflazid.com.ua)



# Ультразвуковая пренатальная диагностика правосторонней и двойной дуги аорты (анализ 56 наблюдений)

Н.П. Веропотвелян, А.А. Бондаренко

Областное коммунальное учреждение «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

Проведен анализ частоты основных ультразвуковых проявлений, сочетанных аномалий, исходов и постнатальных клинических проявлений, пренатально выявленных случаев правосторонней и двойной дуги аорты (ПДА, ДДА). С 2004 по 9 мес 2014 г. проведено проспективное исследование пренатальной детекции ПДА и ДДА при ультразвуковом безвыборочном скрининге рандомизированной группы 60 090 беременных и 30 961 беременной высокого перинатального риска. Выявлен 1 случай ДДА и 55 случаев ПДА, из них 53 случая с aberrантной левой подключичной артерией и 2 случая с зеркальным разветвлением. У 34 плодов детектировалось сосудистое кольцо. В 21 случае ПДА сочеталась с другими врожденными пороками сердца (ВПС) (в том числе 5 в составе МВПР и 3 при синдроме гетеротаксии), в 4 случаях с другими экстракардиальными аномалиями. Кариотипировано 16 плодов (преимущественно с сочетанными аномалиями), ни в одном случае не выявлено хромосомной патологии. Беременность была прервана в 15 случаях, в 36 закончилась родами, в 5 случаях продолжается.

У 12 из родившихся детей дополнительно были обнаружены преимущественно малые аномалии сердца. У 28 из родившихся детей прослежен катамнез от 1 мес до 10 лет, у 13 из них отмечены клинические проявления компрессии трахеи и пищевода, обусловленные сосудистым кольцом. Из 17 детей с указанными аномалиями дуги аорты и сопутствующими ВПС 8 – были прооперированы. ПДА может выявляться при фетальной эхокардиографии начиная с 11 нед беременности. Изолированная ПДА имеет низкий риск хромосомных аномалий и хороший прогноз, у половины детей отсутствует клиническая симптоматика, обусловленная сосудистым кольцом. Прогноз ПДА при сочетанных ВПС зависит от тяжести этих ВПС, а также от характера экстракардиальных аномалий развития

**Ключевые слова:** правосторонняя двойная дуга аорты, сосудистое кольцо, пренатальная ультразвуковая диагностика.

Первое описание правосторонней дуги аорты (ПДА) было сделано G. Fioratti и F. Aglietti в 1763 г. [1], а спустя 55 лет J.N. Corvisart [2] описал эту аномалию в сочетании с тетрадой Фалло.

Формирование ПДА начинается на раннем этапе эмбриогенеза, когда происходит закладка дорсальной и вентральной дуг аорты. Данные дуги связаны 6 эмбриональными ветвями, из которых третья, четвертая и шестая задействованы в развитии дуги аорты, некоторых крупных сосудов, а также артериального протока и главных легочных артерий. При физиологическом развитии каждая примитивная дуга или превращается в функционирующий сосуд, или происходит ее инволюция. Этот процесс начинается с 28-го дня эмбрионального развития и завершается к 7-й неделе эмбриогенеза. ПДА образуется при инволюции левой четвертой ветви дуги, с развитием правой ветви [3–5]. Классическая двойная дуга аорты (ДДА) развивается при отсутствии инволюции дистальной правой четвертой дуги. Четвертые правые и левые дуги сохраняются и присоединяются к леворасположенной нисходящей аорте. Aberrантная правая подключичная артерия происходит при аномальной регрессии четвертой дуги аорты, связанной с задержкой сегмента правой дорсальной аорты, которая соединяется с правой седьмой внутрисегментной артерией (рис. 1а, б, в, г).

Согласно различным источникам, частота встречаемости ПДА достаточно стабильна и практически не зависит от исследуемой выборки и метода или подхода, используемого при выявлении этой патологии. Так по данным аутопсий частота встречаемости ПДА в популяции составляет от 0,04% до 0,1% [6–8]. По результатам рентгенографии грудной клетки ее частота составляет 0,1%–0,14% [6, 9], а по данным пренатальной эхографии также составляет 0,1% [10].

ПДА может встречаться как изолированно, так и достаточно часто она сочетается с иными аномалиями дуги аорты,

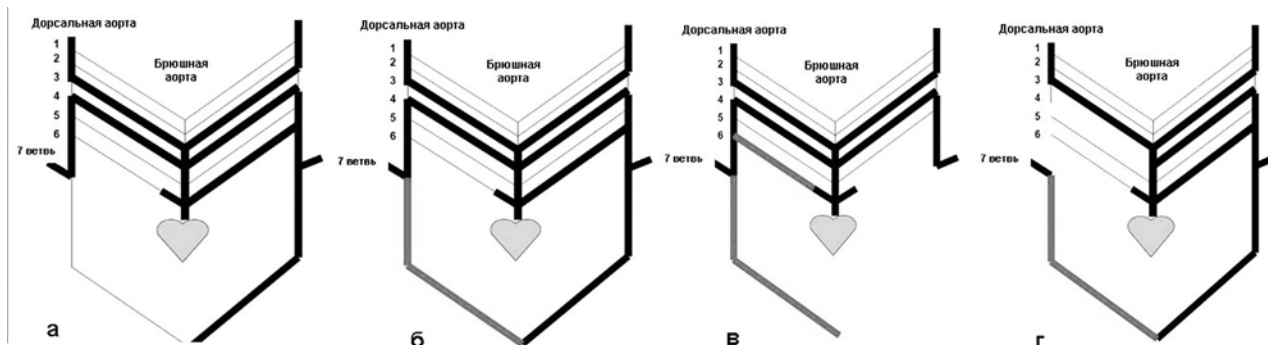
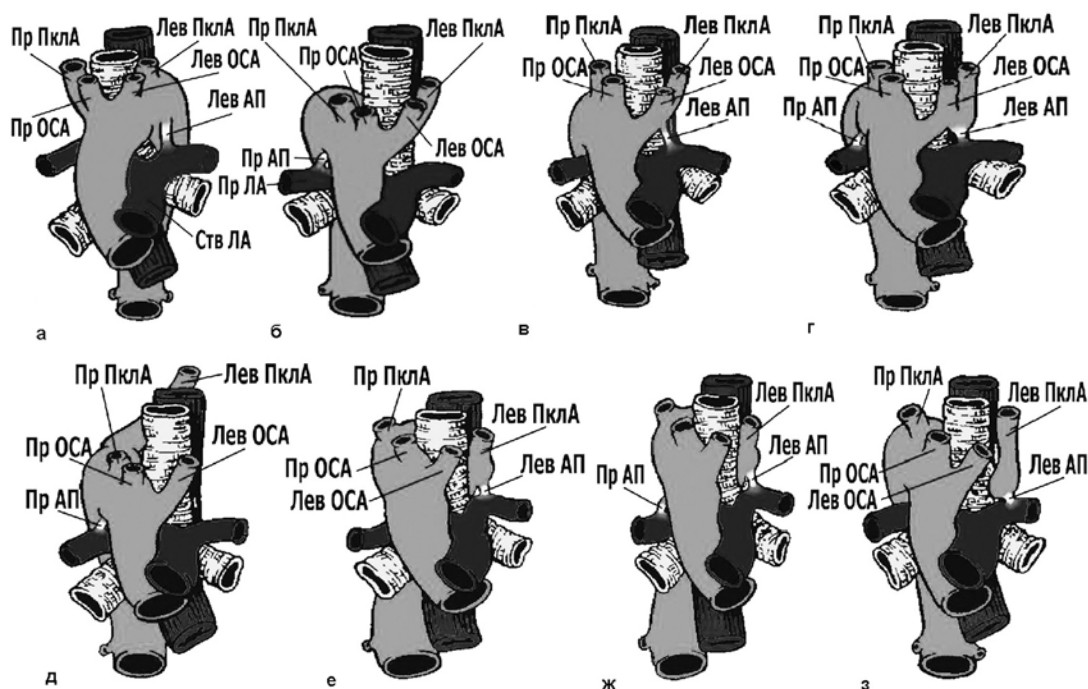


Рис. 1. а,б,в,г. – схемы эмбриогенеза: а) нормальной левосторонней дуги аорты; б) двойной дуги аорты; в) правосторонней дуги аорты; г) левосторонней дуги аорты с aberrантной правой подключичной артерией





ПрАП – правосторонний артериальный проток; ПрОСА – правая общая сонная артерия; ПрПкЛА – правая подключичная артерия; ЛевПкЛА – левая подключичная артерия; ЛевОСА – левая общая сонная артерия; ЛевАП – левый артериальный проток; СтвЛА – ствол легочной артерии  
**Рис. 2. Левосторонняя дуга аорты и анатомо-морфологические варианты ПДА** – а: б – ПДА с зеркальным разветвлением и правым артериальным протоком; в – ПДА с зеркальным разветвлением и левым артериальным протоком; г – ПДА с зеркальным разветвлением и двусторонним артериальным протоком; д – ПДА с aberrантной левой подключичной артерией и правым артериальным протоком; е – ПДА с aberrантной левой подключичной артерией и левым артериальным протоком; ж – ПДА с aberrантной левой подключичной артерией и двусторонним артериальным протоком; з – ПДА, «изоляция» с левой подключичной артерией, и с левым или двусторонним артериальным протоком

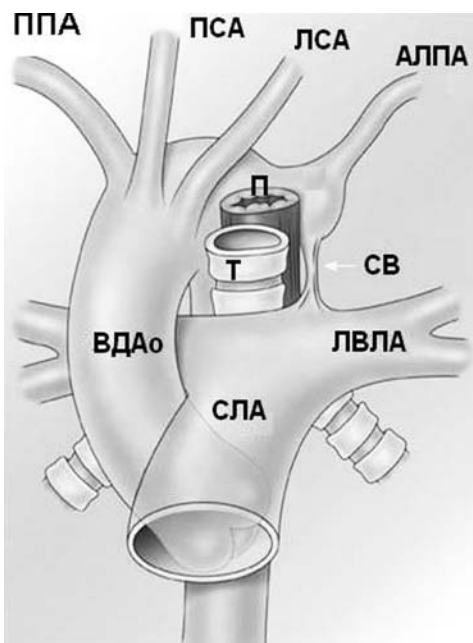
– гипоплазией, перегибом и перерывом дуги и другими врожденными пороками сердца (ВПС) прежде всего с конотрункальными аномалиями (общий артериальный ствол, тетрада Фалло) транспозицией главных артерий; реже клапанными аномалиями правых отделов сердца (легочная и трикуспидальная атрезия) и изредка септальными дефектами [11–15].

ПДА встречается у 5% пациентов с атрезией пищевода и трахео-эзофагальной фистулой [16].

Изолированная ПДА также довольно часто (10–25%) ассоциируется с определенными хромосомными синдромами, преимущественно обусловленными микроделецией 22q11.2, который именуется акронимом **CATCH22** (по аббревиатуре патогномоничных симптомов и включающей синдромы Ди Джорджи, Такао, Шпрензеля [17–19], реже с трисомией 21-й хромосомы, что встречается чаще при сочетании с другими ВПС [20]. Описаны немногочисленные наблюдения ПДА при **CHARGE-** и **VACTERL-**ассоциациях [21, 22].

Анатомически выделяют два принципиально разных типа ПДА – с зеркальным разветвлением (так называемый птичий тип) и ПДА с aberrантной левой подключичной артерией (АЛПА), которые по классификации **Adashi-Williams-Nakagawa** называются типом М и типом N [12], и в зависимости от латерализации и количества артериальных протоков оба типа ПДА подразделяются на 7 морфологических вариантов (рис. 2) два из которых гипотетические (т.к.клинические случаи не известны) [12, 23]. Еще к более редким вариантам ПДА относят изолированное прикрепление aberrантных подключичных, безымянной или сонных артерий [24].

С точки зрения клинической практики наиболее значимы варианты, чаще всего ассоциируемые с другими ВПС, а



ППА – правая полкюичная артерия; ПСА – правая сонная артерия; ЛСА – левая сонная артерия; АЛПА – aberrантная левая подключичная артерия; СВ – сосудистая связка; ЛВЛА – левая ветвь легочной артерии; СЛА – ствол легочной артерии; ВДАо – восходящая дуга аорты; П – пищевод; Т – трахея

**Рис. 3. Сосудистое кольцо при ПДА с aberrантной левой подключичной артерией и левым артериальным протоком**

также способные вызывать полные и неполные «сосудистые кольца» или так называемые сосудистые связки. Среди последних двух чаще всего фигурирует ПДА с АЛПА и левосторонним артериальным протоком или правым артериальным протоком соответственно.

У пациентов с ПДА и АЛПА и левосторонним артериальным протоком нередко могут отмечаться характерные респираторные и гастроэзофагальные клинические проявления, обусловленные внутригрудным сдавлением трахеи и пищевода сосудистым кольцом (рис. 3) [22, 25]. Респираторная симптоматика включает затрудненное дыхание, одышку, приступы удушья, инспираторный стрidor, ортопноэ с запрокидыванием головы назад, сухой кашель, затяжные или повторные воспалительные бронхолегочные заболевания, ларингиты, трахеиты и пневмонии [25–27]. Гастроэзофагальные симптомы проявляются затрудненным, болезненным глотанием, поперхиванием, срыгиванием, рвотой непереваренной пищей. К другим возможным симптомам относятся акроцианоз, отставание в физическом развитии, недостаточная масса тела [12, 25, 26]. Характерные клинические симптомы нередко проявляются в первые месяцы и годы жизни [27, 28], однако описаны наблюдения, когда клиническая манифестация компрессии трахеи и пищевода впервые проявилась после 50–60 лет жизни и старше [29, 30], что объясняется возрастными изменениями пищевода и дуги аорты из-за ее ригидности вследствие атеросклеротических изменений. Доминирующим симптомом при этом является непостоянная дисфагия, чаще проявляющаяся при проглатывании твердой пищи, усиливающаяся при физических и нервных напряжениях, порой сочетающаяся больше за грудиной и в эпигастрии. Такая клиническая симптоматика была впервые описана еще в 1735 г. D. Vayford [31] и получила название «*dysphagia lusorica*», или загадочная дисфагия, так как определенных причин для ее объяснения тогда не было. Степень выраженности упомянутых клинических проявлений прямо зависит от степени тяжести сдавления сосудистым кольцом трахеи и пищевода, что значительно более выражено при ДДА, чем при ПДА. Описан редкий случай ДДА пренатально вызвавший высокую обструкцию верхних дыхательных путей (СНАОС) с характерной картиной увеличенных гиперэхогенных легких [32]. Длительная компрессия сосудистым кольцом может приводить к таким осложнениям, как трахеомалация, трахеобронхиальная обструкция, стеноз трахеи и бронхов, что может потребовать оперативного лечения, такого, как миниторакотомия, рассечение сосудистой связки и аортотомия [33, 34] или эндоваскулярных методов хирургии, с эндопротезированием и гибридными методами хирургии, которые шире стали применять в последние десятилетия [35]. ПДА встречается и у животных в том числе аналог синдрома Ди Джорджи и при наличии сосудистого кольца также может требовать оперативного лечения [36–40].

Еще одним редким специфическим осложнением ПДА является аневризма АЛПА [41]. Описано наблюдение поздней манифестации этой патологии, в 62 года проявившееся острым расслоением стенки восходящей аорты и тампонадой перикарда [42]. Также встречаются разрывы АЛПА, требующие urgentной хирургической помощи [43]. Опубликовано казуистическое наблюдение ПДА, изолированной с АЛПА, кровоснабжаемой из левой вертебральной артерии с ретроградным кровотоком, осложнившееся атрофией левого полушария головного мозга вследствие синдрома обкрадывания [44]. К редким осложнениям, имеющим ассоциативную связь с ПДА и дивертикулом Коммереля, также относят карциному пищевода [45] и рак легкого [46].

Тем не менее, нередко встречаются бессимптомные случаи ПДА, которые становятся неожиданной находкой при аутопсии пациентов преклонного возраста (89 лет) [47].

Прежизненная диагностика этой патологии впервые бы-

ла проведена H. Assmann в 1924 г. [48], на протяжении полувека она осуществлялась только с помощью контрастной и даже обзорной рентгенографии, при которой отмечается отсутствие левой верхней дуги сердечной тени, а справа определяется расширенная сосудистая тень во II межреберье; также наблюдается смещение пищевода спереди на контрастных эзофагограммах в первом косом положении [12, 25–27]. В последние десятилетия для визуализации ПДА широко применяют спиральную компьютерную томографию (КТ) и магнитно-резонансную томографию (МРТ) [49]. Примечательно, что в постнатальный период эзография практически неинформативна в диагностике ПДА.

О возможностях ультразвуковой диагностики в пренатальной детекции аномалий дуги аорты впервые сообщил R. Achiron, и соавторы в 2002 г. [10]. В его публикации было представлено 18 случаев ПДА и 1 случай ДДА, установленные при ретроспективном анализе аномальных изображений поперечного сечения верхнего средостения плодов, полученных при рутинном ультразвуковом скрининге 18 347 беременных в 3 центрах, специализирующихся по фетальной эхокардиографии (в этом анализе также приняли участие детские кардиологи и пульмонологи). Проспективная пренатальная диагностика ПДА с сосудистым кольцом, в том числе с помощью трехмерной эзографии, была впервые выполнена R. Chaoui в 2003 г. [50].

Первый случай ПДА у плода был пренатально выявлен нами в 2004 году и опубликован в 2005 году [21]. Это был первый случай пренатальной детекции ПДА в Украине и предположительно в СНГ, так как в то время в мире стали появляться лишь отдельные наблюдения.

На основе серии собственных 19 наблюдений пренатальной диагностики ПДА в 2008 г. нами был представлен доклад на Международной конференции ISUOG в Санкт-Петербурге и вышли соответствующие публикации [51–53].

За прошедшие годы в мире появилось около двух десятков статей с описанием как отдельных случаев, так и серии наблюдений пренатальной диагностики ПДА, опубликованных преимущественно в англоязычной литературе [54–66], а также две из них в Российском журнале «Пренатальная диагностика» [67, 68], последняя из которых является мультицентровым анализом пренатальной диагностики 40 случаев ПДД, выявленных в 16 различных учреждениях. Представляем серию из 56 случаев пренатальной диагностики аномалий дуги аорты, обнаруженных в нашем центре за минувшие 10 лет.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено долгосрочное проспективное исследование возможности пренатальной диагностики ПДА у плода и длительного катамнестического наблюдения за детьми, родившимися с этой врожденной аномалией.

В данное исследование включены 55 случаев ПДА и 1 случай ДДА, обнаруженные нами при проведении массового безвыборочного пренатального ультразвукового скрининга 60 090 беременных г. Кривого Рога и консультативно-экспертных УЗИ 30961 беременных группы риска жительниц Днепропетровской, Запорожской, Николаевской и других областей Украины (единичные наблюдения пациенток из г. Одессы, г. Харькова, г. Херсона), выполненные в нашем центре за период с 2004 по III квартал 2014 г. (только у 2 беременных из г. Мелитополя была предварительно установлена ПДА).

Пренатальная детекция ПДА осуществлялась на УЗ-сканерах разного класса и поколений, изначально с 2004 до середины 2008 г. на серошкальных приборах /Aloka-SSD-630 (Япония), Toshiba-SAL-77A SS и SSA A250 (Япония)/ с верификацией при помощи УЗ-системы HDI-3000 ATL/Philips (США). С 2008 г. применяли цифровые УЗ-системы Voluson 730Pro «GE» (США), SonoAce-X8 «Medison»



Рис. 4. Ранняя пренатальная диагностика ПДА, срез через 3 сосуда и трахею: а – сосудистое кольцо (беременность 11 нед 6 дней); б – U-образная конфигурация главных артерий (беременность 13 нед)



Рис. 5. Срез через 3 сосуда и трахею: ПДА с зеркальным разветвлением: PA – легочная артерия; LPA – левая ветвь легочной артерии; DA – артериальный проток; Ao – правосторонняя дуга аорты; DAo – нисходящая аорта; T – трахея (беременность 20 нед)



Рис. 6. Срез через 3 сосуда и трахею: ПДА с aberrантной левой подключичной артерией U-образная конфигурация главных артерий в режиме энергетической ангиодопплерографии: 1 – легочная артерия с левосторонним артериальным протоком; 2 – ПДА; 3 – трахея; 4 – пищевод (беременность 23 нед)

(Корея) и HD-11-XE «Phillips» (США). Проводили оценку не менее 7 стандартных сечений сердца и сосудов, диагностика ПДА базировалась на оценке поперечного среза через три сосуда и трахею. Помимо серошкальной эхокардиографии, применяли цветное доплеровское картирование кровотока и энергетическую ангиодопплерографию, в том числе в режиме трехмерной ангиографии. В случае обнаружения ПДА идентифицировали ее тип, фиксировали наличие сосудистого кольца, учитывали сочетание с другими ВПС и иными аномалиями развития.

В 16 случаях (преимущественно при сочетании с другими врожденными пороками развития – ВПР) проведено пренатальное кариотипирование плода в 5 из них дополнительно определяли делецию 22q11.2 экспериментальным методом, который основывался на детекции делеций гена TBX1 (в проксимальном, центральном и дистальном участках) – ключевого симптомоформирующего гена синдрома Ди Джорджи, с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР) и детекцией продуктов реакции в 2% агарозном геле. При обнаружении тяжелых сочетанных ВПР по желанию семьи проводили прерывание до 22 нед беременности с последующей аутопсией элиминированного плода, при участии врача-генетика и врачей УЗД.

Все дети, родившиеся с ПДА (как с изолированной, так и в комбинации с другими ВПС), состоят на диспансерном учете у городского и областного детского кардиолога, которые регулярно предоставляют все необходимые данные о ка-



Рис. 7. Срез через 3 сосуда и трахею: U-образная конфигурация главных артерий (беременность 22 нед)

тамнезе детей. Всем женщинам, которые завершили беременность, нами были направлены специальные анкеты, в которых учитывали способ родоразрешения (естественный/оперативный), массо-ростовые параметры новорожденного, оценку по шкале Апгар, состояние и развитие ребенка в первые дни и месяцы жизни, до года и старше. Отдельно включены вопросы с перечислением характерной симптоматики возможных нарушений функции дыхания и пищеварения (часть матерей также были опрошены в теле-





Рис. 8. Срез через 3 сосуда и трахею: а – ПДА и левосторонняя aberrantная подключичная артерия, сосудистое кольцо (в режиме ЦДК) вокруг трахеи и пищевода (беременность 22 нед); б – сосудистое кольцо (в режиме энергетической ангиодопплерографии) вокруг трахеи и пищевода



Рис. 9. Правосторонняя дуга аорты с АЛПА в сочетании с тетрадой Фалло: а – срез через 3 сосуда на уровне бифуркации легочной артерии: РА – суженная легочная артерия; Ао – расширенная и смещенная ПДА; VCS – верхняя полая вена; б – срез через 3 сосуда и трахею, между ПДА и легочной артерией определяется трахея

фонном режиме). 20 женщинам подобные анкеты посылались повторно спустя 5–10 лет.

Для установления частоты встречаемости и удельного веса ПДА в структуре ВПС были выкопированы данные ежегодных отчетов городского детского кардиолога, а также протоколы аутопсий, проведенных в детском патологоанатомическом отделении нашего центра.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

За 10 лет в нашем центре пренатально было выявлено 5046 случаев различных ВПР, из них 757 ВПС (15,0%), при этом аномалии латерализации дуги аорты составили 56 (7,4%) случаев – 55 ПДА и 1 ДДА.

Из них 20 случаев выявлены при массовом безвыборочном рутинном УЗ-скрининге в субпопуляции беременных г. Кривого Рога и 35 случаев ПДА и 1 ДДА при проведении консультативно-экспертного УЗИ беременных, направленных в наш центр из других городов и областей, с целью подтверждения той или иной врожденной патологии у плода (при этом только в двух случаях ПДА была обнаружена и указана при направлении в наш центр).

Частота обнаружения ПДА при массовом безвыборочном УЗ-скрининге составила 1:3004, а в селективной группе беременных, направленных на консультацию, 1:884 (суммарная частота составила 1:1655 плодов).

Возраст беременных с ПДА у плода был в пределах от 16 до 39 лет и в среднем составил 26 лет. Гестационный возраст плода при обнаружении ПДА варьировал от 11 нед (рис. 4 а, б) и до 31 нед и в среднем составил 21,5 нед. Количество



Рис. 10. Срез через 3 сосуда и трахею: тетрада Фалло в сочетании с ПДА в режиме ЦДК: Ао – расширенная аорта; РА – узкая легочная артерия

беременностей у женщин колебалось от 1 до 9, в среднем составило 2. С помощью серошкальных УЗ-систем было диагностировано 13 случаев ПДА и 42 случая ПДА и 1 ДДА с помощью цифровых УЗ-систем. При УЗИ были дифференцированы два основных типа ПДА: 2 случая с зеркальным разветвлением (рис. 5) и остальные 53 случая ПДА с АЛПА (рис. 6, 7), 34 плода включая одного с ДДА имели сосудистые кольца (рис. 8 а, б). В ходе проведенных исследований при оценке 4-камерного сердца плода выявлено anomальное расположение поперечного сечения грудного отдела аорты: в 28 (50,9%) случаях справа от средней линии; в 25 (45,5%)





Рис. 11. Срез через 3 сосуда и трахею: а – U-образная конфигурация главных артерий при ПДА и левой аберрантной подключичной артерией (в режиме ЦДК) у плода с CHARGE-ассоциацией; б – аутопсия, макропрепарат сердца ребенка с CHARGE-ассоциацией: 1 – ПДА; 2 – трахея; 3 – легочная артерия; 4 – зонд, введенный из левого в правый желудочек через предсердно-желудочковый канал (аорта, легочная артерия и желудочки сердца рассечены)



Рис. 12. Эхограммы последовательных срезов двойной дуги аорты на уровне сечения через 3 сосуда и трахею (в режиме энергетической ангиодопплерографии): а – клешнеобразная конфигурация сосудистого кольца сформированного левой и правой дугами аорты; б – перевернутая Y-образная конфигурация сосудистого кольца ДДА; в – "лямбда" признак двойной дуги аорты

случаях по средней линии и только в 3 (5,5%) случаях нормальное расположение грудного отдела аорты. Из 21 случая сочетание ПДА с ВПС в 13 (61,9%) случаях отмечалось горизонтальное смещение оси сердца, вследствие аномалий конотрункуса. В 3 случаях (14,2%) при синдромах гетеротаксии наблюдалась мезокардия и почти вертикальная ось сердца. В оставшихся 5 (23,8%) случаях не отмечалось отклонений оси сердца от нормативных значений.

В 34 случаях ПДА являлась изолированной аномалией, в 21 сочеталась с другими ВПС (13 изолированные, 5 случаев ВПС в составе МВПР, 3 при синдроме гетеротаксии). Чаще всего встречались: тетрада Фалло (10), (рис. 9 а, б, 10) атриоventрикулярный канал (5), двойной выход из правого желудочка (2), частичный аномальный дренаж легочных вен (2), транспозиция магистральных сосудов (1) и гипоплазия левых отделов сердца (1) (в двух наблюдениях аномальный дренаж легочных вен сочетался с другими ВПС). Один из 2 случаев ПДА с зеркальным разветвлением сочетался с тетрадой Фалло.

В 4 наблюдениях ПДА сочеталась с другими отдельными ВПР: гастросхиз (1), гидроцефалия (1), шейная цистограмма (1), омфалоцеле (1).

В составе МВПР ПДА встречалась в 5 наблюдениях (в одном случае – порок Денди–Уокера, расщелина верхней губы и твердого нёба, дисплазия почечной ткани; сочетание омфалоцеле с АВ-каналом – 1 случай; сочетание омфалоцеле с тетрадой Фалло – 1 случай; двойной выход магистральных сосудов из правого желудочка в сочетании с обструкцией 12 п.к. – 1 случай; в 1 случае ПДА сочеталась с атриоventрикулярным каналом и входила в состав CHARGE-ассоциации [21].

В 3 случаях ПДА была обнаружена при синдроме гетеротаксии (2 случая правостороннего и 1 случай левостороннего изомеризма).

В 2 наблюдениях ПДА была обнаружена у одного из плодов при многоплодии. В первом случае ПДА при диагностической монохориальной двойне, которая сочеталась с тетрадой Фалло. Во втором случае ПДА в сочетании с гидроцефалией и УЗ-проявлениями фетофетального трансфузионного синдрома.

Пренатальное кариотипирование проведено в 16 случаях с последующей дифференциальной G – окраской хромосом, ни в одном из них не было обнаружено количественных и структурных аномалий, в том числе делеции 22q11.2.

Прерывание беременности состоялось в 15 случаях (27,3%), как правило, при сочетании ПДА с другими ВПС и ВПР. В 2 случаях из них было самопроизвольное прерывание беременности (один из них при монохориальной диагностической двойне).

Беременность закончилась родами в 36 случаях (64,3%). В 5 наблюдениях беременность продолжается. Среди родившихся детей с ПДА – 1 с зеркальным разветвлением (без сопутствующих ВПС), 34 ребенка с АЛПА и 1 с ДДА. Родилось 6 детей с ВПС – тетрада Фалло (4) и предсердно-желудочковый канал (2), диагноз которых был установлен пренатально и подтвержден в неонатальный период. Ребенок с CHARGE-ассоциацией умер на 16-е сутки. При аутопсии отмечена двусторонняя полная костная атрезия хоан, ряд других характерных фенотипических проявлений и подтверждена пренатально обнаруженная ПДА с АЛПА в сочетании с атриоventрикулярным каналом (рис. 11 а, б).

После УЗИ новорожденных и детей 1-го года жизни у 12 из них дополнительно выявлены следующие ВПС, которые не были обнаружены пренатально: ДМПП – 4, мелкие ДМЖП – 3, или не могли быть выявлены пренатально: КоАо – 2 (в том числе у 1 ребенка с ДДА), ОАП – 3 и функционирующее овальное окно – 1 (у одного из них).

Таким образом у 33 (58,9%) плодов и детей с аномалиями дуги аорты имелись ВПС.

Сосудистые кольца, сформированные дивертикулом Коммереля, имеют 33 ребенка (не считая 1 случай ДДА). Из них 11 в изолированном виде, остальные – в составе других ВПС. Ни у одного из обследованных детей, в том числе с сочетанными ВПС при постнатальной эхокардиографии не было выявлено УЗ-проявлений ПДА, сосудистых колец или связок. У 1 ребенка с ДДА (рис. 12 а, б, в) и КоАо имела также аберрантная правая подключичная артерия, диагноз подтвержден при проведении спиральной мультисрезовой КТ и МРТ (рис. 13) [53].

По данным анкетирования 28 матерей и сведений, представленных детским кардиологом, 6 детей с ПДА и сосудистыми кольцами имели следующие жалобы и клинические проявления: осиплость голоса – 4, периодический кашель – 6, одышку – 6, цианоз – 5, стридор при приеме жидкой пищи – 5, нарушение глотания твердой пищи – 3, ноющая боль за грудиной – 5, аритмии – 4.

Шесть детей, у которых пренатально не было обнаружено сосудистое кольцо, но после рождения выявлены мелкие ДМЖП – 2, ДМПП – 1, отмечали осиплость голоса, кашель, одышку, цианоз в 3 случаях, стридор – 4, нарушения глотания – 2, ноющая боль за грудиной – 4, аритмии – 5 (возможно, у них имела сосудистая связка вследствие правостороннего артериального протока не манифестирующая пренатально). Таким образом, у 13 (46,4%) из 28 анкетированных детей с аномалиями дуги аорты имелись респираторные и гастроэзофагальные проявления компрессии трахеи и пищевода. У одного ребенка с ДДА отмечен аутизм. В 8 случаях не удалось получить данные катамнеза.

Из 17 детей, имеющих указанные аномалии дуги аорты и сопутствующий ВПС, было прооперировано 8 (47%) детей по причине: ДМПП – 1, ОАП – 2, КоАо – 1, тетрада Фалло – 2, АВ-канал – 1, ДДА в сочетании с КоАо – 1.

По статистическим данным регионального регистра ВПР за 10 лет в г. Кривом Роге было зарегистрировано 235 случаев различных ВПС среди новорожденных, при этом ПДА составила 7,4%.

Аномалии дуги аорты делятся на две разные категории. Первая включает обструктивные аномалии, такие, как коарктация, тубулярная гипоплазия и перерыв дуги аорты, вторая категория представляет собой аномалии положения (латерализации) и разветвления дуги аорты.

Эти аномалии дуги аорты в свою очередь делятся на 3 категории:

- 1) с сосудистым кольцом или кольцами;
- 2) с сосудистой связкой;
- 3) без сосудистого кольца или связки (табл. 1) [23, 69].

Гипотетическая модель ДДА была впервые предложена в 1948 г патологом J.E. Edward [5, 70]. Варианты ДДА: а) обе дуги функционирующие; б) одна из дуг гипоплазирована, обе функционируют; в) сегмент одной из дуг атрезирован. Эта модель позволяет понять формирование нормальной дуги аорты и ее аномалий на ранних стадиях эмбриогенеза.

J. Stewart [71] выделяет три типа формирования ПДА:

- 1) с зеркальным расположением отходящих ветвей;
- 2) с АЛПА;
- 3) с изолированной от дуги левой подключичной артерии.

Правая дуга Ао характеризуется прохождением восходящей Ао и дуги впереди правого главного бронха. Затем дуга проходит над бронхом с правой стороны трахеи и пищевода и переходит в нисходящую аорту, которая может располагаться справа от средней линии или переходя позади пищевода на левую сторону, нисходить слева. Аномальный регресс дистальной части левой подключичной артерии ведет к

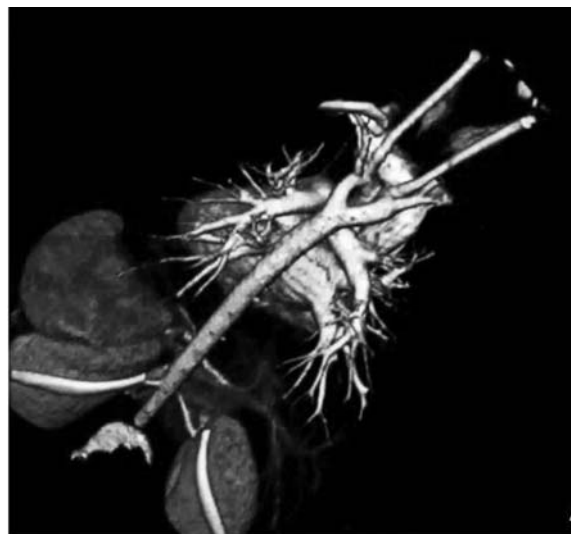


Рис. 13. Спиральная мультисрезовая компьютерная томография ДДА у ребенка в 7 мес

формированию ПДА с зеркальным расположением ветвей дуги аорты – левый плечеголовный ствол, правая общая сонная артерия и правая подключичная артерия (при этом типе ПДА обычно персистирует правосторонний артериальный проток, а левый подвергается регрессу). Аномальный регресс левой дуги аорты между отхождением левой общей сонной артерии и левой подключичной артерией или проксимальнее левой общей сонной артерии ведет к формированию ПДА с АЛПА или левой безымянной артерией, при этом аберрантная артерия имеет ретроэзофагальное направление.

L. Knight [72] в зависимости от расположения дистального отдела ПДА и нисходящей аорты (слева и справа) подразделяет эти аномалии на два варианта – с ретроэзофагальным сегментом и без него.

При наличии левостороннего артериального протока (что более типично, правый обычно регрессирует) между аберрантной подключичной артерией и левой ветвью легочной артерии формируется полное сосудистое кольцо (которое включает восходящую аорту, ПДА, нисходящую аорту, АЛПА или безымянную артерию, левый артериальный проток, левую ветвь легочной артерии и легочной ствол).

При наличии персистирующего правостороннего артериального протока – кольцо неполное и вокруг трахеи и пищевода формируется сосудистая связка. (см. табл. 1).

ПДА под острым углом косо вниз кзади переходит в контралатерально расположенную слева нисходящую аорту от верхней части, которой к ПДА, поднимается АЛПА, являясь при этом не первым, как обычно, а последним ответвлением дуги.

Если АЛПА поднимается непосредственно от нисходящей аорты формируется конduit, имеющий название «дивертикул Коммереля» (хотя исторически первоначально этот эпоним употреблялся в отношении правосторонней подключичной артерии). В 1936 г. В. Kommerell впервые описал правую аберрантную подключичную артерию, в месте отхождения которой от дистальной части левой дуги аорты сформировался дивертикул [73]. Впоследствии аналогичное прикрепление АЛПА к ПДА также стали именовать его именем.

Еще одним частным обособленным вариантом ПДА является ее врожденное удлинение, при этом дуга аорты располагается выше уровня ключицы, что называется «шейная дуга аорты», или «высокорасположенная дуга аорты», нередко осложняющаяся коарктацией, или аневризмой, или же со-

провожающаяся перегибом («кинкинг дуги аорты», «банкинг дуги аорты») [12, 23].

В развитии деформации удлинённой аномальной ПДА основную роль играет компенсаторное удлинение и перегибы аорты вследствие фиксации восходящего сегмента дуги нередуцированным вовремя правым каротидным протоком. При ПДА правый каротидный проток вызывает удлинение более дистального сегмента дуги аорты – между левой общей сонной и левой подключичной артериями. Наиболее часто аномалия локализуется в этом сегменте дуги как при левосторонней, так и при правостороннем ее расположении. Реже встречаются перегибы между плечоголовным стволом и левой общей сонной артерией, еще реже – в области более дистальных сегментов.

Несвоевременная редукция облитерированного левого каротидного протока не позволяет начальным сегментам четвертой жаберной дуги «следовать» за сердцем при его каудальном смещении. При этом и создается типичный перегиб аорты, а клинически – «шейная дуга». Вследствие деструктивных изменений во всех слоях стенки аорты, со временем под воздействием турбулентного кровотока формируются вторичные аневризмы, стенозы, атеросклероз [23]. Более детальное изложение этой редкой врожденной аномалии заслуживает отдельного рассмотрения.

Ультразвуковая пренатальная диагностика ПДА и ДДА стала возможной после того как S. Yagel в 2002 г. предложил в качестве отдельного стандартного сечения при проведении фетальной эхокардиографии дополнительный поперечный срез в верхнем средостении плода через 3 сосуда и трахею [74, 75], чему предшествовала предложенная за 5 лет до этого S.J. Yoo оценка поперечного сечения через 3 сосуда [75].

В дальнейшем в 2003 г. он же опубликовал фундаментальную статью, в которой на основе модифицированной модели Edwards были детально изложены эмбриоморфогенез и особенности пренатальной эхокартины различных аномалий дуги аорты [76]. Спустя 5 лет Ph. Jeanty и R. Chaoui предложили свои рисунки (широко известные во всем мире и среди отечественных врачей УЗД в соавторстве с М.В. Медведевым) для простоты и облегчения восприятия и распознавания этой патологии при проведении УЗИ [77–78].

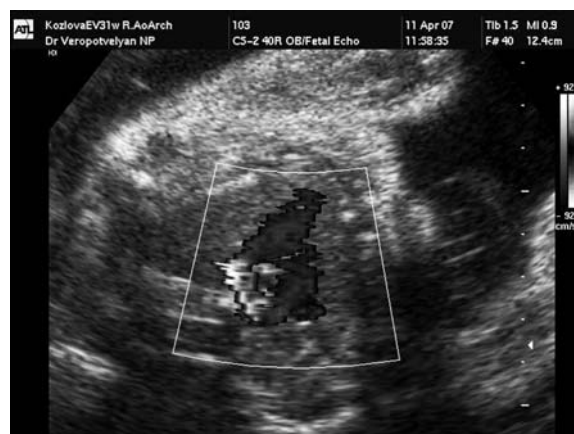
При тщательной оценке 4-камерного сечения сердца плода можно заподозрить аномалии латерализации дуги аорты (ПДА и ДДА) при этом нисходящая аорта располагается более центрально, впереди от позвоночного столба. В нашей выборке это наблюдалось в 45,5% случаев, а в 50,9% отмечено правостороннее расположение грудного отдела аорты.

Однако пренатальная детекция аномалий дуги аорты и идентификация ее типа основывается на оценке поперечного среза через три сосуда и трахею. Ключом к диагностике является ориентация и форма конфигурации соединения главных артерий (легочной артерии и аорты) относительно трахеи и пищевода [10, 50, 69, 77–79].

При ПДА с зеркальным разветвлением, трахея и пищевод располагаются не справа, как обычно, а слева – от острого угла V-образной конфигурации, которую образуют дуга аорты и артериальный проток, являющийся продолжением ствола легочной артерии.

При ПДА с АЛПА детектируется характерная U-образная конфигурация, ветви которой (дуга аорты и артериальный проток) открыты спереди, а вершина петли расположена позади трахеи и пищевода (т.е. трахея и пищевод находятся между указанными сосудами). Использование доплеровских режимов облегчает визуализацию и делает наглядней эту аномалию. Применение 3D/4D-технологий делает эхокартину еще более демонстративной [80].

Предшествующее указанному выше (по уровню более



**Рис. 14. Сосудистое кольцо в виде цифры 6 вокруг трахеи и пищевода, сформированное ПДА с левосторонней aberrантной подключичной артерией и артериальным протоком (беременность 31 нед)**

каудально расположенное) сечение через 3 сосуда, хотя менее информативно, позволяет обнаружить еще один дополнительный эхо-признак ПДА с АЛПА – просвет или щель между поперечными срезами ствола легочной артерии и восходящей аорты, что в норме не наблюдается [79].

При ПДА первый сосуд отходящий от дуги – плечоголовная артерия, которая разветвляется на левую подключичную артерию и левую общую сонную артерию. При отсутствии бифуркации первого сосуда следует искать АЛПА, исходящую от нисходящей грудной аорты, а в редких случаях от легочной артерии, и проходящую позади трахеи и пищевода, что можно обнаружить при УЗИ [58].

Среди всех перечисленных 5 форм сосудистых колец (см. табл. 1) только ДДА формирует кольцо исключительно за счет сосудов, в остальных вариантах сосудистое кольцо замыкается сердцем и поэтому при сканировании визуализируется не кольцо, а сосудистая петля, открытая спереди. Огибающая ретрозофагальная дуга аорты при ПДА с АЛПА формирует полное сосудистое кольцо. При эхокардиографии сосудистое кольцо и артериальный проток создают конфигурацию, напоминающую цифру 6 или 9 (в зависимости от направленности артериального протока к нисходящей аорте или иными словами – от расположения позвоночного столба спереди или сзади), что также лучше всего визуализируется с применением доплеровских технологий (рис. 14).

Визуализация сосудистого кольца возможна и в ранние сроки беременности при проведении УЗИ в 11–14 нед [79, 81], пренатально нам удалось визуализировать 34 сосудистых кольца, 1 из них в I триместре.

ДДА имеет характерную конфигурацию, напоминающую при сканировании греческую букву лямбда (λ) [79]. В большинстве случаев правая аортальная дуга преобладает над левой. Значительно реже одна из аортальных дуг атрезирована, в такой ситуации невозможно отличить (при УЗИ) ДДА от односторонней (унилатеральной) дуги [68].

Согласно различным литературным источникам, в первую очередь авторитетных руководств по фетальной эхокардиографии, опубликованных в последние 5 лет [69, 79] на основании данных многочисленных исследований обобщены характерные различия основных анатомических вариантов ПДА, которые мы представили в табл. 2.

Мы также проанализировали 11 статей, опубликованных с 2002 по 2014 г. в которых представлен клинический материал проспективных и ретроспективных исследований за 16 лет (1997–2013), результатом которых явилась пренаталь-



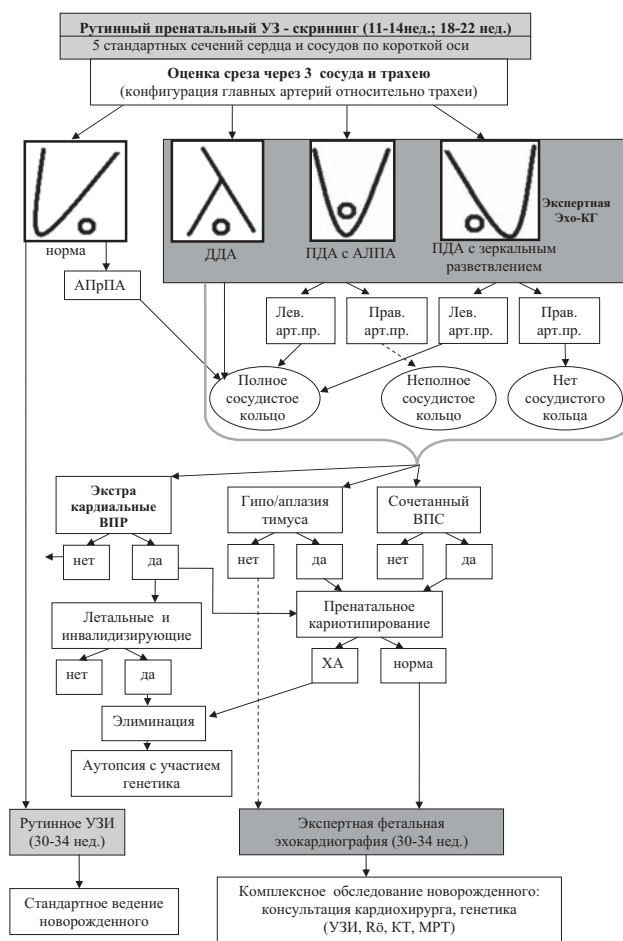
ная диагностика от 3 до 98 случаев аномалий дуги аорты всего 411 наблюдений (467 включая наши данные) (табл. 3). Наибольшее число случаев ПДА было обнаружено при ретроспективных исследованиях и при сочетании обоих подходов. В одной из последних публикаций российских авторов по этой теме [68], в которой анализируют 40 случаев ПДА, обнаруженных в 16 учреждениях в различных регионах, не указывается характер исследования (проспективный/ретроспективный) и объем выборки.

Характерной особенностью явилось то, что среди всех случаев ПДА, как и в нашей серии наблюдений, абсолютно преобладали варианты ПДА и АЛПА, в то время, как ПДА с зеркальным разветвлением упоминалась лишь в четырех сериях наблюдений, включая нашу. Соотношение выявленных ПДА с АЛПА к ПДА с зеркальным разветвлением составило 5,2:1, хотя считается, что ПДА с зеркальным разветвлением пренатально выявляется всего в 2–3 раза реже, чем с ПДА с АЛПА, а после рождения, наоборот, встречается даже чаще за счет сочетания с другими ВПС в большинстве случаев [12, 13, 15].

На наш взгляд, возможным объяснением этого факта является не истинно низкая частота встречаемости этой аномалии, а скорее недостаточная пренатальная выявляемость этой патологии, вследствие того, что врачи УЗД, отмечая нормальную V-образную конфигурацию главных артерий при оценке среза через 3 сосуда и трахею при рутинном УЗ-скрининге, по-видимому, не всегда обращают внимание на сторону направленности острого угла указанной V-конфигурации (т.е. иными словами попросту не замечают контрлатеральное расположение V-конфигурации при ПДА с зеркальным разветвлением, особенно если плод не располагается в головном предлежании).

Хотя принято считать, что сочетание с другими ВПС чаще наблюдается при ПДА с зеркальным разветвлением и значительно реже при ПДА с АЛПА, которая обычно является изолированной аномалией, в представленной нами серии наблюдений, сочетание этого типа ПДА с другими ВПС пренатально отмечалось в 39,6%, а с учетом ВПС дополнительно выявленных среди новорожденных в 62,3%. Аналогичные данные представлены в исследованиях V. Zidere [55], S. Li [63], J.A. Miranda [66], в которых сочетание ПДА и АЛПА с ВПС составило от 48% до 72% (в других сериях наблюдений [10, 56, 59–61, 63, 68] ассоциация с ВПС отмечалась от 0% до 18%), что, на наш взгляд, заслуживает внимания, так как нацеливает врачей УЗД на более тщательную оценку сердца плода и новорожденного. Как и в большинстве других исследований, в нашей серии среди ВПС преобладала тетрада Фалло. В вышеупомянутой статье [68] российских авторов приведены случаи изолировавшей ПДА и сочетанные ВПС, в

**Алгоритм пре- и постнатального обследования плода/новорожденного при ультразвуковой детекции аномалий латерализации дуги аорты**



ДДА – двойная дуга аорты; ПДА с АЛПА – правосторонняя дуга аорты с aberrантной левой подключичной артерией; ПДА с зеркальным разветвлением – ПДА с зеркальным разветвлением; АПPrPA – aberrантная правосторонняя подключичная артерия; Лев.арт.пр. – левый артериальный проток; Прав.арт.пр. – правый артериальный проток; ВПР – врожденный порок развития; ВПС – врожденный порок сердца;

Таблица 1

**Аномалии дуги аорты с наличием и отсутствием сосудистого кольца или сосудистой связки**

С сосудистым кольцом	
1.	Двойная дуга аорты
2.	Правосторонняя дуга аорты с aberrантной левой подключичной или безымянной артерией и левым артериальным протоком
3.	Правосторонняя дуга аорты с зеркальным разветвлением и левым артериальным протоком между левой ветвью легочной артерии и правосторонне расположенной нисходящей аортой
4.	Левосторонняя дуга аорты с aberrантной правой подключичной или безымянной артерией
5.	Циркулярная ретроэзофагальная дуга аорты (кольцевидная)
С сосудистой связкой	
1.	Левосторонняя дуга аорты с aberrантной правой подключичной или безымянной артерией и левым артериальным протоком
2.	Правосторонняя дуга аорты с aberrантной левой подключичной или безымянной артерией и правым артериальным протоком
3.	Кольцевидная ретроэзофагальная дуга аорты
Без сосудистого кольца и связки	
1.	Правосторонняя дуга аорты с зеркальным разветвлением и правосторонним артериальным протоком



Сравнительная характеристика распространенных вариантов ПДА

Особенности	С aberrантной левой подключичной артерией	С зеркальным отображением ветвей
Встречаемость	Наиболее часто	В 2-3 раза реже
Сердце (положение, размеры)	Без особенностей	Позиция часто изменена, может быть увеличено
Сосудистое кольцо	Присутствует	Нет
Респираторные и эзофагальные симптомы	Возможны	Нет
Сочетание с другими ВПС	5–70%	90–98%

Серия наблюдений пренатальной диагностики ПДА, опубликованных в 2002–2014 гг.

Автор (год)	Период	Подход	Выборка	Количество наблюдений	Сосудистое кольцо	ПДА, АЛПА/ВПС	ПДА зеркальная /ВПС	ДДАо	ХА
Achiron R. (2002)	1997-1999	Проспективный с ретроспективным анализом видео	18347	19	19	18/0	-	1/-	-
Zidere V. (2006)	1998-2005	Проспективный с ретроспективным анализом видео		75 (55 просп. +20 ретро)		71/50	-	4/-	23
Berg C. (2006)	1998-2005	Ретроспективный анализ	13000	71		26/4	23/23	2/-	9
Patel C.R. (2006)	-	Проспективный		6	6	4/2	-	2/1	1
Tuo G. (2009)	2002-2007	Проспективный и ретроспективный		6	11	6/-	-	5/1	3
Turan S (2009)	2009	Проспективный	3420	4	4	3/-	-	1/-	
Galindo A. (2009)	2000-2007	Проспективный и ретроспективный	-	48	18	15/2	30/29	3/-	5
Hsu K.C. (2011)	2004-2009	Проспективный и ретроспективный		3	3	3/3			
Li S. (2011)	2005-2009	Проспективный и ретроспективный	94321	41	41	41/-			
Miranda J.A. (2014)	2004-2012	Ретроспективный		98	12	18/13		6/-	15
Медведев М.В. (2014)		-	-	40		38/7	2/-		
Веропот-велян Н.П. (2014)	2004-2014 (III)	Проспективный	91051	56	34	53/21 (33)*	2/1	1/1	

Примечание: 33\* – количество всех случаев ВПС, обнаруженных пренатально – 21 и дополнительно 12 постнатально.

составе которых отдельно указывается также левая aberrантная подключичная артерия как самостоятельный порок, хотя само по себе указание на наличие этой структуры подразумевает один из компонентов, описанных вариантов ПДА, а не какой-либо обособленный ВПС.

Сочетание ПДА с другими экстракардиальными ВПР в нашей серии отмечено в 16,3%, хотя согласно проанализированным публикациям сочетание ПДА с прочими ВПР нетипично и обычно является случайной находкой. [68, 78]. В трех случаях нашей серии ПДА отмечалась при синдромах гетеротаксии. Наибольшее количество случаев гетеротаксии – 19 было обнаружено в исследовании С. Berg [56], но при этом авторами не был указан тип ПДА.

Как было отмечено выше, при сочетании с ХА ПДА чаще всего ассоциирует с делецией 22q11, которая при изолированной ПДА пренатально обнаруживается в 8% наблюдений, а при сочетаниях с другими ВПС в 46% случаев [55]. Постнатально при изолированной ПДА делеция 22q11 выявляется в 20–25%, а при сочетании с другими ВПС более чем в 50% слу-

чаев [17–19]. При наличии конотрункальных аномалий в сочетании с aberrантной подключичной артерией делеция 22q11 выявляется в 75% наблюдений. Чаще всего эта микроделеция выявляется при изолированной подключичной артерии, а также в сочетании с прерыванием дуги аорты [17, 18]. Учитывая, что одним из проявлений делеции 22.11 при синдроме Ди Джорджи является гипоплазия или аплазия вилочковой железы мы считаем целесообразным при оценке сечения через 3 сосуда и трахею учитывать наличие и размеры вилочковой железы. Ни в одном из наших наблюдений у плодов с ПДА не было обнаружено гипо/аплазии вилочковой железы при проведении УЗИ, а также при последующем ретроспективном анализе эхограмм. Описаны немногочисленные случаи сочетания ПДА с трисомиями 21-й и 13-й хромосом [20, 55, 56, 59]. В 6 из представленных в табл. 3 исследований [55–57, 59, 61, 66] были выявлены ХА у плодов с ПДА, преимущественно случаи с микроделецией 22q11. В нашей серии не было обнаружено ХА среди пренатально кариотипированных плодов. Не было отмечено патогномичных клинических проявлений каких-либо

ХА, в том числе SATCH 22 (синдромов Ди Джорджи, Шпрингеля, Такао) и среди родившихся детей с ПДА за все время их последующего постнатального наблюдения, включая консультацию генетика (однако, абсолютная достоверность этого утверждения требует применения методов молекулярной цитогенетики – FISH или сравнительной геномной гибридизации).

Учитывая, что рутинное кариотипирование, как правило, малоэффективно, регулярные трисомии представляют случайные находки и, как уже было отмечено выше, при ПДА чаще встречается микроделеция 22q11, при решении вопроса необходимости применения FISH или CGH следует обязательно приводить эхографическую оценку вилочковой железы, для чего можно использовать тимоторакальный индекс, значение которого <0,44 свидетельствует о гипоплазии вилочковой железы [82].

По результатам статистического анализа наших данных удельный вес ПДА в структуре как пренатально выявленных, так и постнатально диагностированных ВПС, составил 7,4%, что в два раза выше данных других исследований – 1–3,8% [83–86]. На наш взгляд, это объясняется большими разрешающими возможностями современных методов диагностики, по сравнению с теми, которые использовались в 30–60-е годы прошлого века.

В большинстве из проанализированных нами публикаций по пренатальной диагностике ПДА не было представлено сведений по долгосрочному катамнестическому наблюдению детей с этой патологией. В отдельных наблюдениях у новорожденных были отмечены различные симптомы трахеозофагальной компрессии, а в одном случае проявившееся на 3-й день после рождения критический стеноз АЛПА потребовал проведения стентирования с помощью транслюминальной ангиопластики [58]. В нашей выборке при долгосрочном катамнестическом наблюдении практически половина детей, по данным 28 анкетированных матерей, имели умеренные и гастроэзофагальные нарушения, не требующие проведения оперативного лечения, однако это не отменяет необходимости их дальнейшего диспансерного наблюдения семейным врачом или, возможно, узкопрофильным специалистом, а также остальных детей с ПДА, учитывая возможность поздней манифестации трахеозофагальной компрессии.

### ВЫВОДЫ

Таким образом, исходя из результатов собственных исследований и обзора многочисленных данных литературы, можно подытожить, что:

- современные возможности ультразвуковых технологий позволяют выявлять указанные аномалии латерализации дуги аорты пренатально как в серовещном режиме, так и с помощью цветového доплеровского картирования кровотока, которые лучше всего детектируются при ультразвуковой оценке поперечных сечений магистральных сосудов сердца в верхнем средостении плода, и могут быть заподозрены при рутинном исследовании при анализе положения нисходящей грудной аорты при оценке 4-камерного среза сердца;

- варианты ПДА, формирующие сосудистое кольцо необходимо дифференцировать с ДДА и между собой: при формировании сосудистого кольца, когда артериальная связка прикрепляется не к самой нисходящей Ао, а к ее дивертикулу, который может располагаться ретроэзофагально и иметь различные размеры и форму, степень компрессии при этом типе ПДАо не уступает ДДА. Тогда как вариант сосудистого кольца, при котором артериальный проток соединяет левую легочную артерию с основанием левой подключичной артерии, а АЛПА выходит из аорты четвертой ветвью, является наиболее распространенным и обычно менее узким, чем в предыдущем типе. При этом типе сосудистого кольца реже встречаются сопутствующие ВПС.

Как уже было отмечено выше, постнатальная эхокардиография не позволяет выявить правостороннюю дугу аорты, сосудистые кольца или связки, что требует применения других методов лучевой диагностики – МРТ, КТ, рентгеноконтрастной ангиографии.

Аномалии латерализации дуги аорты имеют три основных клинических приложения:

- сочетание с другими ВПС;
- ассоциация с хромосомными аномалиями;
- механическая компрессия дыхательных путей и пищевода сосудистым кольцом или сосудистой связкой.

Эти особенности обязательно необходимо учитывать как на этапе установления диагноза, так и последующей тактики ведения в перинатальный и постнатальный период (схема 1), что предполагает проведение экспертной фетальной эхокардиографии, пренатального кариотипирования, консультацию детского кардиохирурга и других профильных специалистов со всем необходимым объемом инструментального обследования.

### Ультразвукова пренатальна діагностика правобічної і подвійної дуги аорти (аналіз 56 спостережень)

*Н.П. Веропотвелян, А.А. Бондаренко*

Проведено аналіз частоти основних ультразвукових проявів, поєднаних аномалій, наслідків і постнатальних клінічних проявів, пренатально виявлених випадків правобічної і подвійної дуги аорти (ПбДА, ПДА). З 2004 по 9 міс 2014 р. проведено проспективне дослідження пренатальної детекції ПбДА і ПДА при ультразвуковому безвзбірковому скринінгу рандомізованої групи 60 090 вагітних і 30 961 вагітної групи високого перинатального ризику. Виявлено 1 випадок ПДА та 55 випадків ПбДА, з них 53 випадки з аберантною лівою підключичною артерією і 2 випадки з дзеркальним розгалуженням. У 34 плодів детектувалося судинне кільце. У 21 випадку ПбДА поєднувалася з іншими вродженими вадами серця (ВВС) (у тому числі 5 у складі МВІР і 3 при синдромі гетеротаксії), в 4 випадках – з іншими екстракардіальними аномаліями. Каріотиповано 16 плодів (переважно з поєднаними аномаліями), в жодному випадку не виявлено хромосомної патології. Вагітність була перервана в 15 випадках, у 36 закінчилася пологами, у 5 випадках триває.

У 12 з народжених дітей додатково були виявлені переважно малі аномалії серця. У 28 з народжених дітей простежених катамнез від 1 міс до 10 років, у 13 з них відзначені клінічні прояви компресії трахеї і стравоходу, зумовлені судинним кільцем. З 17 дітей із значеними аномаліями дуги аорти і супутніми ВВС 8 були прооперовані. ПбДА може виявлятися при фетальній ехокардіографії починаючи з 11 тиж вагітності. Ізольована ПбДА має низький ризик хромосомних аномалій та позитивний прогноз, у половині дітей відсутня клінічна симптоматика, зумовлена судинним кільцем. Прогноз ПбДА при поєднаних ВВС залежить від тяжкості цих ВВС, а також від характеру екстракардіальних аномалій розвитку.  
**Ключові слова:** правобічна дуга аорти, подвійна дуга аорти, судинне кільце, пренатальна ультразвукова діагностика.

### Prenatal ultrasound diagnosis of right-sided and double aortic arch (analysis of 56 cases)

*N.P. Veropotvelyan, A.A. Bondarenko*

To analyse the rate, main echo-characteristics, associated conditions, outcome and postnatal clinical implications of right aortic arch (RAA) and double aortic arch (DAA) detected in fetal life. Between 2004 and 9 mon. 2014, 60090 low risk pregnant women and 30961 high perinatal risk pregnant were scanned in the our tertiary centre. All cases RAA and DAA were prospectively diagnosed. DAA was found in 1 case, RAA was identified in 55 fetuses: 53 of them with the aberrant left subclavian artery and 2-with mirror image branching. 34 fetuses have a vascular rings. 21 case of RAA were associated with other congenital heart diseases (5 of them with the multiple anomalies and

3 with heterotaxy syndrome) and 4 with the extracardiac anomalies. 16 fetuses with RAA (previously with associated anomalies) were prenatally karyotyped – all without chromosomal anomalies. The pregnancy was terminated in 15 cases, 36 – delivered at term, 5 are continue. At 12 infants small cardiac defects were additionally detected after delivery. 28 children were follow-up from 1 month to 10 years, 13 of them have a clinical signs of the trachea and esophageal compression caused by vascular ring. 8 of 17 children with aortic arch anomalies and associated heart abnormalities were operated. The diagnosis

of a right-sided aortic arch can be made by fetal echocardiography, from as early as 11 weeks' gestation. Isolated RAA has a good prognosis, and in the half of the children it is an asymptomatic vascular variant with a relatively low risk for chromosomal anomaly. The prognosis of RAA with CHD depends on the complexity of the CHD and/or the associated extracardiac anomalies.

**Key words:** right-sided aortic arch, double aortic arch, vascular ring, prenatal ultrasound.

### Сведения об авторах

**Веропотвелян Николай Петрович** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, Днепропетровская область, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564)92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua

**Бондаренко Алла Алексеевна** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, Днепропетровская область, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564)92-49-30. E-mail: genetika@ukrpost.ua

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Fioratti G., Aglietti F. *Observazione anatomica. Saggi. Sci // Litterari Acad. Padova.* 1763. – V. 1. – P. 69–72.
2. Corvisart J.N. *Essais sur les Maladies et les Lesions Organiques du Coeur et des Gros Vaisseaux.* 1818. // Mequignon-Marvis, Paris 3rd ed. – P. 206.
3. Садлер Т.В. *Медицинская эмбриология по Лангману // Львов: Наутилус,* 2001. – С. 550.
4. Becker AE, Anderson RH. *Cardiac embryology: a help or a hindrance in understanding congenital hearts disease.* In: Nora JJ, ed. *Congenital Heart Disease: Causes and Processes.* New York: Futura Publishing Co, 1984. – P. 339–58.
5. Edwards JE. *Anomalies of the derivatives of the aortic arch system // Med. Clin North Am* 1948. – V. 32. – P. 925–48.
6. Biedermann F. *Der rechtsseitige Aortenbogen im Rontgenbild // Fortschr. Rontgenstrahl.* – 1931. – V. 43. – P. 168.
7. Liechty J.D., Shields T.W., Anson B.J. *Variations pertaining to the aortic arches and their branches // Quart. Bull. Northw. Univ. med. Sch.* – 1957. – V. 31. – P. 136.
8. Anson B.J. *The aortic arch and its branches.* In *Development and Structure of the Cardiovascular System,* ed. A.A. Luisada, McGraw-Hill, Toronto, London. – 1961. – P. 119.
9. Nozaki S., Maki T. *Rocntgenologic considerations in the diagnosis of the Aortic arch anomalies // Tokyo-Jji-Shinshi,* 1950. – V. 67. – P. 5.
10. Achiron R, Rotstein Z, Heggesh J. *Anomalies of the fetal aortic arch: a novel sonographic approach to in-utero diagnosis // Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2002. – V. 20. – P. 553–7.
11. Hastreiter A.R., D'Cruz I.A., Cantez T. *Right-sided Aorta Part I: Occurrence of Right Aortic Arch in Various Types of Congenital Heart Disease// Brit. Heart. J.* – 1996. – V. 28. – P. 722.
12. D'cruz I.A, Cantez T., Namin E.P., Licata R., Hastreiter A.R. *Right-sided Aorta Part II: Right Aortic Arch, Right Descending Aorta, and Associated Anomalies// Brit. Heart. J.* – 1996. – V. 28. – P. 722–739.
13. Weinberg P.M. *Aortic arch anomalies.* In: Allen HD, Clark EB, Gutgesell HP, Driscoll DJ, eds. *Moss and Adams' Congenital Heart Disease in Infants, Children and Adolescents // Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins* 2001. – P. 707–35.
14. Mishaly D, Birk E, Katz J, Vidne B.A. *Interruption of right sided aortic arch. Case report and review of the literature // J Cardiovasc Surg (Torino).* – 1995. – V. 36 (3). – P. 277–9.
15. McElhinney D.B., Tworetzky W, Hanley F.L, Rudolph A.M. *Congenital obstructive lesions of the right aortic arch // Ann Thorac Surg.* – 1999. – V. 67 (4). – P. 1194–202.
16. Wood J.A, Carachi R. *The right-sided aortic arch in children with oesophageal atresia and tracheo-oesophageal fistula // Eur J Pediatr Surg.* – 2012. – V. 22 (1). – C. 3–7.
17. Momma K, Matsuoka R, Takao A. *Aortic arch anomalies associated with chromosome 22q11 deletion (CATCH 22) // Pediatr Cardiol.* – 1999. – V. 20. – P. 97–102.
18. McElhinney DB, Clark BJ 3rd, Weinberg PM et al. *Association of chromosome 22q11 deletion with isolated anomalies of aortic arch laterality and branching // I Am Coll Cardiol.* – 2001. – V. 37. – P. 2114–19.
19. Rauch R, Rauch A, Koch A et al. *Laterality of the aortic arch anomalies of the subclavian artery – reliable indicators for 22q11,2 deletion syndrome? // Ear J Pediatr* 2004. – V. 163. – P. 642–5.
20. Morales-Roselló J., Lázaro-Santander R. *Prenatal diagnosis of Down syndrome associated with right aortic arch and dilated septum cavi pelucidii // Case Rep Obstet Gynecol.* – 2012.
21. Веропотвелян Н.П., Клипова Л.В., Стреляев Е.А., Бахтина Е.А. *Пренатальная диагностика правосторонней дуги аорты в сочетании с коарктацией и неполной формой предсердно-желудочкового канала у ребенка с CHARGE-ассоциацией // Клиническая генетика и пренатальная диагностика.* – 2005. – С. 124–125.
22. Медведев М.В. *Пренатальная эхокардиография: дифференциальный диагноз и прогноз. // 2-е изд. перераб. – М.: Реал Тайм. – 2009. – С. 190–192.*
23. Банкл Г. *Врожденные пороки сердца и крупных сосудов // М.: Медицина. – 1980. – С. 195–203.*
24. Moes C.A., Freedom R.M. *Rare types of aortic arch anomalies // Pediatr Cardiol.* – 1993. – V. 14 (2). – P. 93–101.
25. Chun K, Colombani P.M, Dugeon D.L, Haller J.A. *Diagnosis and management of congenital vascular rings: a 22-year experience // Ann Thorac Surg* 1992. – V. 53. – P. 597–603.
26. Kocis K.C, Midgley F.M, Ruckman R.N. *Aortic arch complex anomalies: 20-year experience with symptoms, diagnosis, associated cardiac defects, and surgical repair. // Pediatr Cardiol* 1997. – V. 18. – P. 127–32.
27. Donnelly L.F, Fleck R.J, Pacharn P. *Aberrant subclavian arteries: cross-sectional imaging findings in infants and children referred for evaluation of extrinsic airway compression // AJR Am J Roentgenol* 2002. – V. 178. – P. 1269–74.
28. Cina C.S, Althani H, Pasenau J, Abouzahr L. *Kommerell's diverticulum and right-sided aortic arch: a cohort study and review of the literature // J Vase Surg* 2004. – V. 39. – P. 131–9.
29. Gupta M.L., Bhandari C, Mishra M, Sinha J. *Tracheobronchial compression by right-sided aortic arch in a middle aged male // Indian J Chest Dis Allied Sci.* – 2012. – V. 54 (1). – P. 45–7.
30. Panduranga P, Al-Delamie T, Ratnam L, Al-Mukhaini M, Zachariah S. *Repair of Kommerell's diverticulum with aberrant left subclavian artery in an elderly patient with right aortic arch and dysphagia lusoria // J Card Surg.* – 2011. – V. 26 (6). – P. 637–40.
31. Miller J.M., Miller K.S. *A note on the historical aspects of dysphagia lusoria // Am. Surg.* – 1992. – V. 58. – P. 502–503.
32. Shum D.J, Clifton M.S, Coakley F.V et al. *Prenatal tracheal obstruction due to double aortic arch: a potential mimic of congenital high airway obstruction syndrome // AJR Arr. J Roentgenol* 2007. – V. 188. – P. 82–5.
33. Van Son JAM, Julsrud P.R, Hagler D.J et al. *Surgical treatment of vascular rings: The Mayo Clinic experience // Mayo Clin Proc* 1993. – V. 68. – P. 1056–63.
34. Ishikawa N, Oi M, Maruta K, Iizuka H, Kawaura H. *Surgical treatment for right aortic arch with Kommerell's diverticulum // Asian Cardiovasc Thorac Ann.* – 2013. – V. 21 (6). – P. 724–6.
35. Monaco M, Lillo S, La Marca Giordano A, Contaldo A, Schiavone V. *Endovascular Repair of a Right-sided Thoracic Aortic Aneurysm with Kommerell Diverticulum and Aberrant Left Subclavian Artery // Ann Vasc Surg.* – 2014. – V. 15.
36. Lawther W.A. *Diagnosis and surgical correction of persistent right aortic arch and oesophageal achalasia in the dog and cat // Aust Vet J.* – 1970. – V. 46 (7). – P. 326–9.
37. Bortoff B, Sisson D.D. *Hypoplastic aberrant left subclavian artery in a dog with a persistent right aortic arch // Journal of Veterinary Cardiology,* 2012. – V. 14 (2). – P. 381–385.
38. Philipp U, Menzel J, Distl O. *A rare form of persistent right aorta arch in linkage disequilibrium with the DiGeorge critical region on CFA26 in German Pinschers. // J Hered.* – 2011. – P. 102.
39. Buchanan J.W. *Thoracic surgery in*

- the dog and cat. 3. Patent ductus arteriosus and persistent right aortic arch surgery in dogs // *J Small Anim Pract*. – 1968. – V. 9 (8). – P. 409–28.
40. Saunders A.B, Winter R.L, Griffin J.F, Thieman Mankin K.M, Miller M.W. J Vet Surgical management of an aberrant left subclavian artery originating from a left patent ductus arteriosus in a dog with a right aortic arch and abnormal branching // *Cardiol*. 2013. – V. 15 (2). – P. 153–9.
41. Margolis J, Bilfinger T, Labropoulos N. A right-sided aortic arch and aberrant left subclavian artery with proximal segment hypoplasia. // *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2012.V.14(3). P.370-1.
42. Ebner L, Huber A, Christe A. Right aortic arch and Kommerell's diverticulum associated with acute aortic dissection and pericardial tamponade // *Acta Radiol Short Rep*. – 2013. – V. 28. – P. 2.
43. Motoki M, Hattori K, Kato Y, Takahashi Y, Kotani S, Nishimura S, Shibata T. Endovascular repair of ruptured aberrant left subclavian artery with right aortic arch // *Ann Thorac Surg*. – 2013. – V. 95 (2). – P. 699–701.
44. Hayabuchi Y, Inoue M, Sakata M, Ohnishi T, Kagami S. Subclavian and pulmonary artery steal phenomenon in a patient with isolated left subclavian artery and right aortic arch // *J Clin Ultrasound*. – 2013. – V. 41 (4). – P. 265–8.
45. Kubo N, Ohira M, Lee T, Sakurai K, Toyokawa T, Tanaka H, Muguruma K, Kimura K, Nagahara H, Noda E, Amano R, Ohtani H, Yamashita Y, Yashiro M, Maeda K, Hirakawa K. Successful resection of esophageal cancer with right aortic arch by video-assisted thoracoscopic surgery: a case report // *Anticancer Res*. – 2013 Apr; 33 (4):1635–40.
46. Nakada T, Sakao Y, Gorai A, Uehara H, Mun M, Okumura S. Two patients of left lung cancer with right aortic arch: review of eight patients // *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. – 2012. – V. 60 (8). – P. 537–41.
47. Chai O.H, Han E.H, Kim H.T, Song C.H. Right-sided aortic arch with the retroesophageal left subclavian artery as the fourth branch // *Anat Cell Biol*. – 2013. – V. 46 (2). – P. 167–70.
48. Assman H. Klinische Röntgendiagnostik der inneren Erkrankungen Ed.3. Leipzig F.C.W. Vogel. – 1924. – P. 103.
49. Ogunbiyi OA, Makanjuola D. Right aortic arch: CT. diagnosis // *Afr J Med Sci*. – 1994. – V. 23 (1). – P. 23–7.
50. Chaoui R, Schneider B.E.S, Kalache K.D. Right aortic arch with vascular ring and aberrant left subclavian artery: prenatal diagnosis assisted by three-dimensional power Doppler ultrasound // *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003. – V. 22. – P. 661–3.
51. Веропотвелян Н.П., Бондаренко А.А., Коротков А.В., Стреляев Е.А. УЗ-пренатальная диагностика правосторонней дуги аорты: анализ 19 наблюдений. – С. 70–71.
52. Веропотвелян Н.П., Бондаренко А.А., Стреляев Е.А., Клипова Л.В., Коротков А.В. Пренатальная ультразвуковая диагностика правосторонней дуги аорты в сочетании с экстракардиальными аномалиями и генетическими синдромами. – С. 25.
53. Veropotvelyan M.P., Raad T, Kurkevych A., Romanyuk O. Case of the week #237// [www.thefetus.net](http://www.thefetus.net). 2008.
54. Tschirch E., Chaoui R., Wauer R., Schneider M., Diger M.Ru. Perinatal management of right aortic arch with aberrant left subclavian artery associated with critical stenosis of the subclavian artery in a newborn // *Ultrasound Obstet Gynecol* 2005. – V. 25. – P. 296–298
55. Zidere V, Tsapakis E.G, Huggon I.C, Allan L.D. Right aortic arch in the fetus // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2006. – V. 28 (7). – P. 876–81.
56. Berg C, Bender F, Soukup M, Geipel A, Axt-Fliedner R, Breuer J, Herberg U, Gembruch U. Right aortic arch detected in fetal life // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2006. – V. 28 (7). – P. 882–9.
57. Patel C.R., Lane J.R., Spector M.L, Smith P.C. Fetal echocardiographic diagnosis of vascular rings. *Am J Ultrasound in medicine* 2006. – V. 25. – P. 251–257.
58. Patel C.R., Smith G.L., Lane J.R., Robinson H.B. Prenatal Echocardiographic Diagnosis of a Right Aortic Arch and Bilateral Arterial Duct With Isolation of the Left Subclavian Artery From the Left Pulmonary Artery. // *J Ultrasound Med* 2007. – V. 26. – P. 1107–1110.
59. Tuo G, Volpe P, Bava G.L, Bondanza S, De Robertis V, Pongiglione G, Marasini M. Prenatal diagnosis and outcome of isolated vascular rings // *Am J Cardiol*. – 2009. – V. 1; 103 (3). – P. 416–9.
60. Turan S, Turan O.M, Maisel P, Gaskin P, Harman C.R, Baschat A.A. Three-dimensional sonography in the prenatal diagnosis of aortic arch abnormalities // *J Clin Ultrasound*. – 2009. – V. 37 (5). – P. 253–7.
61. Galindo A, Nieto O, Nieto M.T, Rodriguez-Martín M.O, Herraiz I, Escribano D, Granados M.A. Prenatal diagnosis of right aortic arch: associated findings, pregnancy outcome, and clinical significance of vascular rings // *Prenat Diagn*. – 2009. – V. 29 (10). – P. 975–81.
62. Hsu K.C, Tsung-Che Hsieh C, Chen M, Tsai H.D. Right aortic arch with aberrant left subclavian artery-prenatal diagnosis and evaluation of postnatal outcomes: report of three cases // *Taiwan J Obstet Gynecol*. – 2011. – V. 50 (3). – P. 353–8.
63. Li S, Luo G, Norwitz E.R, Wang C, Ouyang S, Yao Y, Chen C, Wen H, Chen X, Bi J. Prenatal diagnosis of congenital vascular rings and slings: sonographic features and perinatal outcome in 81 consecutive cases // *Prenat Diagn*. – 2011. – V. 31 (4). – P. 334–46.
64. Silva F, Godinho C, Carriço A. Prenatal diagnosis of right aortic arch by fetal echocardiography // *Rev Port Cardiol*. – 2011. – V. 30 (10). – P. 803.
65. Nakata M, Suzuki Y, Hotta N, Sunasaka T, Numa F. Prenatal diagnosis of right aortic arch with mirror-image branching without associated anomalies. // *J Obstet Gynaecol Res*. – 2013. – V. 39 (5). – P. 1077–80.
66. Miranda J.O, Callaghan N, Miller O, Simpson J, Sharland G. Right aortic arch diagnosed antenatally: associations and outcome in 98 fetuses // *Heart*. – 2014. – V. 100 (1). – P. 54–9.
67. Макагон А.В., Елисеенко И.Б., Каленицкая Л.В., Андрияшина И.В. Правая дуга аорты // *Пренатальная диагностика*, 2011. – Т. 10, № 4. – С. 309–316.
68. Медведев М.В., Алтынник Н.А., Шатоха Ю.В., Грамматикова О.А. Правая дуга аорты: мультицентровой анализ случаев пренатальной диагностики. // *Пренатальная диагностика*, 2014. – Т. 13, № 3. – С. 194–200.
69. Yagel S., Silverman N.H., Gembruch U. *Fetal Cardiology* (eds): *Fetal cardiology: embryology, genetics, physiology, echocardiographic evaluation, diagnosis and perinatal management of cardiac diseases* // *European Journal of Pediatrics*. – 2003. – V. 162 (9). – P. 658–658.
70. Edwards J.E. Malformation of the aortic arch system manifested as Vascular rings // *Lab Invest* 1953. – V. 2. – P. 56–75.
71. Stewart J.R, Kincaid O.W, Titus J.L. Right aortic arch: plain film diagnosis and significance // *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med*. – 1966. – V. 97 (2). – P. 377–89.
72. Knight L, Edwards J.E. Right aortic arch. Types and associated cardiac anomalies // *Circulation*. – 1974. – V. 50 (5). – P. 1047–51.
73. Kommerell B. Verlagerung des Ösophagus durch eine abnorm verlaufende Arteria subclavia dextra (Arteria lusoria) // *Fortschr Geb Roentgenstrahlen* 1936. – V. 54. – P. 590–5.
74. Yagel S, Arbel R, Anteby EY et al. The three vessels and trachea view (3VT) in fetal cardiac scanning // *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002. – V. 20. – P. 340–5.
75. Yoo S.J, Lee Y.H, Kim E.S, Ryu H.M, Kim M.Y, Choi H.K, Cho K.S, Kim A. Three-vessel view of the fetal upper mediastinum: an easy means of detecting abnormalities of the ventricular outflow tracts and great arteries during obstetric screening // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 1997. – V. 9 (3). – P. 173–82.
76. Yoo S.J, Min J.Y, Lee Y.H, Roman K, Jaeggi E, Smallhorn J. Fetal sonographic diagnosis of aortic arch anomalies // *Ultrasound Obstet Gynecol* 2003. – V. 22. – P. 535–546.
77. Jeanty P., Chaoui R., Tihonenko I., Grochal F. A review of findings in fetal cardiac section drawings. Part 3: the 3-vessel-trachea view and variants // *J Ultrasound Med*. – 2008. – V. 27 (1). – P. 109–17.
78. Дженти Ф., Шаои Р., Медведев М. Анатомические эскизы в эхографии плода. – М.: Реал Тайм, 2007. – С. 40.
79. Abuhamad A., Chaoui R. *A Practical Guide to Fetal Echocardiography: Normal and Abnormal Hearts*// 2nd Ed Lippincott Williams & Wilkins, 2010. – P. 298–379.
80. Yagel S, Cohen S.M, Shapiro I, Valsky D.V. 3D and 4D ultrasound in fetal cardiac scanning: a new look at the fetal heart // *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007. – V. 29. – P. 81–95.
81. Bronshtein M, Lober A, Berant M. Sonographic diagnosis of fetal vascular rings in early pregnancy // *Am J Cardiol*. – 1998. – V. 81. – P. 101–3.
82. Chaoui R, Heling K-C, Sarut Lopez A, Thiel G, Karl K. The thymic-thoracic ratio in fetal heart defects: a simple way to identify fetuses at high risk for microdeletion 22q11. // *Ultrasound Obstet Gynecol*. – 2011. – V. 37. – P. 397–403.
83. Abbott M.E. *Atlas of congenital heart disease* / M.E. Abbott. New York: American Heart Association, 1936.
84. Gross R.E. Surgical relief for tracheal obstruction from a vascular ring / R.E. Gross // *N. Engl. J. Med*. – 1945. – Vol. 233. – P. 586–590.
85. Вишневецкий А.А. Врожденные пороки сердца и крупных сосудов / А.А. Вишневецкий, Н.К. Галанкин. – М.: Изд-во мед. литературы, 1962. – 578 с.
86. Gross R.E. Thoracic surgery for infants / R.E. Gross // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. – 1964. – Vol. 48. – P. 229–309.

Статья поступила в редакцию 17.11.2014



# Повторний кесарів розтин: діагностика і профілактика перинатальної патології, відновлення репродуктивного здоров'я

Ю.П. Вдовиченко, І.М. Шлапак

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

Результати проведених досліджень свідчать про можливість розширення показань для самостійного розродження жінок з рубцем на матці без погіршення перинатальних результатів розродження. Комплексний, поетапний підхід з використанням клінічних і додаткових методів дослідження дозволяє виділити пацієнток для природного розродження після першого кесарева розтину, причому починаючи з етапу жіночої консультації і закінчуючи акушерським стаціонаром. Широке впровадження отриманих результатів дозволить, на нашу думку, зберегти репродуктивне здоров'я жінок при одночасному поліпшенні перинатальних результатів і постнатальної адаптації новонароджених.

**Ключові слова:** кесарів розтин, перинатальна патологія, репродуктивна функція.

Операція кесарева розтину (КР) останніми роками є найпоширенішою в акушерстві [1, 5]. Частота КР не має тенденції до зниження і складає, за даними різних авторів, від 11% до 29%, досягаючи 40% і більш в родопомічних закладах, що виконують функції перинатальних центрів [2].

Висока частота КР спричинила низку нових проблем: з одного боку, це зростання частоти гнійно-септичних захворювань і пошуки ефективних заходів їх профілактики і лікування, з іншого – складнощі ведення вагітності і пологів при рубці на матці після КР, особливо з точки зору зниження перинатальної патології [4].

Понад 30% жінок, що перенесли операцію КР, планують повторну вагітність і пологи, які в 60–90% випадків завершуються повторною операцією через високий ризик розриву матки по рубцю [6]. Проте повторний КР є технічно складнішою операцією. Материнська захворюваність і порушення репродуктивної функції при повторній операції в 3–4 рази вища, ніж при пологах через природні пологові шляхи [8].

Успіх мимовільних пологів після КР визначається, перш за все, наявністю рубця на матці і у зв'язку з цим усе більшої актуальності набувають питання репарації шва на матці, які багато в чому визначають перебіг раннього післяопераційного періоду, а надалі – перебіг подальшої вагітності і її результат [9].

Основними передумовами для хорошої регенерації тканин і формування повноцінного рубця служать оптимальні умови кровопостачання, що виключають розвиток ішемії і гіпоксії тканин в області шва, і мінімальну запальну реакцію, що визначається способом відновлення розітнутої стінки матки і видом шовного матеріалу [3]. Є наполеглива необхідність в проведенні подальших морфологічних досліджень для виявлення особливостей рубця залежно від методу відновлення матки, шовного матеріалу і тривалості існування рубця.

Згідно з даними літератури, оптимальним часом для настання подальшої вагітності після абдомінального розро-

дження вважається термін від одного року до 2–4 років [7]. Проте на сучасному етапі немає остаточних даних про морфологічні зміни поперечної рубця в нижньому матковому сегменті залежно від давності перенесеної операції КР. У зв'язку з цим відсутні науково обґрунтовані рекомендації відносно часу настання вагітності після операції на матці.

Не дивлячись на значне число наукових публікацій з проблеми повторного КР, неможливо вважати її повністю вирішеною, особливо в плані діагностики і профілактики акушерської і перинатальної патології, а також реабілітації репродуктивної функції пацієнток.

Усе викладене вище стало підставою для проведення даного наукового дослідження, що дозволяє вирішити важливу проблему сучасного акушерства і гінекології.

**Мета дослідження:** зниження частоти патологічних змін репродуктивного здоров'я, поліпшення перинатальних результатів розродження і постнатальної адаптації новонароджених за наявності рубця на матці після КР на основі вдосконалення і впровадження алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних і реабілітаційних заходів.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вивчення перебігу вагітності, характеру розродження, післяпологового періоду і стану лактації у жінок з рубцем на матці проведено комплексне обстеження 300 пацієнток з рубцем на матці, яких було розподілено на дві групи: 1-у групу склали 250 жінок з рубцем на матці, яким було виконано повторний КР, до 2-ї групи ввійшли 50 жінок з рубцем на матці, розроджених через природні пологові шляхи.

Для аналізу перинатальних результатів у жінок з рубцем на матці проведено додаткове розділення новонароджених 1-ї групи на підгрупу 1.1 – 166 дітей, народжених шляхом планового КР до початку пологової діяльності; 1.2 підгрупа – 84 дитини, народжених шляхом КР з початком пологової діяльності.

Контрольну групу склали 50 першонароджуючих, розроджених через природні пологові шляхи і їх новонароджені.

На кожну пацієнтку заповнювали розроблену нами карту обстеження, яка дозволяла враховувати дані анамнезу, результати об'єктивного і додаткових методів дослідження, спосіб розродження, наявність і характер ускладнень у пологах, особливості перебігу післяпологового періоду, лактаційну функцію, стан психоемоційного статусу.

При виконанні дослідження проводили:

- загальноклінічне обстеження;
- клініко-лабораторні методи діагностики (загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові);
- функціональний стан фетоплацентарного комплексу (УЗД, доплерометрія, оцінювання ендокринологічного статусу);
- бактеріологічне дослідження вмісту порожнини матки;
- цитологічне дослідження лохій;

- УЗД органів малого таза в післяпологовий період;
  - гістероскопія;
  - анкетування вагітних і породілей для вивчення психоемоційного статусу;
  - статистичне оброблення отриманого матеріалу.
- Удосконалений нами алгоритм включав такі моменти:
- жінки з рубцем на матці після КР складають групу високого ризику щодо розвитку плацентарної дисфункції, що диктує необхідність проведення специфічних діагностичних і лікувально-профілактичних заходів, починаючи з етапу жіночої консультації і закінчуючи акушерським стаціонаром;
  - тактика розродження жінок з рубцем на матці залежить від функціонального стану фетоплацентарного комплексу, наявності екстрагенітальної патології, розмірів і передлежання плода. Питання про метод розродження не слід вирішувати на етапі жіночої консультації, а лише в акушерському стаціонарі після комплексного клініко-лабораторного і функціонального обстеження;
  - психопрофілактична робота з жінками з рубцем на матці, спрямована на позитивне відношення до самостійного розродження, необхідно починати на етапі жіночої консультації і продовжувати в акушерському стаціонарі з підключенням медичного психолога;
  - при повторному абдомінальному розродженні жінок з рубцем на матці необхідно враховувати високий ризик інтраопераційних ускладнень, середньоважких форм асфіксії і післяопераційних ускладнень;
  - жінки, що перенесли повторне абдомінальне розродження складають групу високого ризику щодо розвитку гіперпластичних процесів ендометрія, що диктує необхідність використання, крім УЗД, діагностичної гістероскопії.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що рубець на матці після КР є однією з причин розвитку плацентарної дисфункції, що підтверджується високим рівнем затримки розвитку плода (50,4%), змінами об'єму навколоплідних вод (35,2%), посиленням кровотоку в артерії пупкового канатика і середньомозкової артерії, а також дисгормональними і дисметаболічними порушеннями.

Основними показаннями для повторного абдомінального розродження є розвиток плацентарної дисфункції (40,4%), неспроможність рубця на матці (33,2%), яка підтверджується під час операції лише в 16,4%; відмова жінок від вагінальних пологів (20,8%), екстрагенітальна патологія (17,6%), крупний плід (12,8%) і тазове передлежання (8,8%). У плановому порядку розроджено 66,4% жінок, в ургентному – 33,6%. Частота інтраопераційних ускладнень складає 17,2%.

Психоемоційні особливості у жінок з рубцем на матці залежать від методу розродження, при цьому варіант самостійних пологів є більш сприятливим, що підтверджується такими моментами:

- задоволені варіантом розродження 78,0% при природних пологах і 20,3% – при повторному КР;
- високий рівень тривожності за стан дитини відзначений у 43,2% жінок, розроджених оперативним шляхом і в 2,0% – самостійно;
- високий рівень самооцінки відзначений у 86,0% жінок після природних пологів і у в 7,4% – після повторного КР.

Стан лактації у жінок з рубцем на матці після КР залежить від методу розродження і характеризується нормальним становленням лактації у 25,7% жінок після повторного КР і в 88,0% – після самостійних пологів, при цьому частота

гіпогалактії знижується в 5,7 разу (з 68,8% до 12,0%), змішаного вигодовування – в 6,5 разу (з 73,5% до 11,3%) при одночасному поліпшенні якісних показників грудного молока (вміст білків, ліпідів, вітамінів і імуноглобулінів).

Самостійне розродження жінок з рубцем на матці не впливає на частоту субінволюції матки (16,8% і 16,0%), але дозволяє знизити рівень лохіо- і гематометри (з 16,8% до 6,0%), антибіотикопрофілактики (з 85,0% до 28,0%), перебування в стаціонарі (на 2,8±0,3 дня), а також нормалізувати мікробіологічний статус пологових шляхів і цитологічні зміни в лохіях (зниження запальної реакції на 3,1±0,3 дня).

Перинатальні результати розродження у жінок з рубцем на матці залежать від функціонального стану фетоплацентарного комплексу, а також від методу розродження, причому при самостійних пологах відбувається збільшення частоти задовільного стану новонароджених (з 73,8% до 92,0%) за рахунок зниження середньої ступеня тяжкості (з 22,5% до 8,0%) і попередження важких форм (лише після КР в 3,7%).

Розродження жінок з рубцем на матці після КР через природні пологові шляхи дозволяє поліпшити постнатальну адаптацію новонароджених, що підтверджується виявленими прямими кореляційними зв'язками між характером і тяжкістю неврологічної симптоматики в новонароджених, патологією під час вагітності, термінами і шляхом розродження. Так, немовлята, що перенесли тривалу хронічну гіпоксію, розроджені достроково і у плановому порядку в період ранньої адаптації виявляли більш значущу неврологічну симптоматику у вигляді синдрому пригнічення центральної нервової системи і внутрішньочерепної гіпертензії, а також внутрішньошлуночковий крововилів I ступеня. Діти, що народилися природним шляхом, найчастіше адаптувалися з проявами синдрому підвищеної нервово-рефлекторної збудливості, який має більш легкий перебіг і швидшу позитивну динаміку.

Віддалені результати стану репродуктивного здоров'я у жінок з рубцем на матці після КР залежать від методу розродження, причому після повторного КР частота патологічних змін в матці складає 46,4%, з яких 36,1% – це гіперпластичні процеси ендометрія (у структурі яких 62,9% посідають поліпи ендометрія і 37,1% – ендометріальна гіперплазія); наявність рубцевої сполучної тканини (10,3%), лігатур (5,2%) і дефектів рубця у вигляді ніш – 2,1%. Після самостійного розродження жінок з рубцем на матці лише в 6,0% діагностують наявність сполучної тканини в області післяопераційного рубця на матці.

Впровадження вдосконаленого нами алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних і реабілітаційних заходів дозволяє знизити частоту патологій репродуктивного здоров'я в 7,7 разу, зменшити частоту середньоважких форм стану новонароджених в 2,8 разу, поліпшити постнатальну адаптацію новонароджених і нормалізувати психоемоційний стан жінок.

### ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать про можливість розширення свідчень для самостійного розродження жінок з рубцем на матці без погіршення перинатальних результатів розродження. Комплексний, поетапний підхід з використанням клінічних і додаткових методів дослідження дозволяє виділити пацієнток для природного розродження після першого кесарева розтину, причому починаючи з етапу жіночої консультації і закінчуючи акушерським стаціонаром. Широке впровадження отриманих результатів дозволить, на нашу думку, зберегти репродуктивне здоров'я жінок при одночасному поліпшенні перинатальних результатів і постнатальної адаптації новонароджених.

**Повторное кесарево сечение: диагностика и профилактика перинатальной патологии, восстановление репродуктивного здоровья**  
**Ю.П. Вдовиченко, И.М. Шлапак**

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о возможности расширения показаний для самостоятельного родоразрешения женщин с рубцом на матке без ухудшения перинатальных результатов родоразрешения. Комплексный, поэтапный подход с использованием клинических и дополнительных методов исследования позволяет выделить пациенток для естественного родоразрешения после первого кесарева сечения, причем начиная с этапа женской консультации и заканчивая акушерским стационаром. Широкое внедрение полученных результатов позволит, по нашему мнению, сохранить репродуктивное здоровье женщин при одновременном улучшении перинатальных результатов и постнатальной адаптации новорожденных.

**Ключевые слова:** кесарево сечение, перинатальная патология, репродуктивная функция.

**Repeated cesarean section: diagnostics and preventive maintenance perinatal pathologies, restoration of reproductive health**  
**J.P. Vdovichenko, I.M. Shlapak**

Results of the spent researches testify to possibility of expansion of indications for independent delivery women with hem on uterus without deterioration perinatal results of delivery. The complex, stage-by-stage approach with use of clinical and additional methods of research allows allocate patients for natural delivery after the first cesarean section, and since stage of female consultation and finishing obstetrical hospital. Wide introduction of the received results will allow, in our opinion, to keep reproductive health of women at simultaneous improvement perinatal results and postnatal adaptations of newborns.

**Key words:** cesarean section, perinatal pathology, reproductive function.

**Сведения об авторах**

**Вдовиченко Юрий Петрович** – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua

**Шлапак Игорь Михайлович** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Венцовский Б. Некоторые дискуссионные вопросы кесарева сечения: сб. научных праць Асоціації акушерів-гінекологів України / Б. Венцовский. – Ялта. – 2010. – С. 40–43.
2. Гойда Н.Г. Стан репродуктивного здоров'я населення України на межі тисячоліть / Н.Г. Гойда // Журн. практ. лікаря. – 2012. – № 5. – С. 2–6.
3. Ельцов-Стрелков В.И. Кесарево сечение в современном акушерстве: Методические рекомендации / В.И. Ельцов-Стрелков, А.Я. Голдина. – М., 2009. – 27 с.
4. Запорожан В.М. Кесарів розтин / В.М. Запорожан, М.Р. Цегельський // Акушерство та гінекологія. – К.: Здоров'я, 2006. – С. 78–84.
5. Краснопольский В.И. Кесарево сечение / В.И. Краснопольский, В.Е. Радзинский. – К.: Здоров'я, 2011. – 268 с.
6. Кулаков В.И. Кесарево сечение / В.И. Кулаков, Е.А. Чернуха, Л.М. Комиссарова. – М.: Медицина, 2010. – 192 с.
7. Логотова Л.С. Критерии диагностики состояния рубца на матке после кесарева сечения: тез. докл. IV Российского форума «Мать и дитя» / Л.С. Логотова, Н.Д. Гаспарян, К.Н. Ахвледиани. – М., 2012. – С. 376–377.
8. Основы репродуктивной медицины: Практ. руководство / Под ред. В.К. Чайки. – Донецк: Альмадео, 2011. – С. 275–321.
9. Чернуха Е.А. Кесарево сечение в современном акушерстве / Е.А. Чернуха, Л.М. Комиссарова // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 10. – С. 68–71.

Статья поступила в редакцию 26.01.2015

# Изменение показателей фетоплацентарного комплекса у пациенток с задержкой внутриутробного развития плода и антенатальными потерями в анамнезе

Т.И. Слюсарь, О.Н. Пилипенко, О.А. Джеломанова, И.И. Левченко

Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького

В работе проведено изучение гормональной функции фетоплацентарного комплекса у беременных с задержкой внутриутробного развития плода и антенатальными потерями в анамнезе на основе ретроспективного анализа историй беременности и родов.

**Ключевые слова:** задержка внутриутробного развития плода, фетоплацентарный комплекс, диагностика.

Синдром задержки внутриутробного развития (ЗВУР) плода является одной из наиболее частых причин перинатальной заболеваемости и смертности. В настоящее время в Украине, на протяжении последних 10 лет, по данным разных авторов, частота наблюдения синдрома ЗВУР плода колеблется до 3–32% от общего количества родов, причем отмечается четкая тенденция к росту данной патологии. Частота ЗВУР плода у недоношенных детей, как правило, выше и составляет от 15,7% до 42% [1, 6].

Частота возникновения синдрома ЗВУР плода у беременных с привычным невынашиванием составляет от 35% до 50% [7].

ЗВУР плода – совокупность нарушений морфологического и функционального состояния плода вследствие изменений обменных процессов в системе «мать–плацента–плод», то есть острое или хроническое нарушение развития плода, характеризующееся наличием клинических признаков пониженного питания, дефицитом массы тела по отношению к его длине, изменением функционального состояния фетальной центральной нервной системы, метаболическими расстройствами и сниженной иммунологической реактивностью, что обусловлено нарушением обменно-трофической и дыхательной функции плаценты.

ЗВУР плода диагностируют у детей, имеющих недостаточную массу тела при рождении по отношению к их гестационному возрасту, то есть когда масса тела ниже 10% центиля при данном сроке беременности матери и/или морфологический индекс зрелости отстает на две и более недель от истинного гестационного возраста [2, 4].

Перинатальная смертность при ЗВУР плода достигает 80%. Вероятность летального исхода у детей с малой массой тела в 35–37 раз выше, чем у доношенных с физиологической массой тела при рождении. Максимальная смертность детей с малой массой тела отмечается на первой неделе жизни [3].

Большинство исследователей выделяют три основные группы причин ЗВУР плода: материнские, маточно-плацентарные и плодовые [6, 7].

Что касается патогенеза ЗВУР плода, то существует несколько теорий развития, среди которых наиболее известны теория нарушения клеточного роста и плацентарной недостаточности [3, 6].

Оптимальными условиями для раннего выявления фе-

топлацентраной недостаточности (ФПН) и ЗВУР плода является определение гормонов с ранних сроков беременности и до рождения ребенка.

Наиболее информативным в определении функции фетоплацентарного комплекса являются:

- Одновременное определение и сопоставление уровней нескольких гормонов фетоплацентарного комплекса – хорионического гонадотропина (ХГЧ), плацентарного лактогена (ПЛ), эстрогенов (эстрадиола ( $E_2$ ), эстриола ( $E_3$ )), прогестерона (П).

- Изучение маточно-плацентарного кровообращения с помощью динамической доплерометрии, кардиомониторирования.

- Определение в крови активности ферментов – окситоциназы и термостабильной щелочной фосфатазы.

- Ультразвуковое сканирование (локализация плаценты, ее структура и величина)

**Цель исследования:** изучение гормональной функции фетоплацентарного комплекса у беременных с задержкой внутриутробного развития плода и антенатальными потерями в анамнезе на основе ретроспективного анализа историй беременности и родов.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было проанализировано 50 историй беременности и родов пациенток с ЗВУР плода, находящихся под наблюдением в ДРЦОМД. Для сравнения гормонального статуса обследовано 29 женщин с физиологическим течением беременности.

В нашем исследовании учитывали вариант задержки развития плода и степень, факторы риска формирования данной патологии со стороны матери как до, так и во время беременности.

Проведено изучение гормонального состояния фетоплацентарного комплекса. Выявлено, что симметричная форма ЗВУР плода отмечается в подавляющем большинстве проанализированных историй 36 (72,2%) случаев. Асимметричная форма ЗВУР плода составила 14 (27,8%) случаев.

Средний возраст пациенток  $29,75 \pm 1,22$  года. При анализе социального положения большинство женщин (41,2%) были домохозяйками с низким материальным уровнем; далее следовали учащиеся и студентки (39,8%), у которых психологические и физические нагрузки, а также недостаточное и несбалансированное питание оказали крайне неблагоприятное воздействие на развитие плода. За студентками по частоте встречаемости ЗВУР плода следуют женщины, занимающиеся тяжелым физическим трудом (9,7%) и женщины, работающие на вредном производстве (9,3%).

При клинко-анатомическом обследовании женщин выявлена повышенная частота хронических воспалительных и



Показатели фетоплацентарного комплекса в сыворотке крови обследованных женщин (M±m)

Показатель	Срок гестации (нед)	Пациентки с ЗВУР плода	Женщины с физиологическим течением беременности
ХГЧ (ММЕ/л)	До 5	22,85±1,51 *	98,41±12,64
	8-10	48,54±1,65 *	117,26±20,96
	12-14	43,46±4,83 *	73,43±6,69
П (нмоль/л)	до 5	69,07±1,82 *	81,78±3,57
	8-10	79,35±2,36 *	112,08±3,59
	12-14	129,91±2,56 *	141,55±2,23
E <sub>2</sub> (нмоль/л)	до 5	1,71±0,20 *	4,39±0,18
	8-10	3,49±0,19 *	7,75±0,24
	12-14	10,64±0,30 *	12,31±0,34
E <sub>3</sub> (нмоль/л)	12-14	15,23±0,27 *	18,22±0,43
	20-24	46,72±2,12 *	55,09±2,43
	32-36	104,93±3,47 *	112,69±2,28
ПЛ (нмоль/л)	20-24	79,11±4,76 *	109,43±4,22
	32-36	221,78±6,57 *	256,51±4,29

Примечание: \* – различие достоверно (P<0,05) с показателями женщин при физиологическом течении беременности.

вирусных заболеваний. Доминирующими были хронический тонзиллит, бронхит, пиелонефрит. Из гинекологических заболеваний преобладал хронический аднексит. Частыми были урогенитальные инфекции, цитомегаловирус, токсоплазмоз, вирус простого герпеса.

При анализе репродуктивной функции обследуемых пациенток можно отметить крайне отягощенный акушерский анамнез – до четырех самопроизвольных абортов на одну пациентку.

Анализируя характер осложнений течения беременности, следует отметить, что наиболее частыми осложнениями были: угроза прерывания первой и второй половины беременности, ФПН, анемия, преэклампсия.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе гормональной функции плаценты исследование содержания ХГЧ показало, что его средние значения в малые сроки гестации у пациенток со ЗВУР плода и антенатальными потерями в анамнезе были более сниженными (в 4,3 раза), чем у женщин с нормальной репродуктивной функцией. В сроке 8–10 и 12–14 нед данный показатель имел тенденцию к увеличению у всех беременных, но у женщин с ЗВУР плода был соответственно в 2,4 и 1,7 раза ниже (таблица). Снижение концентрации ХГЧ в сыворотке крови в I триместре свидетельствует о нарушении функции трофобласта и является маркером угрозы прерывания беременности, а в дальнейшем ЗВУР плода.

Большую роль в развитии беременности играет П – стероидный гормон, продуцируемый в первые три месяца беременности желтым телом, а в дальнейшем главным его источником является плацента. Он способствует созданию условий для nidации и имплантации оплодотворенной яйцеклетки, релаксации матки, снижает ее чувствительность к окситоцину, повышает трофические процессы в эндо- и миометрии. Содержание П в малых сроках беременности и 8–10 нед у беременных с ЗВУР плода было достоверно сниженным (P<0,05) (что представлено в таблице). Отмечено, что зарегистрированные низкие показатели у пациенток с ЗВУР плода совпадали с явлениями угрозы прерывания беременности.

Местом выработки эстрогенов также считается синцитиотрофобласт, их продукция находится в прямой зависимости от состояния маточно-плацентарного кровообращения. При анализе содержания E<sub>2</sub> отмечено его снижение у беременных с ЗВУР плода в малом сроке в 2,6 раза, в 8–10 нед – в 2,2 раза (см. таблицу).

Сниженные показатели у этих женщин связаны с клиническими проявлениями угрозы прерывания беременности. Такая реакция гормональной системы может быть истолкована как реакция иммунного ответа.

В значительной мере функцию фетоплацентарной системы характеризует концентрация E<sub>3</sub>. В группе беременных с ЗВУР плода, нарушениями на протяжении гестации она была достоверно сниженной (P<0,05) (см. таблицу). Установлена высокая информативность содержания E<sub>3</sub> в диагностике таких патологических состояний плода, как гипоксия и внутриутробная гипотрофия.

При изучении уровня ПЛ отмечалась такая же тенденция. ПЛ синтезируется синцитиотрофобластом в ранние сроки беременности, при этом его содержание в крови матери при физиологической беременности возрастает. Выявлено достоверное снижение (P<0,05) значений ПЛ у женщин с ЗВУР плода. Наличие единого источника синтеза ПЛ (плацента) позволяет использовать данный показатель для диагностики функционального состояния плаценты и плода. При плацентарной недостаточности содержание ПЛ в сыворотке крови снижается на 50%, а при гипоксии плода – почти в три раза.

При ретроспективном анализе историй беременности и родов было выявлено, что все пациентки поступили в родильный дом до родов и накануне родов. В условиях отделения патологии беременных получали комплексную терапию, направленную на улучшение гемодинамических процессов в системе «мать–плацента–плод». Также проводили подготовку к родам. Метод родоразрешения избирали накануне родов с учетом течения беременности, возраста пациентки, наличия сопутствующей патологии, гестационного срока, готовности родовых путей, акушерской ситуации и функционального состояния плода.

Срочные роды при симметричной форме ЗВУР плода произошли у 21 беременной (58,6%), преждевременные ро-

ды – у 15 (41,4%). С асимметричной формой ЗВУР плода в срок роды произошли в 5 случаях (35,7%), преждевременные роды – в 9 случаях (64,3%). Родоразрешение путем операции кесарево сечение в ургентном порядке у женщин с асимметричной формой ЗВУР плода было в три раза чаще, чем у пациенток с симметричной формой.

### Выводы

1. У пациенток с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) плода и антенатальными потерями в анамне-

### Зміна показників фетоплацентарного комплексу у пацієнток із затримкою внутрішньоутробного розвитку плода та антенатальними втратами в анамнезі

**T.I. Слюсар, O.M. Пилипенко, O.O. Джеломанова, I.I. Левченко**

У роботі проведено вивчення гормональної функції фетоплацентарного комплексу у вагітних із затримкою внутрішньоутробного розвитку плода та антенатальними втратами в анамнезі на основі ретроспективного аналізу історій вагітності та пологів.

**Ключові слова:** затримка внутрішньоутробного розвитку плода, фетоплацентарний комплекс, діагностика.

зе отмечается достоверное снижение ( $P < 0,05$ ) содержания в сыворотке крови хориогонического гормона человека, эстрадиола, эстриола, прогестерона, плацентарного лактогена.

2. ЗВУР плода является причиной многих акушерских осложнений, приводящих к перинатальным потерям.

3. При своевременной диагностике, правильной терапии и адекватном родоразрешении можно значительно улучшить течение и исход беременности, родов, а также показатели перинатальной заболеваемости и смертности.

### Changes of fetoplacental complex parameters in pregnant women with fetal intrauterine growth retardation and antenatal losses in anamnesis

**T.I. Slusar, O.N. Pilipenko, O. A. Dzhelomanova, I.I. Levchenko**

In the work the hormonal function of fetoplacental complex in pregnant women with fetal intrauterine growth retardation and antenatal losses in anamnesis with the help of retrospective analyses of medical reports on pregnancy and delivery was studied.

**Key words:** intrauterine growth retardation, fetoplacental complex, diagnosis.

### Сведения об авторах

**Слюсар Татьяна Ивановна** – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФИПО Донецкого национального медицинского университета имени М. Горького, 83003, г. Донецк, пр. Ильича 16

**Пилипенко Ольга Николаевна** – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФИПО Донецкого национального медицинского университета имени М. Горького, 83003, г. Донецк, пр. Ильича 16

**Джеломанова Олеся Александровна** – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФИПО Донецкого национального медицинского университета имени М. Горького, 83003, г. Донецк, пр. Ильича 16

**Левченко Игорь Иванович** – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФИПО Донецкого национального медицинского университета имени М. Горького, 83003, г. Донецк, пр. Ильича 16

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Василенко Н.В. Стан дітей першого року життя, які народилися доношеними із затримкою внутрішньоутробного розвитку // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2003. – № 2. – С. 74–78.  
2. Лизин М.А. Структурні основи біометрія в патогенезі затримки внутрішньоутробного розвитку плода

// Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2000. – № 4. – С. 94–96.

3. Лихачева Н.В. Синдром задержки внутриутробного развития у новорожденных // Медицина сегодня и завтра. – 2000. – № 1. – С. 76–78.

4. Логвинова И.И., Емельянова А.С. Факторы риска рождения маловес-

ных детей, структура заболеваемости, смертности // Российский педиатрический журнал. – 2000. – № 4. – С. 50–52.

5. Маркін Л.Б., Медведєва О.С. Технологія допомоги при затимці розвитку плода // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2004. – № 1. – С. 116–120.

6. Наказ МОЗ України № 782 від 29.12.2005 р. «Про затвердження клінічних протоколів за акушерської та гінекологічної допомоги».

7. Шабалов Н.П. Неонатология: Учебн. пособие: В 2 т. / Н.П. Шабалов. – Т. I. – 3-е изд., испр. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 608 с.

Статья поступила в редакцию 02.02.2015

# Оптимізація тактики допоміжних репродуктивних технологій у пацієнток після різних методів оперативного лікування патології шийки матки

**С.М. Николішін**

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

Отримані результати свідчать про ефективність запропонованого алгоритму диференційованого підходу до використання допоміжних репродуктивних технологій у жінок з патологією шийки матки з урахуванням наявності супутніх дисгормональних порушень. Представлені дані дозволяють рекомендувати вдосконалений алгоритм для широкого використання в кабінетах і клініках репродуктології.

**Ключові слова:** патологія шийки матки, допоміжні репродуктивні технології, оптимізація.

Частота безплідного шлюбу, за даними вітчизняних і зарубіжних дослідників складає від 10% до 20% [1]. У структурі жіночого безпліддя різна генітальна патологія посідає основне місце, причому, найбільш частою патологією є захворювання шийки матки (ШМ), частота яких в репродуктивному віці досягає 30–40% [2]. Як свідчать дані сучасної літератури, причинами високої частоти патологічних змін ШМ у жінок репродуктивного віку є ранній початок статевого життя, інфікованість статевих партнерів, нерациональне використання різних методів контрацепції та ін. [3].

Основними методами лікування патології ШМ є консервативний і оперативний з широким спектром використання різних методик і модифікацій [5]. Лікування різних форм жіночого безпліддя у пацієнток з патологією ШМ викликає певні труднощі, які часто є однією з причин негативних результатів лікування [6].

Останніми роками в Україні широко використовують допоміжні репродуктивні технології (ДРТ) при жіночому безплідді різного генезу, причому інколи тактика їхнього проведення стандартизована без урахування супутньої генітальної патології, у тому числі і захворювань ШМ, які були проліковані різними способами і методиками [7].

У зв'язку з наведеним вище, значний інтерес представляє вивчення особливостей проведення ДРТ у пацієнток цієї групи, а також розроблення тактики ведення у них ранніх термінів вагітності.

**Мета дослідження:** відновлення репродуктивної функції у жінок після застосування різних методів оперативного лікування патології ШМ на основі вивчення у них клініко-функціональних і морфологічних особливостей, а також удосконалення і впровадження алгоритму хірургічних і лікувально-профілактичних заходів з використанням ДРТ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети і вирішення завдань було проведено обстеження і лікування 96 пацієнток репродуктивного віку з безпліддям на тлі запально-дистрофічних і гіперпластичних процесів ендометрію.

Основну групу з 70 хворих склали жінки, яким було виконано лікування патології ШМ методами криодеструкції або радіохвильової хірургії (зокрема, методом криодеструкції

– 30 пацієнток, методом радіохвильової хірургії – 40 пацієнток); до групи порівняння увійшли 26 жінок, яким були виконані хірургічні операції, – кюретаж і бужування з приводу патології ШМ, що вивчається.

Лікування патології ШМ проводили на апараті «Сургітрон ТМ» фірми Ellman International (США) у таких випадках: деформація ШМ внаслідок післяпологових розривів, гіпертрофія ШМ, поліпи каналу ШМ, лейкоплакія ШМ, дисплазія ШМ I та II ступеня, конізація ШМ при дисплазії III ступеня, коагуляція вогнищ ендометріозу (субепітеліальний ендометріоз), гемангіоми слизової оболонки, кондиломи, папіломи статевих органів, у тому числі множинні ускладнені форми, ерозія ШМ.

Ми вважаємо, що метод радіохвильової хірургії є оптимальним, оскільки це атравматичний метод розрізу і коагуляції м'яких тканин за допомогою високочастотних хвиль. Радіохвильовий розріз виконують без фізичного тиску або дроблення клітин тканин. З електрода, в якості якого використовують вольфрамовий дріт, емітуються високочастотні хвилі. Ефект розрізу досягається за рахунок тепла, що виділяється при опорі, який здійснюють тканини проти проникнення високочастотної радіохвилі. Високочастотна енергія концентрується на кінчику електрода і підвищує утворення молекулярної енергії всередині кожної клітини, фактично випаровуючи клітину. Радіохвильовий розріз і коагуляцію виконують без руйнування тканин, чого не вдається уникнути при використанні електрохірургічних низькочастотних приладів. Отже, перевагами радіохвильової хірургії є швидкість лікування, відсутність електроопіку, прискорене і безрубцеве загоєння тканин. Результати радіохвильового лікування набагато перевищують результати після застосування традиційних методів лікування патології ШМ. Також важливою перевагою методу є практично відсутні стенозування й облітерація каналу ШМ.

Кріохірургічне лікування патології ШМ, що вивчається, проводили в таких випадках: ектопія циліндричного епітелію, хронічний цервіцит, лейкоплакія ШМ, дисплазія ШМ I та II ступеня.

З метою проведення криодеструкції застосовували апарат «Кріотон-3» методикою двоциклового заморожування, яка полягає в повторному заморожуванні тканини через 10–12 хв після першого.

Основними показаннями для проведення допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) 60 пацієнток були:

- 10 пацієнток з трубним фактором безпліддя (відсутність маткових труб або їхня непрохідність);
- 5 пацієнток із вираженим спайковим процесом органів малого таза;
- 10 пацієнток з порушенням функції яєчників, зокрема: порушення росту фолікулів та овуляції, з синдромом лютеїнізації фолікула, ендометріюїдними кістами яєчника;
- 5 пацієнток, у яких безпліддя пов'язане з віком (жінки 36 років та більше) та передчасним виснаженням яєчників;

– 15 пацієнок, у яких провідним чинником було чоловіче безпліддя (обструктивна азооспермія, астенозооспермія, олігозооспермія, олігоастенотератозооспермія, ретроградна еякуляція, анеякуляція, еректильна дисфункція, імунологічні фактори та захворювання, які потребують генетичне обстеження для виключення вірогідності народження дитини зі спадковою патологією);

– 8 пацієнок – шийковий фактор (що включає в себе стриктурні зміни каналу ШМ);

– 7 пацієнок з поєднаними формами безпліддя (жіночий та чоловічий фактор).

При проведенні ДРТ в пацієнок з патологією ШМ ми використовували такі моменти:

– залежно від результатів обстежень, а саме даних цитологічного дослідження, кольпоскопії, даних гістологічного дослідження – пацієнтам додатково було проведено обстеження на HPV-високоонкогенні штами;

– після основних методів лікування (кріохірургічного та радіохвильового) було додатково призначено антибактеріальну, протівірусну та імуномодулювальну терапію;

– в певній групі пацієнтів було відмінено ембріотрансфер та проведена кріоконсервація ембріонів через рецидив захворювань та необхідність проведення повторного лікування.

ДРТ проводили в клініках: клініка репродукції людини «Альтернатива» та Медичний центр ПП «Клініка професора С. Хміля» за загальноприйнятими методиками [7].

Виходячи з принципу, що зіставлення ефективності вживаних методів лікування необхідно проводити на порівнянних групах хворих, ми вибрали групи пацієнок, подібних за віковим складом (від 19 до 36 років – репродуктивний вік).

З дослідження були виключені хворі з нейроендокринними синдромами, гострими і підгострими запальними процесами, доброякісними пухлинами матки і придатків і ендометріозом. На кожен пацієнтку заповнювали карту обстеження, яка дозволяла враховувати дані анамнезу, об'єктивного дослідження, додаткового методу дослідження, протоколи операцій.

Серед основних методів дослідження, використаних в роботі, ми виділяли такі:

– лабораторні методи дослідження: клінічний і біохімічний аналіз крові; оцінювання ендокринологічного статусу; дослідження згортальної системи;

– мікроскопічне дослідження виділень з піхви;

– інструментальні методи дослідження: оглядова рентгеноскопія органів грудної клітки і черевної порожнини; УЗД і доплерометричне дослідження внутрішніх статевих органів; магнітно-резонансна томографія органів малого таза; кольпо- і цервікокопія; гістероскопія;

– гістологічне дослідження матеріалу.

Для уточнення стану ШМ усім хворим виконували розширену кольпоскопію на бінокулярному кольпоскопі фірми SKANER colposcope МК-200, Україна. На початку дослідження здійснювали просту (оглядову) кольпоскопію, при якій визначали величину і форму ШМ і зовнішнього зіву, колір і рельєф слизової оболонки, особливості судинного малюнку, межу плоского і циліндричного епітелію. Для виявлення чіткіших кольпоскопічних картин на вагінальну частину ШМ наносили 3% розчин оцтової кислоти, а потім розчин Люголя (проба Шиллера). При відхиленні від нормальної кольпоскопічної картини брали мазки-відбитки з поверхні ШМ з подальшим цитологічним дослідженням [3].

Для виключення трубно-перитонеального і ендокринного безпліддя пацієнткам був запропонований комплекс обстежень. При підозрі на ендокринне безпліддя:

– вимірювання базальної температури в 2–3 послідовних циклах (діагностика форм інфертильності);

– рентгенографія черепа з візуалізацією турецького сідла, комп'ютерна або магнітно-резонансна томографія (виключити мікроаденоми);

– визначення в крові вмісту гормонів щитоподібної залози (Т3, Т4) і тиреотропного гормону (виключити гіпотиреоз);

– визначення базального рівня фолікулостимулювального гормону (ФСГ) (первинна або вторинна яєчника форма безпліддя);

– тест толерантності до глюкози (виявлення порушення вуглеводного обміну).

Оцінювання ефективності проведеного лікування проводили через 2 міс після операції на підставі клінічних даних і трансвагінального УЗД, а також даних цервіко- і гістероскопії. Контрольна цервіко- і гістероскопія через 2–9 міс після операції була виконана у 32 пацієнок. З 70 пролікованих хворих контрольної групи рецидив захворювання відзначено в 18 випадках. Цій групі хворих через 1 міс виконано повторне лікування.

### **РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Результати проведених досліджень свідчать, що патологія ШМ є однією з основних причин жіночого безпліддя, причому в 45,8% – первинного і в 54,2% – вторинного. Супутні порушення менструальної функції у цих пацієнок зустрічаються в 89,6%, а хронічні запальні процеси матки і придатків – в 33,4% відповідно.

У жінок із вторинним безпліддям після різних методів оперативного лікування патології ШМ має місце обтяжений репродуктивний анамнез за рахунок високої частоти артіфіційних (73,7%) і мимовільних абортів (44,7%), причому рівень запальних ускладнень після різних внутрішньоматкових втручань складає 86,4%.

Кольпоскопічна картина у жінок з безпліддям на тлі патології ШМ характеризується переважанням лейкоплакії (35,4%) і атрезії внутрішнього зіву (27,1%) в порівнянні з поліпами каналу ШМ (14,6%), плоскими папіломами (8,3%), ектопією циліндричного епітелію (7,3%), ретенційними кістами ШМ (7,3%). Частота різних форм поєднаної патології складає 15,7%.

При проведенні цервікоскопії у жінок з безпліддям на тлі патології ШМ встановлено переважання фіброзних зрощень і рубцевих деформацій (37,1%) і поліпів каналу ШМ (27,1%) порівняно з доброякісними гіперпластичними процесами (20,0%) і фоновими захворюваннями ШМ (15,7%).

Основні параметри індукції суперовуляції в жінок після різних методів оперативного лікування патології ШМ залежать від наявності супутніх дисгормональних порушень:

– середня кількість циклів на одну пацієнтку за відсутності дисгормональних порушень складає  $1,95 \pm 0,18$ ; за наявності –  $4,13 \pm 0,38$  (більше в 2,1 разу);

– сумарна доза гонадотропнів була вище в 1,5 разу за наявності дисгормональних порушень у жінок з патологією ШМ;

– найбільша тривалість стимуляції відзначена за наявності супутніх дисгормональних порушень:  $12,9 \pm 1,2$  і  $11,3 \pm 1,4$  – за їх відсутності;

– за кількістю ооцитів найбільш високий показник мав місце за відсутності дисгормональних порушень:  $14,5 \pm 1,6$  і  $13,8 \pm 1,7$  за їх наявності;

– при оцінюванні товщини ендометрія в день перенесення ембріона найвищі параметри спостерігалися за наявності дисгормональних порушень – на  $1,2 \pm 0,1$  мм більше, ніж за їх відсутності.

Клінічні результати ДРТ залежать від наявності супутніх дисгормональних порушень у жінок після різних методів оперативного лікування патології ШМ: частота



імплантації – вище в 1,7 разу, настання вагітності – в 2,0 разу і пологи живим плодом – в 2,1 разу.

### ВИСНОВКИ

Таким чином, отримані результати свідчать про ефективність запропонованого алгоритму диференційованого

#### **Оптимизация тактики вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток после различных методов оперативного лечения патологии шейки матки С.Н. Николишин**

Полученные результаты свидетельствуют об эффективности предлагаемого алгоритма дифференцированного подхода к использованию вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с различной патологией шейки матки с учетом наличия сопутствующих дисгормональных нарушений. Представленные данные позволяют рекомендовать усовершенствованный алгоритм для широкого использования в кабинетах и клиниках репродуктологии.

**Ключевые слова:** патология шейки матки, вспомогательные репродуктивные технологии, оптимизация.

підходу до застосування допоміжних репродуктивних технологій у жінок з патологією шийки матки з урахуванням наявності супутніх дисгормональних порушень. Представлені дані дозволяють рекомендувати вдосконалений алгоритм для широкого використання в кабінетах і клініках репродуктології.

#### **Optimisation of tactics of auxiliary reproductive technologies at patients after various methods of operative treatment of a pathology cervix uterus S.N. Nikolishin**

The received results testify to efficiency of offered algorithm of the differentiated approach to carrying out auxiliary reproductive technologies at women with a various pathology of cervix uterus taking into account presence accompanying dyshormonal infringements. The presented data allows to recommend advanced algorithm for wide use in offices and clinics reproductology.

**Key words:** pathology of cervix uterus, auxiliary reproductive technologies, optimisation.

### Сведения об авторе

**Николишин Светлана Николаевна** – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; Медицинский центр ЧП «Клиника профессора С. Хмиля». E-mail svitlana3300@gmail.com

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гойда Н.Г. Стан та проблеми організації надання медичної допомоги жінкам з онкогінекологічною патологією / Н.Г. Гойда // Злоякісні новоутворення. – К.: Телеоптик, 2013. – С. 5–6.
2. Дубініна В.Г. Оптимізація лікування цервікальної інтраепітеліальної неоплазії II / В.Г. Дубініна, Н.Г. Кузєва // Репродуктивное здоровье женщины. – 2013. – № 5. – С. 216–217.
3. Значення місцевої протизапальної терапії для профілактики рецидивів передпухлинних захворювань шийки матки / [Сенчук А.Я., Шень Ю.М., Квартальний О.А. та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2013. – № 6. – С. 84–87.
4. Ключіна Л.Б. Цитологічний метод виявлення дисплазії епітелія шийки матки / Л.Б. Ключіна, Г.И. Кузіна, О.К. Клецкий // Лабораторное дело. – 2013. – № 3. – С. 55–57.
5. Лакатош В.П. Сучасні підходи до діагностики. Лікування та прогнозування захворювань шийки матки, асоційованих з папіломавірусною інфекцією: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук : спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / В.П. Лакатош. – К., 2001. – 21 с.
6. Радзинский В.Е. Эффективность радиохирургического лечения доброкачественных заболеваний шейки матки: мат. науч.-практ. конф. акушеров-гинекологов / В.Е. Радзинский, И.М. Ордиянц. – М., 2008. – С. 26–27.
7. Юзько О.М. Оптимізація допоміжних репродуктивних технологій у жінок з різною геніальною патологією / О.М. Юзько, Т.А. Юзько // Буковинський медичний вісник. – 2010. – № 2. – С. 78–83.

Статья поступила в редакцию 19.01.2015

# Сравнительная оценка эффективности применения микронизированного прогестерона перорально, интравагинально и сублингвально в циклах вспомогательных репродуктивных технологий и в I триместре наступивших беременностей

Е. Н Борис<sup>1,2,4</sup>, А. В Каминский<sup>1,2,3</sup>, В. В Суменко<sup>1,2</sup>, Л. Н. Онищик<sup>2,3</sup>, А. В Сербенюк<sup>1,2</sup>

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

<sup>2</sup>Украинский государственный институт репродуктологии Национальной медицинской академии последиplomного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

<sup>3</sup>Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины, г. Киев

<sup>4</sup>Центр научно-доказательной медицины кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последиplomного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

В статье представлены результаты сравнительного исследования применения микронизированного прогестерона (перорально, интравагинально и сублингвально) в циклах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) и в I триместре наступивших беременностей.

Критериями эффективности лечения были частота наступления биохимической и клинической беременности, частота и снижение риска угрозы прерывания беременности.

Исследование продемонстрировало более высокую клиническую эффективность и безопасность применения микронизированного прогестерона при введении интравагинально и сублингвально в циклах ВРТ и в I триместре наступивших беременностей.

**Ключевые слова:** натуральный микронизированный прогестерон, I триместр беременности, ВРТ, пероральный путь введения, интравагинальный путь введения, сублингвальный путь введения.

Вопросы охраны материнства и детства являются приоритетными в современном здравоохранении. Среди них проблемы невынашивания беременности и синдрома потери плода относятся к наиболее актуальным и важным как в научно-практическом, так и в медико-социальном аспектах [1, 3, 11].

Несмотря на все усилия медицинской общественности, частота невынашивания беременности остается стабильно высокой в течение многих лет и составляет по данным ВОЗ от 15% до 20%. В Украине от 15% до 23% диагностированных беременностей пациентки не доношивают до срока своевременных родов. Большая часть прерываний беременности выпадает на ранний эмбриональный период (I триместр беременности) [3, 4].

В Украине на фоне кризисной демографической ситуации проблема невынашивания беременности приобрела особое значение.

Серьезной проблемой в проведении профилактических и лечебных мероприятий у пациенток с невынашиванием беременности остается неопределенность в вопросах тактики ведения беременности, наступившей после вспомогательных

репродуктивных технологий (ВРТ), выбора гестагена и пути его введения, длительности курса терапии и критериев ее эффективности [2, 5, 17].

В 1900 г. ученые установили, что развитие беременности невозможно без полноценной функции желтого тела, продуцирующего прогестерон, – гормон, поддерживающий беременность. Термин «прогестерон» происходит от лат. *pro* – перед (раньше, в пользу) и *gestatio* – беременность. Прогестерон – половой гормон позвоночных животных и человека, он обнаружен также в организме некоторых насекомых и у цветковых растений, по химической природе – стероид. Предшественником прогестерона является прегненолон, молекула которого содержит ядро холестерина [6, 12, 15].

В 1934–1935 гг. была определена химическая формула этого стероида (рис. 1). В 1935 г. за разработку методики синтеза прогестерона А. Butenandt и соавторы были удостоены Нобелевской премии [7, 13, 16].

С 1938 года началась эпоха синтетических прогестагенов. После создания масляного раствора прогестерона появилась новая задача – найти менее болезненный, более биодоступный и приемлемый для длительного использования способ введения (в сравнении с инъекциями масляного прогестерона). Своего рода промежуточным этапом на пути к введению натурального (идентичного эндогенному) прогестерона в организм стало создание синтетических ге-

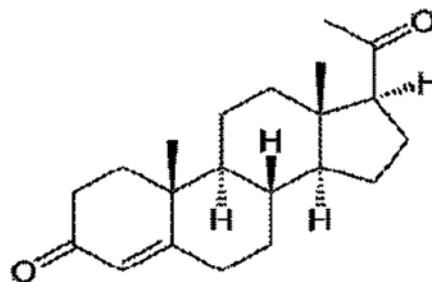


Рис. 1. Структура молекулы прогестерона

стагенов. Так, например, дидрогестерон был синтезирован в 1961 г. Но поиск пути введения в организм идентичного эндогенному прогестерона продолжался. И лишь спустя почти 20 лет, в 1980 г., была открыта уникальная технология микронизации, позволившая обеспечить введение в организм именно натурального прогестерона безинъекционным способом [4, 9, 14].

Постоянное усовершенствование молекулы привело к созданию специальных инновационных форм микронизированного прогестерона в форме сублингвальных и вагинальных таблеток, которые обладают селективным действием в отношении прогестероновых рецепторов [8, 14].

Прогестерон применяют в медицине для лечения нарушений, связанных с прогестероновой недостаточностью, среди которых: дисменорея, аменорея, предменструальный синдром и другие нарушения менструального цикла, эндометриоз, угроза прерывания беременности, бесплодие и пр. [2, 5, 10].

Основными мишенями специфической гормональной активности прогестерона являются репродуктивные органы (матка, влагалище), грудные железы и центральная нервная система (ЦНС). Именно в них обнаружены самые высокие концентрации клеточных рецепторов прогестерона, через которые реализуются его биологические и фармакологические эффекты.

Общезвестна ключевая роль прогестерона в гестационном процессе, в частности, для сохранения беременности. Оплодотворение яйцеклетки и образование трофобласта предотвращают лизис желтого тела. Его структура и гормональная активность поддерживаются и стимулируются хорионическим гонадотропином. Прогестерон, вырабатываемый желтым телом во всевозрастающем количестве, обеспечивает развитие и сохранение беременности на протяжении первых 12 нед, после 12-й недели основным источником прогестерона становится трофобласт [1, 9].

Динамика содержания прогестерона в крови беременной характеризуется непрерывным ростом: с 25 нг/мл на 5-й день беременности до 130–160 нг/мл в конце 38-й недели, после чего уровень гормона снижается. Прогестерон необходим для обеспечения рецептивности эндометрия к оплодотворенной яйцеклетке, имплантации эмбриона в эндометрий и последующего его развития. Повышая порог возбудимости маточных мышц, он предотвращает отторжение эмбриона, т.е. обеспечивает сохранение беременности. Большое значение имеет иммуносупрессивный эффект прогестерона для обеспечения толерантности иммунной системы материнского организма к антигенам плода [1, 4, 9, 18].

Известная на украинском фармацевтическом рынке польская фармацевтическая компания «Адамед» предлагает препарат микронизированного прогестерона Лютеина, который имеет, вагинальную и сублингвальную формы (последняя – уникальна в сравнении с другими препаратами прогестерона). При сублингвальном и интравагинальном применении прогестерон хорошо абсорбируется в системный кровоток. Пик плазменной концентрации при вагинальном применении достигается в течение 6–7 ч, а при сублингвальном применении – в течение 1–6 ч. Для прогестерона характерна высокая степень связи с белками плазмы, в том числе с альбуминами и транскортином, а также способность накапливаться в эндометрии. Период полувыведения прогестерона при интравагинальном применении составляет 13 ч, период полураспада прогестерона при сублингвальном применении – 6–7 ч.

При угрожающих выкидышах препарат Лютеина назначают в дозе 50–150 мг дважды в сутки. При привычных выкидышах, индуцированных и ановуляторных циклах, а также при проведении циклов ВРТ препарат Лютеина, как правило, назначают в дозе 100–150 мг и более 3–4 раза в

сутки. Применение препарата следует начинать в цикле, когда планируется беременность, или ранее. Рекомендовано применять прогестерон до 18–20-й недели беременности непрерывно, с последующим пролонгированием терапии по показаниям.

При проведении циклов ВРТ препарат Лютеина назначают в дозе 150–200 мг дважды в сутки. Рекомендованная продолжительность терапии – до 77-го дня после эмбриотрансфера. Завершать применение прогестерона следует постепенным уменьшением дозы.

Сравнивая пути введения препарата, нужно отметить, что сублингвальный путь введения имеет преимущества над пероральным и парентеральным введением: отсутствие прохождения через пищеварительный тракт, высокая концентрация препарата в крови, высокая приверженность лечению и отсутствие местных побочных эффектов, характерных для внутримышечного введения.

Вследствие вагинального введения натурального прогестерона действующее вещество транспортируется посредством прямой диффузии в ткани эндометрия, через шейку с венозным и лимфатическим кровотоком или путем облегченной противоточной диффузии из лимфатических и венозных сосудов в артериальную систему матки, непосредственно в эндометрий, который является физиологическим местом накопления гормона.

По данным литературы, высокие уровни половых стероидов сопровождаются увеличением сократительной активности миометрия (Abramowicz J.S., Archer D.F. и соавт., 1990), что снижает частоту наступления беременности в цикле ВРТ (Fanchin R., Righini C., Olivennes F. и соавт., 1998). Необходимо отметить, что наиболее сильным эффектом, снижающим сократительную активность миометрия, обладают вагинальные формы прогестерона (Fanchin R., Righini C., De Ziegler D. и соавт., 2001).

Внутримышечные инъекции прогестерона также имеют серьезные недостатки: от психологического дискомфорта, связанного с неудобством длительного курса инъекций, до физических осложнений, типичных для масляной формы инъекционного лекарственного препарата (боль, покраснение, отек, аллергические реакции, олеомы и пр.).

Приводятся данные, что эффективность энтеральных форм препаратов прогестерона снижается в разы после прохождения печеночного барьера, с сохранением в сыворотке крови лишь 10% от поступившей дозы (Nahoul K., Dehennin L., Jondet M., Roger M., 1993).

Многие исследования, сравнивающие разные маршруты введения прогестерона по гистологическим и клиническим данным (частота наступления беременности и рождений), отдали предпочтение вагинальной форме, отметив, что вагинальная и парентеральная терапия характеризуется одинаковой эффективностью, при совершенно несопоставимых побочных действиях (Bourgain C., Devroey P., Van Waesberghe L. и соавт., 1990; Devroey P., Palermo G., Bourgain C. и соавт., 1989; Smitz J., Devroey P., Faguer V. и соавт., 1992), и, что удивительно, с низкой сывороточной концентрацией прогестерона (Miles R., Paulson R., Lobo R. и соавт., 1994), что послужило поводом для создания концепции целевой доставки лекарств в матку (Bulletti C., De Ziegler D., Flamigni C. и соавт., 1997; Cicinelli E., De Ziegler D., Bulletti C. и соавт., 2000; De Ziegler D., Fanchin R., Bergeron C. и соавт., 1997).

**Цель исследования:** сравнительная оценка эффективности и переносимости природного микронизированного прогестерона, вводимого перорально, интравагинально и сублингвально, у пациенток в циклах ВРТ и во время I триместра наступивших беременностей.



Нормативы тестов функциональной диагностики (кольпоцитологическое исследование) при физиологической беременности

Беременность, нед	КИ	ЭИ
4–8	20,1±8,1	14,7±3,9
9–12	15±4,1	10,7±3,1
13–16	10,8±3,7	7,9±2,8

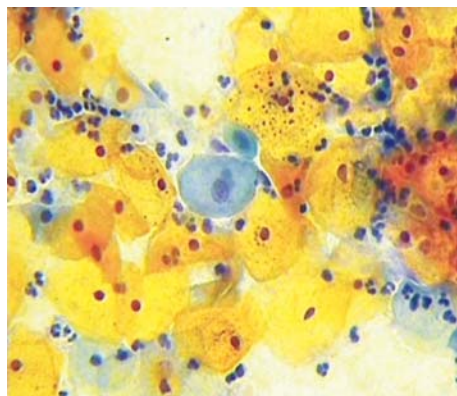


Рис. 2. Кольпоцитогамма. Корнификационный тип. Высокий КИ и ЭИ. Угроза прерывания беременности. Окраска по Папаниколау. X 400

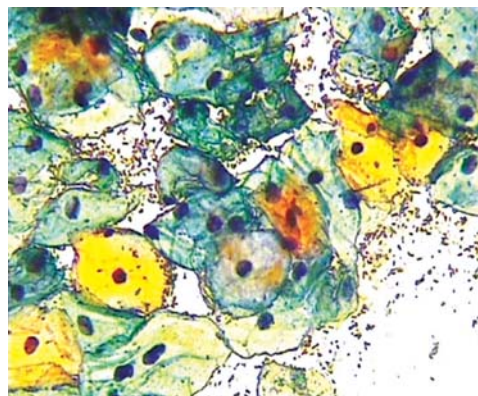


Рис. 3. Кольпоцитогамма. Прекорнификационный тип. Несколько повышенные КИ и ЭИ. Слабая угроза прерывания беременности. Окраска по Папаниколау. X 400

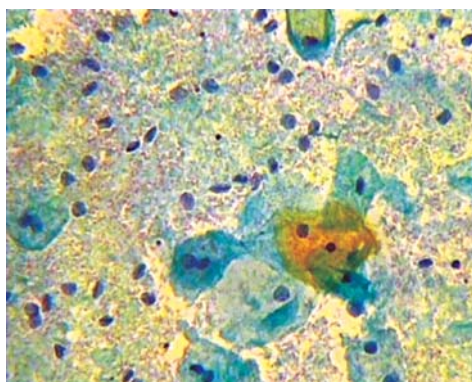


Рис. 4. Кольпоцитогамма. Цитолитический тип. Активный цитоллиз. Преобладают «голые» ядра. Палочки Додерлейна в большом количестве. Единичный эпителий с кариопикнозом и эозинофилией. Окраска по Папаниколау. X 600

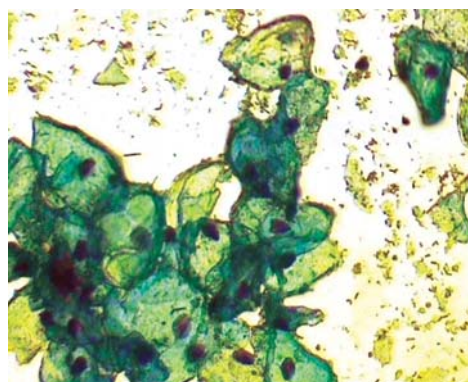


Рис. 5. Кольпоцитогамма. Навикулярный тип. Преобладают навикулярные клетки. Окраска по Папаниколау. X 600

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование проводили в отделении планирования семьи и ВРТ с кабинетом эндокринной гинекологии и дневным стационаром Клиники репродуктивных технологий Украинского государственного института репродуктологии НМАПО имени П.Л. Шупика.

На основании данных анамнеза и предварительного клинического обследования были отобраны две группы:

- В I (основную) группу исследования вошли 30 пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия и неудачными попытками ВРТ в анамнезе, которым в схеме цикла ВРТ назначали для поддержки секреторной фазы микроинизированный прогестерон сублингвально и интравагинально по 200 мг 2 раза в сутки. Мониторинг эффективности лечения продолжали у пациенток с наступившей беременностью до 12 нед беременности.

- Во II (контрольную) группу вошли 29 пациенток с трубно-перитонеальным фактором бесплодия и неудачны-

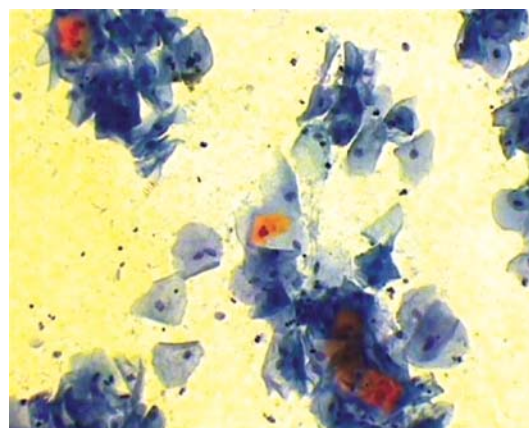


Рис. 6. Кольпоцитогамма. Прекорнификационный тип. Окраска по Папаниколау. X 400



ми попытками ВРТ в анамнезе, которым назначали микро-низированный прогестерон только перорально по 100 мг 4 раза в день до 12 нед беременности.

59 пациенток были включены в исследование на основании соответствия следующим критериям включения:

- подписание формы письменного информированного согласия на участие в исследовании;
- возраст 18–40 лет;
- бесплодие, трубно-перитонеальный фактор;
- терапевтические показания для приема прогестерона.

Критериями исключения являлись:

- повышенная чувствительность к любому из компонентов изучаемого лекарственного препарата;
- одновременное участие пациентки в другом клиническом исследовании;
- индивидуальная гиперчувствительность к экзогенному прогестерону;
- лактазная недостаточность;
- злокачественные новообразования;
- вагинальные кровотечения невыясненного генеза;
- желтуха, сочетанная с холестаазом.

Средний возраст пациенток составил  $32,5 \pm 3,1$  года. Первичное бесплодие было выявлено у 25 (42,4%) пациенток. Лечение бесплодия методами ВРТ до настоящего момента проходили все пациентки данной группы (100%), из них 9 женщин (15%) – 2 попытки, две (3,4%) – 3 попытки, одна (1,7%) – 4 попытки с отрицательным результатом.

Пациентки обеих групп были обследованы согласно инструкции по применению вспомогательных репродуктивных технологий (Приказ № 787 от 09.09.2013 г. «Об утверждении порядка применения вспомогательных репродуктивных технологий в Украине»). Пациенткам обеих групп проводили контролируемую стимуляцию яичников (КСЯ) по длинному протоколу с агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона.

В проводимом исследовании использовали общеклинические методы, в том числе бактериоскопию, цитологию, гормональную кольпоцитологию, ультразвуковой мониторинг. Кольпоцитологические исследования проводили полихромным методом по Папаниколау в модификации А.В. Руденко.

Общепринято выделять **благоприятные** кольпоцитологические типы: навикулярный, цитолитический и прекорнификационный (кариопикнотический индекс – КИ <20%, эозинофильный индекс – ЭИ <15%); а также **неблагоприятные**: смешанный (КИ >20%, ЭИ >15%) и корнификационный (КИ и ЭИ >50%). Нормативное процентное соотношение кариопикноза и эозинофилии приведено в табл. 1.

В большинстве случаев у пациенток обеих групп кольпоцитологически определялись неблагоприятные типы: смешанный, корнификационный и прекорнификационный, что подтвердило необходимость гормональной терапии. У пациенток с наступившей беременностью проводили оценку следующих клинических проявлений: боль внизу живота, кровянистые выделения из половых путей. Кольпоцитологический контроль проводили через 7 дней.

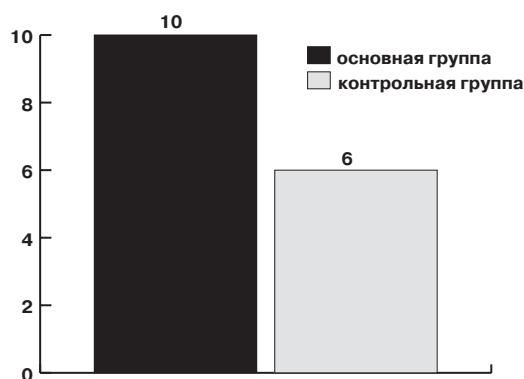


Рис. 7. Сравнение эффективности цикла ВРТ у пациенток основной и контрольной групп

В последующем контрольном исследовании после проведенной гормональной терапии в большинстве случаев определяли благоприятные типы: цитолитический, навикулярный, а также прекорнификационный с низкими КИ (<20%) и ЭИ (<15%) (рис. 2–6).

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Было проведено наблюдение и обследование 59 пациентки с бесплодием, имеющих от 2 до 4 безуспешных циклов ВРТ в анамнезе при переносе в полость матки эмбрионов «хорошего» качества. Характеристики клинической картины больных в обеих группах были однородными. Эндокринная дисфункция яичников у обследованных женщин не была выявлена.

После проведенных циклов ВРТ и терапии прогестероном частота наступления беременности у пациенток основной группы составила 33,3% (у 10 пациенток), тогда как у пациенток контрольной группы – 20,68% (у 6 женщин) (рис. 7).

Однако у одной пациентки основной группы (3,33%) была диагностирована угроза прерывания беременности при малом сроке с наличием ретрохориальной гематомы, подтвержденной УЗИ и кольпоцитологией, что было основанием для лечения пациентки в условиях стационара.

Во II группе пациенток на фоне назначенной поддерживающей терапии микронизированным прогестероном при пероральном приеме у 4 пациенток (13,79%) наблюдалась клиника угрозы прерывания беременности при малом сроке с наличием ретрохориальной гематомы по данным УЗИ, подтвержденная кольпоцитологически, что потребовало дополнительной терапии в условиях стационара (табл. 2).

Следует отметить, что к концу I триместра у всех пациенток кольпоцитологически определялись благоприятные типы мазков: навикулярный, цитолитический и смешанный (КИ – 0%, ЭИ – 0%), что еще раз подтверждает целесообразность назначения микронизированного прогестерона беременным после ВРТ.

Таблица 2

Эффективность лечения пациенток основной группы и группы сравнения

Симптомы	Основная группа, n=30		Группа сравнения, n=29	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Боли внизу живота	1 (3,33%)	-	4±0,06* (13,79%)	2±0,03* (6,9%)
Кровянистые выделения из половых путей	1 (3,33%)	-	4±0,06* (13,79%)	1±0,01* (3,5%)

Примечание: \* – разница статистически достоверна между показателями у пациенток основной группы до и после лечения угрозы прерывания беременности (p<0,05)

**ВЫВОДЫ**

Наше сравнительное исследование показало более высокую эффективность комбинации сублингвального и интравагинального пути введения микронизированного прогестерона по сравнению с введением пероральным путем в циклах лечения бесплодия у пациенток с трубно-перитонеальным фактором методами ВРТ для поддержки секреторной фазы и последующей профилактики угрозы прерывания беременности.

Исследование продемонстрировало, что после проведенных циклов ВРТ и терапии прогестероном частота наступления беременности у пациенток основной группы (комбинация сублингвального и интравагинального путей введения Лютенины) составила 33,3%, тогда как у пациенток контрольной группы (пероральный путь введения) –

всего 20,68%, что достоверно ниже в сравнении с основной группой. Также в контрольной группе наблюдалась более высокая частота угрозы прерывания беременности (13,79%) по сравнению с основной группой (3,33%), что еще раз подтверждает преимущество комбинации сублингвального и интравагинального путей введения микронизированного прогестерона по сравнению с его введением пероральным путем.

Учитывая, что комбинация сублингвального и интравагинального путей введения микронизированного прогестерона значительно повышает частоту наступления беременностей и снижает риск возникновения угрозы прерывания наступивших беременностей после лечения методами ВРТ, можно рекомендовать ее для широкого применения в практике врачей акушеров-гинекологов.

**Порівняльне оцінювання ефективності застосування микронізованого прогестерону перорально, інтравагінально і сублінгвально в циклах допоміжних репродуктивних технологій і в I триместрі вагітностей, що настали**  
**О.М. Борис, А.В. Камінський, В.В. Суменко, Л.М. Онищик, А.В. Сербенюк**

У статті представлені результати порівняльного дослідження застосування микронізованого прогестерону (перорально, вагінально і сублінгвально) в циклах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) і в I триместрі вагітностей, що настали. Критеріями ефективності лікування були частота настання біохімічної та клінічної вагітності, частота і зниження ризику загрози переривання вагітності.

Дослідження продемонструвало більш високу клінічну ефективність та безпечність застосування микронізованого прогестерону саме шляхом вагінального і сублінгвального введення в циклах ДРТ і в I триместрі вагітностей, що настали.

**Ключові слова:** натуральний микронізований прогестерон, I триместр вагітності, ДРТ, пероральний шлях введення, інтравагінальний шлях введення, сублінгвальний шлях введення.

**Comparative evaluation of the effectiveness of the use of micronized progesterone orally, vaginally and sublingual in assisted reproductive cycles technologies and in the first trimester pregnancies**  
**E.N. Boris, A.V. Kaminskii, V.V. Sumenko, L.N. Onyschuk, A.V. Serbenyuk**

The article presents the results of the application of micronized progesterone (per vaginum, sublingual and per os) in cycles of assisted reproductive technology (ART) in the first trimester of pregnancy.

The criteria for the effectiveness of treatment were the frequency of occurrence of the biochemical and clinical pregnancy rate and reduce the risk of threatened abortion.

The study demonstrated the most clinical efficacy and safety of micronized progesterone (intravaginal and sublingual) in cycles of ART in the first trimester of pregnancy.

**Key words:** natural micronized progesterone, the first trimester of pregnancy, assisted reproductive technologies, per os route of administration, intravaginal route of administration, sublingual route of administration.

**Сведения об авторах**

**Борис Елена Николаевна** – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Украинского государственного института репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда, 16; тел.: (044) 411-92-33. E-mail: kagir@ukr.net

**Каминский Вячеслав Владимирович** – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика; Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины, 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда, 16; тел.: (044) 411-92-33

**Суменко Владимир Васильевич** – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Украинского государственного института репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда, 16

**Онищик Людмила Николаевна** – Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины, 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда, 16; тел.: (044) 411-87-61

**Сербенюк Анастасия Валерьевна** – Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии Украинского государственного института репродуктологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04210, г. Киев, проспект Героев Сталинграда, 16

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Доброхотова Ю.Э. Утрожестан в лечении невынашивания беременности. – М., 2005; С. 6–13.
2. Резников А.Г. Препараты прогестерона: фармакологические особенности, преимущества, клиническое применение // Практикующий врач. – 2004; 3: 5.
3. Репина М.А., Корнилов Н.В. Препараты натурального микронизированного прогестерона для заместительного гормонального лечения в репродуктологии // Журн. акуш. и жен. бол. – 2000; XLIX (1): 45–9.
4. Сидельникова В.М. Актуальные проблемы невынашивания беременности. – М., 1999. – 138 с.
5. Смольникова В.Ю. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1995.
6. Травянка Т.Д., Сольский Я.П. Справочник по акушерско-гинекологической эндокринологии. – 2-е изд., перераб. и доп. – К.: Здоровья, 1989. – 224 с.
7. Фанченко Н.Д., Щедрина Р.Н. Руководство по эндокринологической гинекологии. – М., 1997. – 150 с.
8. Яворовская К.А. Оптимизация программы экстракорпорального оплодотворения и переноса эмбрионов в полость матки у пациенток с абсолютным трубным бесплодием: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1993.
9. Cicinelli E, de Ziegler D, Bulletti C, et al. Direct transport of progesterone from vagina to uterus // Obstet Gynecol 2000; 95:403–6. // Цицинелли Е., де Циглер Д., Буллетти С. и др. Прямой транспорт прогестерона из влагалища в матку // Obstet Gynecol 2000; 95:403–6.
10. Condous G. The management of early pregnancy complications // Best Practice and Research Clinical



**Лютеїна**  
Мікронізований прогестерон

СУЧАСНІ ФОРМИ МІКРОНІЗОВАНОГО  
НАТУРАЛЬНОГО ПРОГЕСТЕРОНУ

## ШВИДКІСТЬ ТА СИЛА ЕФЕКТУ МАЄ ЗНАЧЕННЯ!



Початок дії Лютеїни вже через  
**30 хвилин!**



Швидка та максимальна  
біодоступність обумовлена  
унікальністю форм Лютеїни!



- 🌸 Швидкість настання ефекту вже за 30 хвилин при сублінгвальному застосуванні<sup>1</sup>
- 🌸 Відсутність первинного проходження через печінку - висока біодоступність<sup>1</sup>
- 🌸 Сприяє овуляції та підтримці вагітності<sup>2</sup>



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



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



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

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

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

- Obstetrics and Gynecology 2004; 18: 37–57. // Кондус Г. Лечение осложнений на ранних сроках беременности // Надлежащая практика и исследования в клиническом акушерстве и гинекологии 2004; 18: 37–57.
11. Fanchin R., de Ziegler D., Bergeron C., et al. Transvaginal administration of progesterone // *Obstet Gynecol* 1997; 90: 396–401. // Фанчин Р., де Циглер Д., Бергерон С. и др. Трансвагинальное введение прогестерона // *Obstet Gynecol* 1997; 90: 396–401.
12. Levy T., Gurevitch S., Bar-Hava I., et al. Pharmacokinetics of natural progesterone administered in the form of a vaginal tablet // *Hum Reprod* 1999; 14: 606–10. // Леви Т., Гуревич С., Бар-Хава И. и др. Фармакокинетика природного прогестерона, вводимого в форме вагинальной таблетки // *Hum Reprod* 1999; 14: 606–10.
13. Shantha S., Brooks-Gunn J., Locke R.J., Warren M.P. Natural vaginal progesterone is associated with minimal psychological side effects: a preliminary study // *J Women's Health Gender-based Med* 2001; 10: 991–7. // Шанта С., Брукс-Гунн Джей, Локке Р. Джей, Воррен М.Р. Природный вагинальный прогестерон связан с минимальными психологическими побочными эффектами: предварительное исследование // *Журнал женского здоровья и медицины* 2001; 10: 991–7.
14. Russu M., Stanculescu R., Paun M., et al. Pregnancy outcome after preconceptional and during window of implantation vaginal micronized progesterone administration in recurrent pregnancy loss // 14th World Congress of Gynecological Endocrinology. II Congresso ISGE Italia, Firenze March 4–7 2010. Abstract book. // Руссу М., Станцунеску Р., Пон М. и др. Исход беременности после введения микронизированного прогестерона в период до зачатия и во время окна имплантации при повторных случаях невынашивания беременности // 14 Международный конгресс гинекологической эндокринологии. II Congresso ISGE Италия, Флоренция март 4–7 2010. Сборник тезисов.
15. Lijun D., Denglu Y., Weiyue Z. et al. Effect of progesterone treatment due to threatened abortion in early pregnancy for obstetric and perinatal outcomes // *Early Human Development* 2010; 6: 41–43. // Лиюн Д., Денглу Ю., Вейюэ З. и др. Влияние лечения прогестероном в связи с угрожающим абортom на ранних стадиях беременности на акушерский и перинатальный исходы // *Раннее развитие человека* 2010; 6: 41–43.
16. Panfilova O., Shakhovskaya E. Bitsadze V. et al. Effects of Utrogestan on hemostasis in pregnant women with threatened miscarriage // *International Journal of Gynecology & Obstetrics* 2009; 107: 449–450. // Панфилова О., Шаховская Е., Бицадзе В. и др. Влияние Утрожестана на гемостаз у беременных женщин с угрожающим выкидышем // *Международный журнал гинекологии и акушерства* 2009; 107: 449–450.
17. Shantha S., Brooks-Gunn J., Locke R.J., Warren M.P. Natural vaginal progesterone is associated with minimal psychological side effects: a preliminary study // *J Women's Health Gender-based Med* 2001; 10: 991–7. // Шанта С., Брукс-Гунн Джей, Локке Р. Джей, Воррен М.Р. Природный вагинальный прогестерон связан с минимальными психологическими побочными эффектами: предварительное исследование // *Журнал женского здоровья и медицины* 2001; 10: 991–7.
18. Wahabi H.A., Fayed A.A., Esmaeil S.A., Al Zeidan R.A. Progestogen for treating threatened miscarriage // *Cochrane Database Syst Rev*. 2011 Dec 7; (12): CD005943. // Вахаби Х.А., Фаед А.А., Эсмаил С.А., Ол Цидан Р.А. Прогестоген в лечение угрожающих выкидышей // *Кокрановская база данных систематических обзоров*, 2011 дек. 7; (12): CD005943.

Статья поступила в редакцию 17.04.2015



# Активний клінічний сонографічний скринінг щитовидної та грудної залоз у жінок з вторинною неплідністю та ранніми репродуктивними втратами в анамнезі

О.Д. Дубенко

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

У статті викладені результати вивчення стану щитоподібної та грудних залоз у жінок (n=203) із вторинним безпліддям та ранніми репродуктивними втратами в анамнезі (вагітні із загрозою переривання вагітності, вагітність у яких закінчилася мимовільним викиднем в ранні терміни, жінки з викиднем, який не відбувся, – завмерла вагітність, жінки з позаматковою (трубною) вагітністю) за даними сонографічного обстеження грудних та щитоподібної залоз на етапах обстеження та лікування. Проведені дослідження свідчать, що жінки з порушеною репродуктивною функцією на тлі ранніх репродуктивних втрат становлять групу з високою частотою тиреоїдної патології та значним ризиком виникнення дисгормональних змін у грудних залозах. Усе це вимагає виконання активних скринінгових санамографічних обстежень для виявлення даної патології та подальшого підбору лікувальних схем і визначення лікувальної тактики після різноманітних репродуктивних втрат, що слід проводити при співставленні очікуваного результату терапії (гормонального, хірургічного лікування) та ступеня ризику можливих ускладнень з боку грудних залоз з урахуванням сонографічно верифікованої патології.

**Ключові слова:** репродуктивні втрати, грудні залози, щитоподібна залоза, безпліддя, скринінг.

Відповідно до визначення Всесвітньої Організації Охорони Здоров'я викиднем є «вигнання або видалення із організму матері ембріона (або плода) масою 500 г і менше». Частота мимовільного переривання вагітності складає до 15–20% від загального числа всіх виявлених вагітностей. У ранні терміни вагітності (6–8 тиж) відбуваються 40–80% від усіх мимовільних викиднів. Переривання вагітності та вишкрібання стінок порожнини матки стає причиною наступного розвитку запальних захворювань статевих органів, спайкового процесу, патології матки та маткових труб, звичного невиношування вагітності, безпліддя та захворювань грудних залоз (ГЗ) [1].

Як відомо ГЗ відносяться до репродуктивної системи і є органами-мішенями для стероїдних гормонів, гормонів надниркових залоз, щитоподібної залози, гіпофізу та різноманітних біологічно активних сполук та факторів росту. Патологічні стимули, які виникають в результаті порушення складного ланцюга гормональної взаємодії можуть призвести до розвитку як гіпер-, так і гіпопластичних змін [2–4]. У структурі захворюваності жіночого населення патологічні процеси ГЗ посідають провідне місце, з частотою від 40% до 80%, за даними різних авторів [5, 6].

Згідно з даними американських дослідників J. та I. Russo, у жінок відзначається морфологічна еволюція в процесі росту та розвитку ГЗ може формуватися 4 типи часточок [7, 8]. У жінок, які не народжували, як правило, спостерігаються неди-

ференційовані структури (часточки 1-го та 2-го типів, рідко – 3-го типу), а у жінок, які народили, вони представлені диференційованими часточками 3-го типу, котрі складають 70–90% від їхньої загальної кількості, при цьому при досягненні 40-річного віку їхня кількість зменшується. Установлено, що в протоках часточок 1-го типу можуть спостерігатися пренеопластичні зміни, подібні до атипової гіперплазії, що можуть прогресувати в рак протоки та інвазивний рак ГЗ (РГЗ) [7, 8]. У часточках 2-го типу можуть розвиватися часточкова атипова гіперплазія та рак, в часточках 3-го типу виникають секреторні аденоми, фіброаденоми, склерозувальний аденоз та апокринові кісти [8]. Аналіз клітинної кінетики часточок різних типів свідчить, що жінки, які народили, менш схильні до ризику розвитку РГЗ. При застосуванні міченого ДНК було виявлено, що часточки 1-го та 2-го типів містять більшу кількість мітозів і ростуть швидше, ніж часточки 3-го типу. Повне диференціювання ГЗ – це послідовний процес, який триває декілька років, і в деяких випадках, якщо вагітність не настала, ніколи не доходить до кінця. Таким чином, вагітність, що закінчується пологами, та наступна лактація сприяють завершенню диференціюванню часточок [7, 8] і є засобом профілактики проліферативних процесів в ГЗ.

В останні роки народжуваність знижується, що впливає на збільшення частоти порушень репродуктивного здоров'я жінок. Можливо, це є однією з причин росту частоти захворювань ГЗ [9]. Аналізуючи захворюваність жінок у регіонах з різним рівнем народжуваності, Л.Л. Юний (1986) виявив, що на території з низькою народжуваністю найбільш частими є гормонзалежна патологія матки і ГЗ [10]. Відсутність пологів, пологи після 35 років збільшують ризик розвитку доброякісних захворювань ГЗ (ДЗГЗ) [11, 12]. Жінки, що народили двох дітей у віці до 25 років, мають утричі менший ризик розвитку захворювань ГЗ у порівнянні з жінками, що мають одну дитину [13]. За даними літератури переривання вагітності в I та II триместрах значно підвищує ризик розвитку патології ГЗ. За наявності в анамнезі в жінок трьох медичних абортів і більше, ризик розвитку ДЗГМЗ в 7,2 разу вище, ніж у жінок, що не мали медичних абортів [1]. Штучне переривання вагітності зупиняє проліферативні процеси в ГЗ, гіперплазована залозиста тканина піддається зворотному розвитку, частково заміщується жировою та сполучною тканиною, зменшується її васкуляризація і гідрофільність. Регресивні процеси в ГЗ відбуваються не завжди одночасно та рівномірно, що може стати пусковим механізмом для формування дифузних або вузлових змін тканини ГЗ [14]. Важливе значення мають терміни переривання вагітності, гормональний гомеостаз до вагітності, психосоматичний стан та інше [15, 16]. Тому, штучний аборт у віці 20–24 роки підвищує ризик виникнення РГЗ у 2 рази [12]. До 30 років кожна вагітність захищає жінку від виникнення РГЗ, тоді як кожна

вагітність після цього віку збільшує ризик цього захворювання [16, 17]. Вивчаючи вплив термінів переривання вагітності на стан ГЗ, автори виявили що безпечніше є ранній термін, тому що проліферативні процеси в ці строки ще не настільки інтенсивні [16, 17]. Переривання вагітності в більше пізній термін може призвести до дегенеративних змін ГЗ [17]. Хоча рандомізоване дослідження 1,5 млн жінок, виконане датськими вченими, показало, що штучний аборт не впливає в цілому на ризик розвитку РГЗ [17].

Щитоподібна залоза (ЩЗ) як важлива ланка нейроендокринної системи здійснює значний вплив на функцію репродуктивної системи та стан ГЗ. Гормони ЩЗ опосередковано регулюють синтез та метаболізм статевих гормонів. Естрогени в свою чергу підвищують чутливість тиреотрофів до тиреоліберину, що призводить до посилення функції ЩЗ. Зниження концентрації тироксину, трийодтироніну зумовлює розвиток гіперпролактинемічних станів [18]. Дія тиреоїдних гормонів, основних регуляторів метаболічних процесів на рівні ядра клітин, найбільш активно виявляється у формуванні залозистого апарату і строми ГЗ. Тиреоїдні гормони сприяють розвитку лобулярно-альвеолярних структур, розгалуженню і подовженню проток, а також посиленню лактозо-синтезної активності L-лактальбуміну. Під їхнім впливом у ГЗ регулюється рівень рецепторів епідермального фактора росту, який стимулює процеси проліферації епітеліальних клітин і гальмує їх функціональне диференціювання [18–24]. Збільшення частоти захворювань ЩЗ в останні роки, зокрема, у молодих жінок, зумовлює збільшення кількості вагітних з цією патологією [21–23]. Значення тиреоїдних гормонів як чинник ризику розвитку патології ГЗ визнається багатьма дослідниками [23, 24]. У низці епідеміологічних досліджень у пацієнок з мастопатією доведена більше ніж в популяції (50% і більше) частота виявлення патології ЩЗ [23]. ЩЗ під час I триместру збільшується і може виникати зоб. Було встановлено, що при вагітності підвищується кліренс тиреоїдних йодидів і захват I. Ці зміни в основному зумовлені підвищенням ниркового кліренсу, що призводить до відносної йодної недостатності. Концентрація вільного тироксину (вТ4) та трийодтироніну залишаються в межах норми, хоча вміст загального тироксину збільшується за рахунок естроген-стимульованого підвищення вмісту тироксинзв'язувального глобуліну (ТЗГ). Тиреотропні ефекти плаценти в ранні терміни вагітності зумовлені високими концентраціями хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ), що має слабку ТТГ-подібну активність. Саме тому в ранній період гестації стимуляція ХГЛ спричинює явні біохімічні ознаки транзиторного тиреотоксикозу [24]. Фізіологічна адаптація ЩЗ до вагітності зумовлена трьома незалежними чинниками. 1. Підвищення ТЗГ відбувається під впливом естрогенів в I триместрі. Це призводить до транзиторного зниження активної гормональної фракції вТ4. За механізмом «зворотного зв'язку» збільшується вироблення ТТГ, що призводить до відновлення концентрації вільних гормонів. 2. ХГЛ безпосередньо стимулює ЩЗ жінки, діє як слабкий тиреотропний гормон, так само як близький за будовою до молекули ТТГ. У здорових жінок стимульований ефект ХГЛ на ЩЗ залишається мінімальним, без клінічних проявів. Але в 20% випадків рівень ТТГ може транзиторно знижуватися до нижньої межі норми, що свідчить про пригнічення гіпофізарно-тиреоїдної системи. Окрім того, в 10% випадків в субнормальним рівнем ТТГ рівень вТ4 може перевищувати норму, що призводить до розвитку тиреотоксикозу I триместру. 3. Дейодувальна активність плаценти (підвищення дейодування Т4) може бути пов'язана з прискоренням периферійного метаболізму тироксину або з трансплацентарним переносом тиреоїдних гормонів матері. Закладка ЩЗ в антенатальний період відбувається в 4–5 тиж, в антенатальний період відбу-

вається повне формування гістологічної і цитологічної структури ЩЗ. ЩЗ має розмір більше 18 см<sup>3</sup> під час вагітності. Збільшення розглядається як дифузний зоб або струма. Основною умовою планування вагітності є надійне підтримання еутиреозу з рахунок призначення левотироксину (можливо, з препаратами йоду). Якщо еутиреоїдний зоб виявлений уперше під час вагітності, виникають ускладнення, пов'язані з розміром зоба та порушенням функції ЩЗ: загроза переривання вагітності, прееклампсія, утробна гіпоксія та гіпотрофія плода [23, 24]. Вузловий зоб серед вагітних досягає 4% (вузли, що пальпуються, або за даними УЗД більше 1 см). Показаннями до хірургічного лікування є лише рак ЩЗ. Тиреотоксикоз – хвороба Грейвса, дифузний токсичний зоб (ДТЗ) – системне аутоімунне захворювання, яке виникає внаслідок вироблення антитіл до рецептору ТТГ, що клінічно проявляється враженням ЩЗ та синдромом тиреотоксикозу з екстратиреоїдною патологією (офтальмопатія, мікседема, акропатія), супроводжується вираженим підвищенням ТЗ, Т4, різким зниженням ТТГ, підвищенням рівня АТ-ТПО (75%) та антитіл до рецептору ТТГ (90%). Тяжкий ДТЗ є протипоказанням до пролонгування вагітності. При мастопатії може виявлятися гіпотиреоз: зниження рівнів Т4 і Т3 і підвищення рівня ТТГ і нерідко спостерігається субклінічний гіпотиреоз: Т4 і Т3 – на нижній межі норми, ТТГ – на верхній межі норми. Репродуктивна система є найчутливішою до впливу різноманітних зовнішніх чинників, тому є закономірним, що в умовах йододефіциту у жіночого населення в першу чергу страждає саме вона: порушується статеве дозрівання, менструальна функція, знижується фертильність, збільшується частота гінекологічної патології, ризик розвитку ускладнень перебігу вагітності та пологів, самоабортів та мертвонароджень [18–24].

Ультразвукова діагностика доповнює і уточнює патологічну картину ГЗ, а при обстеженні жінок віком до 35 років є методом вибору. Ехографія дозволяє чітко виявити множинні або поодинокі кісти в ГЗ, провести диференціальну діагностику солідних утворень і кіст. Кісти мають вигляд ехонегативних утворень. Проходячи крізь рідинне середовище, ультразвуковий сигнал залишає за задньою стінкою кісти доріжку посиленого ехосигналу. Кісти ГЗ формуються за типом ретенційних кіст, зазвичай мають округлі обриси, добре відмежовані і замкнуті, оскільки вони не сполучаються з вивідними протоками. Найчастіше зустрічаються однокамерні кісти, кісти, що існують тривалий час, можуть бути багатокамерними. Діаметр великих кіст зазвичай становить 2–5 см. Ехографія дозволяє виявити і дрібні кісти діаметром 3–5 мм, які не виявляють ні пальпаторно, ні рентгенологічно. У пацієнок з аденозом може бути виявлена гіперплазія залозистих часточок, РГЗ [25].

Слід зазначити, що в літературі багато уваги приділено питанням функціональної взаємодії тиреоїдної та репродуктивної системи [24], але практично відсутні дані про можливість розвитку та взаємозв'язок патології ЩЗ та ДЗГЗ у жінок з ранніми репродуктивними втратами.

**Мета дослідження:** вивчити сонографічні особливості стану ЩЗ та ГЗ у жінок з вторинним безпліддям та ранніми репродуктивними втратами в анамнезі.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У світлі сучасних даних гіпофізарно-тиреоїдна система є певною мірою саморегульовальною системою, яка підпорядковується механізму зворотного зв'язку [20–24], тому всім пацієнткам з ранніми репродуктивними втратами було проведено клінічний скринінг з сонографічним обстеженням ГЗ та ЩЗ.

Сонографічне дослідження ГЗ та ЩЗ проводили на 6–11-й день менструального циклу або в будь-який день за його відсутності за допомогою ультразвукових апаратів

Частота поєднаної мамологічної та тиреоїдної сонографічної патології у жінок з ранніми репродуктивними втратами, абс. число (%)

Група хворих	n (%)	Патологія ГЗ	Патологія ЩЗ	Поєднана патологія ГЗ та ЩЗ
1-а	97 (47,8)	44 (44,9)	47 (48,3)	24 (24,6)*
2-а	12 (5,9)	5 (38,5)	2 (17,3)*	-
3-я	52 (25,6)	16 (31,4)	5 (10,4)*	3 (8,0)*
4-а	42 (20,7)	26 (62,2)*	16 (41,4)	-
Усього	203 (100,0)	91 (44,8)	70 (34,5)	27 (13,3)

Примітка: \* – різниця достовірна відносно всіх обстежених жінок ( $p < 0,05$ ).

Частота та структура мамологічної патології у обстежених жінок з репродуктивними втратами, абс. число (%)

Групи хворих	n	Вид мастопатії (дифузна)			Вузлова патологія	Кісти
		Фіброзна	Аденозна	Кістозна		
1-а	44	14 (31,6)	16 (36,8)	2 (5,3)	7 (15,9)	5 (10,6)
2-а	5	3 (60,0)*	-	2 (40,0)*	-	-
3-я	16	5 (31,3)	5 (31,3)	1 (6,3)	5 (31,3) *	-
4-а	26	5 (19,2)*	3 (15,5)*	6 (23,0)*	5 (10,2)	7 (26,9)*
Усього	91	27 (29,6)	24 (26,4)	11 (12,0)	17 (18,3)	12 (10,7)

Примітка: \* – різниця достовірна відносно показників усіх обстежених жінок ( $p < 0,05$ ).

«SIEMENS SONO LINK G 40», «SIEMENS SONO LINT SL – 21» лінійним датчиком з частотою 7,5 МГц за розробленим протоколом всім жінкам з безпліддям (Центр променевої діагностики НАМНУ, Центр ендокринної хірургії МОЗ та відділення УЗД ІПАГ НАМНУ). Визначали наявність патологічних утворень, їхній розмір, ехогенність, ширину молочних проток, розмір та локалізацію лімфатичних вузлів. Ультразвуковими ознаками мастопатії була гіпертрофія стромы у вигляді нерівних пластів, розширення та деформація молочних проток, неоднорідність структури ГЗ. За наявності вузлових та рідинних утворень за показаннями мамолога проводили рентгенмаммологічне дослідження та пункційну біопсію. При ехографії ЩЗ вимірювали довжину, ширину, передньо-задній розмір кожної частки і перешийка, а також оцінювали стан шийних лімфатичних вузлів, пацієнтки були консультовані ендокринологом.

Дослідження пацієнток проводили за розробленою єдиною програмою, яка включала як гінекологічне, так і маммологічне обстеження, з обов'язковим оглядом і мануальним дослідженням ГЗ, при якому вивчали ступінь розвитку, форму, розміри, стан шкірного покрыву, соска і регіональних лімфатичних вузлів. Визначали наявність виділень із соска з наступним цитологічним дослідженням. Проводили визначення стану ЩЗ. Вивчаючи анамнез життя пацієнток звертали увагу на сімейний анамнез, наявність порушень менструальної та репродуктивної функцій, гінекологічних захворювань та захворювань ГЗ.

Для оцінювання стану ГЗ користувалися найбільш поширеною класифікацією М. Рожкової [26], за якою розрізняють наступні форми мастопатії: а) дифузна залозисто-фіброзна мастопатія з перевагою залозистого компонента; б) дифузна фіброзно-кістозна мастопатія з перевагою фіброзного компонента; в) дифузна кістозно-фіброзна мастопатія з перевагою кістозного компонента; г) змішана форма дифузної фіброзно-кістозної мастопатії; д) вузлова фіброзно-кістозна мастопатія.

З урахуванням анамнестичних, клінічних і лабораторних даних та виду ранніх репродуктивних втрат (РРВ) всі пацієнтки (n=203) були розподілені на 4 групи: 1-а група – вагітні із загрозою переривання вагітності (n=97); 2-а група – жінки, вагітність у яких закінчилась мимовільним викиднем

в ранні терміни (n=12); 3-я група – жінки з викиднем, який не відбувся («завмерла вагітність») (n=52); 4-а група – жінки з позаматковою (трубною) вагітністю (n=42). Середній вік обстежених жінок склав  $29,1 \pm 4,1$  року, що відповідає активному репродуктивному віку.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік обстежених жінок склав  $29,1 \pm 4,1$  року, що відповідає активному репродуктивному віку.

З метою визначення сонографічних особливостей стану ГЗ та ЩЗ було обстежено 203 (100,0%) жінки, залежно від виду репродуктивних втрат вони були розподілені на 4 групи. У 91 (44,8%) жінки були виявлені різноманітні види доброякісної дисгормональної патології ГЗ. При УЗД ЩЗ патологія виявлена у 70 (44,8%) жінок. У 27 (13,3%) пацієнток виявлена поєднана патологія ГЗ та ЩЗ, вона зустрічалася лише в 1-й – 24 (24,6%) та 3-й (8,0%) групі жінок (табл. 1).

Найчастіше ДЗГЗ зустрічалися в групі пацієнток з трубною вагітністю – 62,2% та загрозою переривання вагітності – 44,9%, саме в цих групах також зустрічалася і патологія ЩЗ – 41,4% і 48,3% відповідно. Поєднана патологія ЩЗ та ГЗ також найчастіше – 24 (24,6%) зустрічалася у жінок 1-ї групи. Високу кількість патології ГЗ та ЩЗ можна пояснити тим, що 80% жінок мали в анамнезі повторні нереалізовані вагітності (від 2 до 4 випадків).

За даними табл. 2 можна виділити низку особливостей: із 203 пацієнток з РРВ у 91 (44,8%) обстеженої були виявлені різноманітні форми мастопатії, у 62 (68,0%) різні форми дифузних мастопатій, у 12 (10,7%) кісти ГЗ, у 17 (18,3%) вузлові форми. За наявності вузлових та рідинних утворень за показаннями мамолога проводили рентгеномаммологічне дослідження та пункційну біопсію з гістологічною верифікацією (атипія виявлена в одному випадку).

Найчастіше – у 27 (29,6%) обстежених жінок – визначали дифузну фіброзну мастопатію (ДФМ), у 24 (26,4%) переважав залозистий компонент (аденоз), у 11 (12,0%) – виявлена кістозна форма мастопатії.

Залежно від виду РРВ виявлені такі особливості патології ГЗ. У жінок 1-ї групи із загрозою переривання вагітності

## БЕСПЛОДИЕ И ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ

зустрічалися всі види мастопатії, найчастіше – у 16 (36,8%) пацієнток дифузна мастопатія з переважанням залозистого компоненту.

У пацієнток 2-ї групи з мимовільними викиднями визначали лише дві форми дифузної мастопатії, 5 (60,0%) випадків з переважанням фіброзного та 2 (40,0%) – з переважанням кістозного компонентів.

У жінок з 3-ї групи з замерлою вагітністю визначали майже всі види мамологічної патології (крім кіст), найчастіше з однаковою частотою – по 5 (19,2%) випадків зустрічалася ДФМ, дифузна аденозна мастопатія (ДАМ) та вузлові форми.

У жінок 4-ї групи з трубною вагітністю з однаковою частотою зустрічалася різноманітна патологія. Найчастіше кісти – 7 (26,9%) та дифузна кістозна мастопатія (ДКМ) – 6 (23,05%) випадків, залозиста та фіброзна мастопатія по 5 (50,0%) випадків. У 5 (19,2%) жінок виявлені вузлові форми мамологічної патології.

Залежно від виду мастопатії також виявлено низку особливостей: ДФМ частіше за все (60,0%) визначалася у жінок 2-ї групи; аденоз (або дифузна залозиста мастопатія – ДЗМ) у жінок з загрозою переривання вагітності – 36,8%, а ДКМ також у жінок 2-ї групи з мимовільними викиднями. Вузлова патологія була частіше була виявлена у 5 (31,3%) жінок 3-ї групи та у 7 (15,9%) – 1-ї групи.

Привертає увагу кількість виявлених незмінених лімфатичних вузлів у 23 (26,4%) жінок з РРВ, що потребує додаткового обстеження та осмислення в порівнянні з мікробіологічними, імунологічними та цитологічними даними виділень із ГЗ у зв'язку з первинним бактеріальним чинником ушкодження [30, 31].

Структура ГЗ представлена шаром залозистої тканини середньої ехогенності, на тлі якої визначають молочні протоки, що в нормі розширені лише у вагітних та жінок, що годують груддю, шар премамарної жирової клітковини незначний [25]. Ехографічними проявами мастопатії ГЗ є кісти або розширені протоки (у яких відсутня лактація), гіперплазія залозистої тканини, що можна розцінити як кістозний, фіброзний, залозистий або змішаний вид мастопатії [25]. З метою об'єктивізації даних УЗД була використана методика вимірювання товщини шару залозистої тканини і показників її ехощільності. Усім пацієнткам проводили вимірювання товщини залозистого шару в кожному секторі ГЗ в напрямку радіарних ліній, які збираються в центрі соска, в місцях де його товщина найбільша. Слід зазначити, що ультразвукове зображення ГЗ в різні вікові періоди змінюється. Слід зазначити, що в нормі у здорових жінок (без клінічних проявів захворювань ГЗ) спостерігається відповідність між УЗ-типом будови ГЗ, товщиною залозистого шару, показником ехощільності і віком. Так, з віком виявляється тенденція до зменшення товщини залозистого шару, в той час як показники ехощільності зростають до максимальних значень. Таким чином, за показниками ехографії, нормальною ГЗ можна називати ту, в якій збережена гармонія між фіброзною і залозистою тканиною і є фізіологічна

відповідність віку. У нормальній ГЗ товщина шару залозистої тканини не повинна перевищувати 14 мм, а показники ехощільності повинні відповідати віку. При аналізі ехографічних показників, привертає увагу більш високі показники товщини шару залозистої тканини у жінок з ДЗГЗ, що корелює з підвищенням мамографічної щільності. При цьому вищі показники ехощільності відзначені у жінок з фіброзними формами ДЗГЗ. Таким чином, для жінок з дифузними формами ДЗГЗ є характерним підвищення рівня не тільки мамографічної, але й ехощільності, особливо при переважанні фіброзних змін в ГЗ. Найбільші показники товщини залозистого шару є характерними для аденозних гіперплазій ГЗ.

При співставленні термінів, які пройшли після останньої вагітності зі станом ГЗ, встановлено, що жінки, у яких пройшло більше 1 року після останньої вагітності у 56,3% випадках виявлені ДЗГЗ, у яких пройшов 1 рік – в 25%, у яких обстежували ГЗ під час госпіталізації з приводу репродуктивної втрати – у 18,8% випадків визначали мастопатію. Галакторея у обстежених жінок визначалась у 25 (27,3%) випадках.

Головним клінічним проявом ДЗГЗ був біль або боліві відчуття в ГЗ, які посилювались за декілька днів до менструації і припинялися або зменшувалися після її закінчення. Біль мав різні інтенсивність і характер. У частини з них біль іррадіював у пахову западину, плече, лопатку. Одним з проявів захворювання був синдром передменструального напруження, який виражався в нагруданні залоз, збільшенні кровонаповнення, появі ущільнень у ГЗ в лютеїнову фазу менструального циклу. У 1-й групі він зустрічався у 18 (40,9%), в 3-й – у 5 (30,8%), в 4-й – у 12 (47,6%).

Серед обстежених жінок, які при госпіталізації мали вагітність, що не розвивається, мимовільні викидні та позаматкові вагітності, у 35% спостерігався помірний біль, в 65% – незначний, але їх зникнення в більшості випадків свідчило про відсутність прогресування вагітності.

Високий інфекційний та алергійний індекс деякою мірою відображає стан імунної системи. Високий показник інфекційних захворювань впливає на процес становлення центрів регуляції функції репродуктивної системи, що призводить до розладів менструального циклу, репродуктивної функції і до розвитку нейроендокринних захворювань. Структура соматичної патології та її рівень за окремими класами хвороб достовірно не відрізнялись між групами. Із цього випливає, що у всіх обстежених жінок був несприятливий преморбідний фон. Дитячими інфекційними захворюваннями, такими, як вітряна віспа, інфекційний паротит, кір, скарлатина, кашлюк, хворіли 65% пацієнток. При аналізі соматичної патології у жінок виявлено, що частіше зустрічались хвороби органів кровообігу (31,1%), дихання (25,3%), хвороб нирок (18,6%), травлення у (22,6%), які були представлені гепатитом, холециститом. Дані літератури свідчать, що у 25% жінок з мастопатією спостерігаються гепатит та холецистит [27–30]. Захворювання печінки відіграють суттєву роль у виникненні патології ГЗ і часто супроводжуються розвитком хронічної гіперестрогенії внаслідок повільної утилізації ест-

Таблиця 3

**Патологія ЩЗ у жінок з репродуктивними втратами, абс. число (%)**

Групи хворих	n	Кількість жінок з патологією ЩЗ			
		Вузловий зоб	Дифузний зоб	Тиреоїдит	Кісти
1-а	47	12 (25,5)	6 (12,8)	18 (38,3)	11 (23,4)
2-а	2	2 (100,0)*	-	-	-
3-я	5	2 (40,0)*	-	3 (60,0)*	-
4-а	16	3 (18,8)	24 (25,0)	5 (31,3)	4 (25,0)
Усього	70	19 (27,1)	10 (14,3)	26 (37,1)	15 (21,4)

Примітка: \* – різниця достовірна відносно показників всіх обстежених жінок (p<0,05).



рогенів в печінці, що призводить до розвитку гіперпластичних процесів у ГЗ [16].

Правильний розвиток статевої системи відбувається тільки при нормальному функціонуванні ЩЗ [24–27]. Привертає увагу висока частота супутньої тиреоїдної патології, яка виявлена у 70 (34,5%) пацієнток при проведенні УЗД жінок з РРВ (табл. 3).

Під час подальшого лабораторного обстеження при визначенні тиреотропних гормонів підтверджена тиреоїдна патологія, яка частіше визначалася в 1-й групі із загрозою переривання вагітності та в 4-й групі з трубною вагітністю. Рідше патологія ЩЗ зустрічалася при мимовільних викиднях – лише 2 випадки вузлового зоба та при завершлих вагітностях: 2 вузлових зоби та 3 випадки з ознаками тиреоїдиту. Найчастішою тиреоїдною патологією у 26 (37,1%) жінок були сонографічні ознаки тиреоїдиту та у 19 (27,1%) ознаки вузлового зоба. У 10 (14,3%) виявлено дифузний зоб, який частіше зустрічався в 3–4-й групі при трубній вагітності, а у 15 (21,4%) пацієнток виявлені кістозні (частіше в 1-й групі – 11 (23,4%) випадків), розміри яких стали показанням до пункційної біопсії (Центр ендокринної хірургії). Отримані результати узгоджуються з даними літератури [17], що підтверджує роль тиреоїдної дисфункції та йоддефіциту в патогенезі ДЗГЗ.

Викликає інтерес той факт, що серед тиреоїдної патології була виявлена дуже незначна кількість тиреотоксикозу (гіпертиреозу), що заперечує даним літературних джерел [31]. Проведені дослідження свідчать, що жінки з порушеною репродуктивною функцією на тлі ранніх репродуктивних втрат становлять групу з високою частотою тиреоїдної патології та значним ризиком щодо виникнення ДЗГЗ, що вимагає подальшого вивчення з метою диференційованого підходу до лікування репродуктивних порушень та профілактики мамологічної патології. Таким чином, значна частота ендокринної патології ЩЗ та ГЗ свідчать про:

- єдині патогенетичні механізми органів-мішеней; необхідність проведення скринінгових саномамографічних обстежень для формування груп ризику та виявлення мамологічної та тиреоїдної патології у жінок з РРВ;
- підбір лікувальних схем та визначення лікувальної тактики при різноманітних РРВ слід проводити при співставленні очікуваного результату терапії (гормонального, хірургічного лікування) та ступеня ризику (очікуваних

**Активный клинический сонографический скрининг щитовидной и грудной желез у женщин с вторичным бесплодием и ранними репродуктивными потерями в анамнезе.**  
**О.Д. Дубенко**

В статье изложены результаты изучения состояния щитовидной и грудных желез у женщин (n=203) с вторичным бесплодием и ранним репродуктивными потерями в анамнезе (женщины, беременность у которых закончилась самопроизвольным выкидышем в ранние сроки, женщины с замершей беременностью, женщины с внематочной (трубной) беременностью) по данным сонографического обследования грудных и щитовидной желез на этапах обследования и лечения по поводу бесплодия. Проведенные исследования свидетельствуют, что женщины с нарушенной репродуктивной функцией на фоне ранних репродуктивных потерь составляют группу с высокой частотой тиреоидной патологии и значительным риском возникновения дисгормональных изменений в грудных железах. Все это требует выполнения активных скрининговых саномамографических обследований для выявления данной патологии и дальнейшего подбора лечебных схем и определения лечебной тактики после различных репродуктивных потерь, что следует проводить при сопоставлении ожидаемого результата терапии (гормонального, хирургического лечения) и степени риска развития возможных осложнений со стороны грудных желез с учетом сонографически верифицированной патологии.

**Ключевые слова:** репродуктивные потери, грудные железы, щитовидная железа, бесплодие, скрининг.

можливих ускладнень з боку ГЗ з урахуванням УЗД верифікованої патології.

Сонографія ГЗ та ЩЗ є методом вибору при скринінговому обстеженні жінок з РРВ репродуктивного віку.

Доцільним є подальше вивчення механізмів формування поєднаної патології ГЗ та ЩЗ у жінок з нереалізованими вагітностями, для розроблення патогенетично зумовлених методів лікування та скринінгових програм обстеження пацієнток з обтяженим репродуктивним анамнезом та поєднанням тиреоїдної та мамологічної патології.

**ВИСНОВКИ**

1. Частота виявлення патології щитоподібної залози (ЩЗ) у жінок з ранніми репродуктивними втратами (РРВ) в поєднанні з доброякісними захворюваннями грудних залоз (ДЗГЗ) склала 27 (13,3%), ДЗГЗ виявили у 91 (44,6%) жінки, а патологію ЩЗ – у 70 (34,5%).
2. Вираженість клінічних проявів ДЗГЗ збільшується залежно від кількості нереалізованих вагітностей та гормонального дисбалансу, який зумовлено патологією ЩЗ.
3. Характер структурних змін в тканині ГЗ при ДЗГЗ залежать від виду супутньої тиреоїдної патології.
4. Характер структурних змін у тканині ГЗ та ступінь проявів мастопатії залежать від функціонального стану ЩЗ, що зумовлений різними патологічними варіантами тиреоїдної патології, гінекологічною основною патологією та кількістю репродуктивних втрат (нереалізованих вагітностей).

**Практичні рекомендації**

1. В алгоритм обстеження жінок з РРВ в анамнезі слід обов'язково включати клінічний скринінг ГЗ та ЩЗ.
2. Реабілітаційні заходи після РРВ та прегравідарної підготовки повинні включати засоби лікування тиреоїдної та мамологічної патології.
3. У план обстеження пацієнток після РРВ виправданим є включення консультації ендокринолога та мамолога.
4. Висока частота поєднання РРВ, гіпотиреозу та ДЗГЗ у жінок з РРВ свідчить про необхідність своєчасної діагностики та адекватної корекції патології ЩЗ як одного з чинників розвитку патології ГЗ та дисгормональних порушень, що призводить до втрат вагітності.

**Active clinical thyroid and breast sonographic screening for women with secondary infertility and early reproductive losses in anamnesis**  
**O.D. Dubenko**

The article presents the results of the study of the thyroid and breast cancer in women (n=203) with secondary infertility and early reproductive losses in anamnesis (pregnant women with threatened miscarriage, pregnancy which resulted in miscarriage in the early stages, women with miscarriage, which did not take place «missed abortion» women with ectopic (tubal) pregnancy) according to results of sonographic examination of mammary and thyroid cancer at stages of examination and treatment. Our studies indicate that women with impaired reproductive function in the background early reproductive losses are at a high frequency of thyroid disease and a high risk for the occurrence dishormonal changes in the breast, which requires active screening s surveys to identify this disease and further selection of medical charts and determine treatment strategy after various reproductive losses should be conducted at matched the expected result of therapy (hormonal, surgical treatment) and the risk of possible complications in the breast with regard sonographic pathology .

**Key words:** reproductive loss, breast, thyroid, infertility, screening.

## Сведения об авторе

Дубенко Ольга Дмитриевна – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (050) 332-28-31. E-mail: dubenko.od@gmail.com

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Радзинский В.Е. Неразвивающаяся беременность / В.Е. Радзинский, В.И. Димитрова, И.Ю. Майскова // М.: Гэотар-Медиа, 2009. – 200 с.
2. Летагин В.П. Первичные опухоли молочной железы. Практическое руководство по лечению / Летагин В.П. – Изд-во «Миклош». – 2004. – С. 332.
3. Корнацька А.Г., Дубенко О.Д. Оптимизация комплексной современной терапии у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием и доброкачественной дисплазией молочных желез // Здоровье женщины. – 2001. – № 1 (37). – С. 43–48.
4. Ильин А.Б. Диагностика и лечение доброкачественных заболеваний молочных желез / Ильин А.Б., Цвелев Ю.В., Аболшен В.Г. – СПб. – 2005. – С. 19–20.
5. Прилепская В.Н. Заболевания молочных желез. Возможности диагностики. В помощь практическому врачу / Прилепская В.Н., Тагиева Т.Т. // Вест. Рос. Асс. акуш. и гинек. – № 4. – 2000. – С. 72–78.
6. Габуния М.С. Репродуктивное здоровье женщины и состояние молочных желез: Автореф. дис. д-ра мед. наук / Габуния М.С. – М., 2001.
7. Russo J.J. In the progress in the management of the menopause / Russo J.J., Russo I.H. BG Wren (td-r). – Parthenon Publist, 1996. – 184–193 p.
8. Russo I.H. IV Europ congress on menopause / Russo I.H., Russo J.J. Eds. – M. Birkhauser, N. Rosenbaum. – Vienna: ESKA, 1998. – 133–142 p.
9. Yasasever V. Diagnostic value of the tumor markers in breast cancer / Yasasever V., Karaloglu D., Erturk N. – Eur. J. Gynecol Oncol. – 1994, 15 (1). – 33–36 p.
10. Поликарпов А.Ф. Влияние щитовидной железы на развитие мастопатии // Поликарпов А.Ф. Научно-организационные аспекты и современные лечебно-диагностические технологии в маммологии / М., 2003. – 267–268 с.
11. Чистяков С.С. Комплексное лечение фиброзно-кистозной болезни молочных желез – взгляд онколога // Чистяков С.С. – Клинические лекции по материалам школы «Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения заболеваний молочных желез». – М., 2008. – 54–72 с.
12. Алиева С.К. Клиническое значение фактора роста эндотелия сосудов при раке молочной железы: Дисс. канд. мед. наук / Алиева Светлана Константиновна. – М., 2003. – 185 с.
13. Кира Е.Ф. Новые медицинские технологии в лечении больных с дисгормональными гиперплазиями молочных желез // Кира Е.Ф., Роман Л.Д., Кайдун С.Х., Скрыбин О.Н. Материалы научно-практической конференции и сборов акушеров-гинекологов Московского гарнизона «Малоинвазивная хирургия в гинекологии». – М., 1998. – 37–40 с.
14. Бурдина Л.М. Мастодинон и его роль в лечении доброкачественных заболеваний молочных желез // Бурдина Л.М., Бурдина И.И. // Маммология. – 1998. – № 4. – С. 28–57.
15. Ильин А.Б. Молочная железа как орган репродуктивной системы женщины. /Ильин А.Б., Бескровный С.В. Акушерство и женские болезни. – 2000. – 2 (51–2). – 54–57 с.
16. Манухин И.Б. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии / Манухин И.Б., Тумилевич Л.Г., Геворкян М.А. – М.: МИА. – 2001. – 26–31 с.
17. Поликарпов А.Ф. Влияние щитовидной железы на развитие мастопатии // Поликарпов А.Ф. Научно-организационные аспекты и современные лечебно-диагностические технологии в маммологии. – М., 2003. – С. 267–268.
18. Ласачко С.А., Трегубенко А.А., Квашенко В.П., Железная А.А. Оптимизация подходов к диагностике и лечению мастодинон у женщин репродуктивного возраста с дисфункцией щитовидной железы /Сборник трудов Крымского гос.мед. университета. – 2008, том 144, ч. III. – С. 168–171.
19. Титенко Т.М. Функциональное состояние тиреоидной и репродуктивной системы при миоме матки /Репродуктивное здоровье женщины, № 4 (38). – 2008. – С. 189–190.
20. Титенко Т.М. Состояние молочных желез при диффузных формах эндемического зоба /Репродуктивное здоровье женщины, № 2 (31). – 2007. – С. 102–103.
21. Поликарпов А.Ф. Влияние щитовидной железы на развитие мастопатии // Поликарпов А.Ф. Научно-организационные аспекты и современные лечебно-диагностические технологии в маммологии. – М., 2003. – 267–268 с.
22. Давыдова Ю.В. Эффективность прегравидарной подготовки у женщин с диффузным нетоксическим зобом / Ю.В. Давыдова, Л.М. Булик, И.В. Сидорова, Т.В. Волошина // Здоровье женщины. – 2010. – № 3 (49). – С. 198–201.
23. Основы репродуктивной медицины: Практическое руководство / Под ред. член-корр. НАМН Украины В.К. Чайки. – Донецк: ЧП «Лавис», 2011. – 896 с.
24. Базисная и клиническая эндокринология. Дэвид Гарднер, Долорес Шобек / перевод с англ. Под редакцией член-корр. РАМН проф. Г.А. Мельниченко. – М.: Изд-во «БИНОМ», 2011. – 695 с.
25. Асеев А.В. Использование УЗИ при патологии молочных желез у детей и подростков на амбулаторном этапе лечения /Асеев А.В., Серяков В.Н., Козлова С.В. – Материалы 4-го съезда РАСУДМ. – 2006. – 260 с.
26. Харченко В.П. Клиническая маммология /Харченко В.П., Рожкова Н.И (Тематический сборник). – 2005. – 28 с.
27. Бурдина Л.М. Диагностика и лечение доброкачественных патологических изменений молочных желез / Бурдина Л.М. //Терапевтический архив. – 1998. – № 10. – С. 37–11.
28. Хасанов Р.Ш., Гилязутдинов И.А. Мастопатия /Хасанов Р.Ш., Гилязутдинов И.А. //Казань: ЗАО Новое издание. – 2006. – 234 с.
29. Чистяков С.С. Комплексное лечение фиброзно-кистозной болезни молочных желез – взгляд онколога // Чистяков С.С. Клинические лекции по материалам школы «Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения заболеваний молочных желез». – М., 2008. – С. 54–72.
30. Merethe Kumle. 3 rd European Breast Cancer Conferenc. Barcelona 22.03.2002.
31. Татарчук Т.Ф. Дисгормональные заболевания молочных желез в практике гинеколога-эндокринолога //Татарчук Т.Ф., Ефименко О.А., Рось Н.В. Эндокринная гинекология/ Клинические очерки. – К., 2003.

Статья поступила в редакцию 28.01.2015

# Клиническое значение выявления тромбофилии у пациенток с бесплодием и неудачами экстракорпорального оплодотворения

**В.И. Линников**

Городской центр планирования семьи и репродукции, г. Одесса

Антифосфолипидные антитела (АФА) оказывают многогранное влияние на систему гемостаза, повреждая все его защитные звенья: эндотелиальный барьер, функцию естественных антикоагулянтов, эндогенный фибринолиз, активируют тромботическое звено гемостаза и ассоциируются со множеством акушерских осложнений и бесплодием. Сочетание приобретенной тромбофилии с генетическими мутациями системы гемостаза еще более усугубляет эти патологические проявления. Но какова частота циркуляции АФА, полиморфизма генов у женщин с неудачами экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и связаны ли они с худшим репродуктивным исходом? Целью нашего исследования было изучение влияния АФА, а также полиморфизма ингибитора активатора плазминогена типа 1 (*PAI-1*) на исходы ЭКО. Предложена схема антикоагулянтной гидротерапии, иммуномодулирующей терапии внутривенным иммуноглобулином, которая улучшает исходы лечения пациенток с бесплодием

**Ключевые слова:** антифосфолипидные антитела, полиморфизм ингибитора активатора плазминогена типа 1, тромбофилия, экстракорпоральное оплодотворение, неудачи имплантации, гидротерапия, внутривенный иммуноглобулин Биовен Моно.

Вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ) продолжают активно развиваться и становятся частью рутинного подхода к решению проблемы деторождения. Количество детей, рожденных благодаря этим технологиям в Европе, по данным за 2012 г., составило 5,1%. Тем не менее, несмотря на первоначальные существенные положительные сдвиги в результатах и понимании процесса ВРТ, уровень живорождения, достигнутый благодаря данным технологиям, на каком-то этапе своего развития остановился, и с недавних пор отсутствуют какие-либо свидетельства видимого прогресса. Основными факторами, которые влияют на исход ЭКО и интрацитоплазмической инъекции сперматозоида (ИКСИ), являются возраст, количество полученных ооцитов, качество эмбрионов, количество подсаженных эмбрионов, успешная подсадка и качество рецепторного аппарата эндометрия. Поэтому в данное время основной акцент сделан на экспериментальных методах, направленных на улучшение качества ооцитов и эмбрионов для подсадки, успешный перенос с адекватной имплантацией и благополучное завершение беременности рождением живого доношенного плода [9]. Нарушение маточного кровообращения может снижать рецептивность эндометрия, приводя к неудачам имплантации эмбриона. Взаимосвязь тромбофилии с неудачными перинатальными исходами, включая эмбриональные потери, позволяет предположить, что тромбофилия может являться причиной бесплодия, а также повторных неудач ЭКО [5, 15, 18].

Для максимального увеличения количества хороших эмбрионов, переноса и криоконсервирования в процессе прото-

кола ЭКО или ИКСИ женщины подвергаются воздействию высоких доз экзогенных гонадотропинов, агонистов или антагонистов ГнРГ, что вызывает выброс сверхфизиологических уровней эстрадиола, ассоциированных с прокоагулянтными изменениями в системе гемостаза, и сопровождается повышенным тромботическим риском. В течение 2 нед концентрация эстрадиола повышается более чем в 100 раз. Уровень же эстрадиола коррелирует с уровнем фибриногена, D-димера и активированного протеина С (APC-резистентность). Стимуляция овуляции сопровождается повышением некоторых циркулирующих коагуляционных факторов: фактора V, фибриногена, фактора Виллебранда, маркеров тромбофилии фрагментов тромбин-антитромбин (ТАТ), тромбина (F1+2) и полимеризации фибрина (D-димера), повреждением функции эндогенных антикоагулянтов, снижением уровней естественных антикоагулянтов – антитромбина III и протеина S. Фактически параллельно индуцируется процесс хронического внутрисосудистого свертывания крови [2, 16].

У женщин с избыточной ответной реакцией на экзогенно вводимые гонадотропины может развиваться синдром гиперстимуляции яичников (СГЯ), который ассоциируется с более глубокими изменениями в системе гемостаза и выраженной гемоконцентрацией.

За последние 5 лет в литературе описано около 1 тыс. случаев тромбозов, в том числе тромбозы необычной локализации, тромбозы глубоких вен нижних конечностей, яремной, подключичной и нижней полой вен. Тромбозы магистральных сосудов и тромбозы легочной артерии являются самыми серьезными при тяжелых формах СГЯ и наиболее частыми причинами летальных исходов у данного контингента больных [6].

Ингибитор активатора плазминогена (*SERPINE-1*, или *PAI-1*) – один из основных компонентов антисвертывающей системы крови. Этот белок регулирует тканевой активатор плазминогена. Главный полиморфизм гена был выявлен в промоторной (регуляторной) области и известен как полиморфизм 4G/5G. Аллель 4G сопровождается большей активностью, чем аллель 5G, что приводит к повышенному уровню *PAI-1* и большому риску тромбообразования, а во время беременности – к повышению рисков нарушения функции плаценты и невынашиванию беременности. Распространенность гомозиготной формы 4G/4G в европейской популяции составляет 5–8%, гетерозиготной – 10–15%. Уровень *PAI-1* при варианте 4G/4G повышается на 25% [13, 21].

Важное значение имело открытие и изучение нетромботических эффектов тромбофилии при полиморфизме *PAI-1*, в частности, их влияния на процессы имплантации и инвазии трофобласта. Обнаружена взаимосвязь между гипофибринолизом и такими акушерскими осложнениями, как синдром потери плода, неудачи ЭКО, гестозы [7, 19, 20]. В условиях гипофибринолиза происходит десинхронизация локальных процессов фибринолиза и фибринообразования

при имплантации. В такой ситуации протеаз, синтезируемых blastocystой, становится относительно недостаточно, чтобы разрушить экстрацеллюлярный матрикс в эндометрии и внедриться на достаточную глубину, что в дальнейшем определяет патологическое течение гестационного процесса [22]. Если при этом еще имеет место и циркуляция АФА, это усугубляет ситуацию, поскольку:

а) АФА не только усиливают протромботические механизмы и потому десинхронизируют процессы фибринолиза и фибринообразования;

б) АФА могут изменять поверхностные предимплантационные характеристики плодного яйца: как заряд, так и конфигурацию [2].

По сравнению с генетическими тромбофилиями механизмы нарушения имплантации при антифосфолипидном синдроме (АФС) более изучены. Предполагают наличие повреждающего действия АФА на ооциты и ранние стадии развития эмбрионов [17]. При добавлении в культуру эмбрионов мышей сыворотки, содержащей антитела к фосфолипидам, было продемонстрировано отставание эмбрионов в развитии и их гибель по сравнению с контрольной группой [14]. Антифосфолипидный синдром (АФС) является иммунной тромбофилией. У женщин с АФС отмечается высокий уровень НК-клеток в периферической крови и эндометрии. Возможно, что нарушение синтеза НК-клетками молекул-медиаторов, участвующих в адгезии и инвазии эмбриона, – одна из причин нарушения сигнального взаимодействия blastocystы и эндометрия на самых ранних этапах имплантации [4, 23]. АФА стимулируют синтез *PAI-1*, что может лежать в основе нарушения деградации межклеточного матрикса и снижения глубины инвазии blastocystы [2].

**Цель исследования:** обоснование применения антикоагулянтной и иммуномодулирующей терапии при проведении программы ВРТ у женщин с бесплодием и неудачами ЭКО при АФС и полиморфизме *PAI-1*.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели нами были включены в исследование 123 пациентки с женским фактором бесплодия. Были сформированы три группы: в I группу вошла 41 женщина с неудачными (от 1 до 5) попытками ЭКО, которым перед гормональной стимуляцией при выполнении программы ЭКО не проводили антикоагулянтной и иммуномодулирующей терапии. Ретроспективно в дальнейшем им было проведено гемостазиологическое исследование на приобретенную тромбофилию (АФС), а также на наличие полиморфизма *PAI-1*, иммунологические исследования.

Во II группу вошли 62 женщины, у которых на этапе планирования ЭКО при обследовании была выявлена приобретенная, генетическая или сочетанная тромбофилия и получившие перед гормональной стимуляцией антикоагулянтную и иммуномодулирующую терапию с помощью внутривенного введения иммуноглобулинов (ВВИГ).

Антикоагулянтную терапию проводили 12–15 сеансами гирудотерапии. Слونا пиявок содержит несколько десятков биологически активных веществ, в том числе фермент гирудин, активно влияющий на фибринолитическое звено плазмина – плазминоген, которое подавлено при АФС и полиморфизме *PAI-1*. По сравнению с синтетическими ингибиторами тромбина, гирудин представляет собой идеальный ингибитор этого фермента. Кроме этого, ряд ферментов слоны влияют на противовоспалительное действие и регенерацию эндометрия.

В дальнейшем антикоагулянтную терапию поддерживали применением низкомолекулярных гепаринов, аспирина, витаминов, полиненасыщенных жирных кислот (омега-3, омега-6).

Помимо антикоагулянтной терапии, женщины получали иммуномодулирующий препарат из группы ВВИГ Биовен

Моно (производство Биофарм, Украина) в курсовой дозе 200 мл (по 25 мл 5% раствора) 1 раз в неделю, три недели подряд перед началом программы ЭКО/ИКСИ, а затем три недели после переноса эмбриона в полость матки.

Препарат Биовен Моно не оказывает тератогенного влияния, владеет двойной вирусинактивацией и отвечает требованиям ВОЗ в отношении ВВИГ.

Механизм действия ВВИГ при АФС, вероятно, является многофакторным. Препарат гаммаглобулина содержит антиидиотипические антитела, которые связывают аутоантитела к фосфолипидам у пациентов с АФС при помощи фрагмента F(ab)<sub>2</sub> по дозозависимому механизму, нарушая таким образом патогенное воздействие АФА и ускоряя их выведение с помощью ретикулоэндотелиальной системы. Кроме того, ВВИГ обладает такими свойствами, как блокирование рецепторов макрофагов, усиление Т-супрессорного ответа, уменьшение синтеза антител, регуляция активности комплемента [2].

Группу контроля (III группа) составили 20 женщин с физиологическим течением беременности после ЭКО с трубнотеропитонеальным фактором бесплодия. При обследовании нарушений в системе гемостаза у них не было выявлено.

Возраст пациенток колебался от 25 до 41 года, с отсутствием беременности в течение 4–15 лет при условии регулярной половой жизни без контрацепции.

Для выявления этиологии бесплодия, согласно протоколу программы ВРТ всем пациенткам проводили гормональное, ультразвуковое, лапароскопическое и гистероскопическое исследование с биопсией эндометрия и последующим гистологическим исследованием.

Лабораторные исследования АФА включали определение циркуляции волчаночного антикоагулянта (ВА), концентрацию антикардиолипидных антител, антител к β<sup>2</sup>-гликопротеину I, аннексину V, протромбину.

Диагностика тромбофилического состояния крови включала выявление растворимых комплексов мономеров фибрина, определение молекулярных маркеров тромбофилии – полимеризации фибрина (D-димер), фрагментов тромбин-антитромбин (ТАТ). Агрегационную активность (степень и скорость) определяли по результатам индуцированной агрегации с АДФ (2 мкМ).

Методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) определяли полиморфизм в гене *PAI-1*, а концентрацию его в крови – иммуноферментным методом по принципу двойного антитела, подобно ELISA.

Оценивали также содержание основных субпопуляционных иммунокомпетентных клеток в периферической крови обследуемых пациенток с использованием метода проточной цитофлуориметрии на проточном цитофлуориметре FACS Canto II (Becton Dincens, США). Определяли с помощью стандартных наборов абсолютное содержание лимфоцитов с фенотипом CD3<sup>+</sup> Т-лимфоцитов, CD3<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup> (Т-хелперов), CD3<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> (цитотоксических Т-лимфоцитов), CD16<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup> (НК-клеток). Также оценивали количество Treg-клеток, которые обладают способностью подавлять специфическую пролиферацию и эффекторные функции лимфоцитов. Для определения Treg-клеток мононуклеары периферической крови, выделенные на градиенте плотности, окрашивали специфическими антителами к CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD5<sup>+</sup>, CD25<sup>+</sup>, CD127<sup>+</sup>; Treg-клетки определяли по фенотипу CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>High, CD127<sup>+</sup>Low [3].

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным наших исследований, повышенный уровень АФА в I и II группах был выявлен у 43,4% и 41,9% женщин соответственно, а в контрольной III группе – у одной женщины (3,8%). При этом циркуляция антител к кардиолипи-



Циркуляция АФА и наличие полиморфизма PAI-1 у обследованных пациенток

Спектр АФА и PAI-1	I группа (n=41)	II группа (n=62)	III группа (n=20) (контрольная)
АФА (всего)	17 (43,4%)	26 (41,9%)	2 (7,6%)
Антитела к кардиолипину IgG/M	3 (8,1%)	5 (7,9%)	0
Циркуляция ВА	8 (18,9%)	13 (21,3%)	1 (3,8%)
Антитела к $\beta^2$ -гликопротеину I IgG/M	2 (30,3%)	18 (28,9%)	0
Антитела к аннексину V IgG/M	10 (24,5%)	14 (23,1%)	0
Антитела к протромбину IgG/M	5 (12,2%)	8 (12,9%)	1 (3,8%)
Полиморфизм PAI-1 (всего)	35 (85,2%)	52 (83,4%)	2 (30,0%)
Гомозиготная	15 (42,8%)	23 (44,2%)	0
Гетерозиготная	20 (57,2%)	29 (55,8%)	2 (30,0%)
АФА + PAI-1	28 (68,3%)	43 (69,3%)	0

Таблица 2

Показатели гемостазиограммы, уровня антител и иммунограммы у пациенток с бесплодием перед программой ЭКО

Показатели	III группа (n=20) (контрольная)	I группа (n=41)	II группа (n=62)
Тромбоциты, тыс.	333,4±28,3	118,5±25,2*	122,0±23,9*
Степень агрегации, %	63,9± 3,8	110,5±5,3*	105,4±4,7*
Скорость агрегации, %/мин	68,8±2,7	93,7±3,9*	87,3±2,9*
РКМФ, мг/%	4,8±0,7	23,5±1,3*	22,9±1,9*
ТАТ, мкг/мл	2,1±0,6	6,3±0,4*	4,9±0,6*
D-димер, мкг/мл	0,22±0,07	0,9±0,06*	0,80±0,09*
АФА (кардиолипидные антитела), г/л	3,2	22,9±4,3*	21,9±3,9*
АТ к $\beta^2$ -гликопротеину I, МЕ/мл	0,0	39,8±5,5*	41,9±4,4*
АТ к протромбину, МЕ/мл	4,1	7,8±1,5*	8,7±1,8*
АТ к аннексину V, МЕ/мл	0,0	3,7 ±0,9*	4,0±0,9*
CD3+, %	72,5±4,8	74,9±8,6	75,8±6,9
CD4 Т-хелперы, %	47,9±5,4	47,9±4,9	45,9±4,9
CD8+ (цитотоксические Т-лимфоциты), %	25,9±1,7	36,9±1,5 *	35,6±3,4*
CD19+ (В-лимфоциты), %	8,9±0,9	15,9±1,5*	16,1±0,8*
CD16+/CD56+ (NK-клетки), %	8,5±0,9	14,4±0,8*	15,1±0,7*
Трег-клетки	8,31±1,4	3,42 ±0,27 *	4,18±0,43*

Примечания: \* $p < 0,05$  по сравнению с контрольной.

ну выявлена лишь у 8,1% и 7,9% женщин I и II групп. Из 103 женщин I и II групп с АФА и неудачами ЭКО у 95 пациенток антитела к кардиолипину отсутствовали, но при этом у них были выявлены антитела к другим фосфолипидам и их кофактора, т. е. определение антител к кардиолипину не всегда можно считать информативным. Если проводить определение только кардиолипидных антител, то можно пропустить более 90% АФА-положительных женщин с неудачами ЭКО. Обращает на себя внимание высокий процент антител к  $\beta^2$ GPI – 30,3% и 28,9%, аннексину V – 24,5% и 23,1% в I и II группах соответственно. Циркуляция ВА выявлена у 18,9% и 21,3% женщин I и II групп.

У некоторых женщин мы наблюдали сочетание циркуляции различных подгрупп АФА одновременно.

Уровень АФА и циркуляция ВА в контрольной III группе обнаружены в единичных случаях – 3,8%.

При анализе структуры генетической тромбофилии полиморфизм в гене PAI-1 был выявлен у 85,2% и 83,4% женщин I и II групп, в контрольной группе – лишь у 2 (30%) женщин с гетерозиготной формой.

Обращает на себя внимание высокий процент полиморфизма гомозиготного аллеля 4G/4G у женщин I и II групп –

42,8% и 44,3% соответственно и отсутствие его у женщин контрольной группы.

Выявлен высокий процент комбинированной формы тромбофилии (PAI-1 и циркуляция АФА) – у 68,3% и 69,3% женщин I и II групп (табл. 1).

При сравнении показателей гемостазиограммы до начала программы ЭКО и гормональной стимуляции у женщин I и II групп с III (контрольной) группой отмечалась активация тромбоцитарного и плазменного звеньев системы гемостаза: нарастание максимальной агрегации (Tmax) тромбоцитов при стимуляции АДФ в концентрации 2 мкМ, что сопровождалось появлением гиперфункциональных нетипичных агрегатограмм в 100% наблюдений и достоверно значимым, по сравнению с контрольной группой, снижением общего количества тромбоцитов, свидетельствовавшим об активации системы гемостаза (табл. 2).

В периферической крови различных субпопуляций иммунокомпетентных клеток доля Трег-клеток была значительно выше от общего количества CD4<sup>+</sup>-лимфоцитов у женщин I и II групп. Значение данного показателя было достоверно ( $p < 0,05$ ) выше, чем у женщин контрольной группы. Существенных различий не было отмечено в группах обследованных.

Показатели гемостазиограммы, уровня антител и иммунограммы у пациенток после проведенной антикоагулянтной, иммуномодулирующей терапии и гормональной стимуляции программы ЭКО

Показатели	III группа (n=20) контрольная	II группа (n=62)
Тромбоциты, тыс.	356,6±7,8	320,8±15,6
Степень агрегации, %	69,8±4,9	67,7±3,1
Скорость агрегации, %/мин	71,1±2,8	69,3±2,9
РКМФ, мг/%	7,6±0,3	5,8±0,6
ТАТ, мкг/мл	3,6±0,2	3,2±0,3
D-димер, мкг/мл	0,48±0,07	0,58±0,08
АФА (кардиолипиновые антитела), г/л	0,0	3,3±0,1
АТ к β <sup>2</sup> -гликопротеину I, МЕ/мл	0,0	14,5±1,4
АТ к протромбину, МЕ/мл	4,5±0,8	5,9±1,4
АТ к аннексину V, МЕ/мл	0,0	2,7±0,4
CD3 <sup>+</sup> , %	74,9±2,9	71,9±4,9
CD4 <sup>+</sup> (Т-хелперы), %	43,±3,2	45,7±3,3
CD8 <sup>+</sup> (цитотоксические Т лимфоциты), %	24,8±3,2	27,6±2,2
CD19 <sup>+</sup> (В-лимфоциты), %	9,4±0,7	11,2±1,2
CD16 <sup>+</sup> /CD56 <sup>+</sup> (NK-клетки), %	8,2±1,4	10,9±1,1*
Treg-клетки	9,23±0,83	8,17±1,49

Примечания: \*p<0,05 по сравнению с контрольной.

дованных по содержанию CD3<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов. В то же время было установлено достоверное (p<0,05) повышение содержания CD19<sup>+</sup>-клеток, несколько больший уровень CD8<sup>+</sup> Т-лимфоцитов. Оценка содержания CD16<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup> (NK-клеток) выявила достоверно значимое (p<0,05) повышение их в I и II группах женщин по сравнению с контрольной группой.

После проведенной антикоагулянтной, иммуномодулирующей терапии ВВИГ и гормональной стимуляции лабораторные показатели у женщин II группы сравнивали с показателями у женщин контрольной группы также после гормональной стимуляции (табл. 3).

Оценка показателей гемостазиограммы у обследуемых пациенток выявила нормализацию в тромбоцитарном звене. Показатели приобрели значения, характерные для пациенток контрольной группы: количество тромбоцитов – 310,6±19,6 тыс., степень агрегации – 67,3±3,1%, скорость агрегации – 69,3±2,3%/мин. Маркеры тромбофилии также приобрели нормальные показатели по отношению к контрольной группе: РКМФ – 3,2±0,3 мг/%; ТАТ – 3,3±0,1 мкг/мл; D-димер – 0,51±0,09 мкг/мл.

Показатели уровней АФА у пациенток I и II групп были достоверно (p<0,05) выше, чем у пациенток III группы. Так, уровень антител к кардиолипину составил в I группе – 22,9±4,3 г/л, во II группе – 21,9±3,9 г/л, а в III (контрольной) группе – 3,2 г/л; к β<sup>2</sup>-гликопротеину I при отсутствии их у женщин III группы – у пациенток I и II групп составил 39,8±5,5 и 41,9±4,4 МЕ/мл соответственно; к протромбину в обеих группах был в два раза выше по сравнению с III группой: 7,8±1,5 и 8,7±1,8 МЕ/мл; к аннексину V при отсутствии их у женщин контрольной группы в I и II группах они были достоверно (p<0,05) повышены: 3,7±0,9 и 4,0±0,9 МЕ/мл (см. табл. 2).

Лечение ВВИГ Биовен Моно способствовало двух-трехкратному снижению АФА у женщин II группы, приобретая уровень показателей у пациенток III группы. Уровень кардиолипиновых антител до лечения составил 21,9±3,9 г/л, после – 3,3±0,1 г/л; к β<sup>2</sup>-гликопротеину I: до лечения 41,9±4,4 МЕ/мл, после – 14,5±1,4 МЕ/мл; к протромбину: до лечения – 8,7±1,8 МЕ/мл, после – 5,9±1,4 МЕ/мл; к аннексину V: до лечения – 4,0±0,9 МЕ/мл, после – 2,7±0,4 МЕ/мл. У пациенток II группы до лечения определялся ВА, после лечения он не обнаруживался (см. табл. 3).

У пациенток II группы до лечения определялся ВА, после лечения он не обнаруживался (см. табл. 3).

Как представлено в табл. 3, после проведенного лечения было отмечено изменение уровня Treg-клеток у женщин, получивших ВВИГ, – их уровень возрос практически до такового в контрольной группе – 8,17±1,49%.

Существенных различий не было отмечено в группах обследованных беременных по содержанию в периферической крови CD3<sup>+</sup> и CD4<sup>+</sup> Т-лимфоцитов. Применение ВВИГ способствовало также нормализации уровня В-лимфоцитов: их содержание снизилось до 11,2±1,2%. Отмечено также выраженное снижение уровня CD8<sup>+</sup> цитотоксических Т-лимфоцитов – 27,6±2,2%. Оценка содержания CD16<sup>+</sup>/CD56<sup>+</sup> (NK-клеток) выявила, что после лечения ВВИГ было зарегистрировано снижение уровня этих лимфоцитов у женщин II группы до 10,9±1,1%, но оставалось достоверно (p<0,05) выше соответствующего значения в контрольной группе обследуемых – 8,2±1,4%.

Применение предложенной схемы антикоагулянтной и иммуномодулирующей терапии ВВИГ в программе ЭКО перед гормональной стимуляцией привело к наступлению прогрессирующей беременности у 39 (62,9%) пациенток с неудавшимися предыдущими попытками ЭКО/ИКСИ в анамнезе.

Полученные данные свидетельствуют, что гирудотерапия и иммуномодулирующая терапия ВВИГ существенно влияют на улучшение эффективности ВРТ у женщин с АФА и полиморфизмом PAI-1.

В ряде исследований было установлено, что с помощью активной и пассивной иммунотерапии во многих случаях удается предотвратить у беременных с синдромом потери плода (СПП) и АФС тромбофилические осложнения, вызванные АФА [22]. Полученные нами данные согласуются с этими исследованиями: отмечены нормализация показателей системы гемостаза, значительное снижение уровней АФА у пациенток, которые получали ВВИГ Биовен Моно. По-видимому, состояние свертывающей системы крови у беременных опосредовано иммуномодулирующим и противовоспалительным действием ВВИГ. Полагают, что в основе этих механизмов действия лежат:

# БИОВЕН МОНО®

Иммуноглобулин человека нормальный жидкий  
для внутривенного введения 5%

## ЗАМЕСТИТЕЛЬНАЯ ИММУНОТЕРАПИЯ



## ГОТОВЫЕ АНТИТЕЛА ПРОТИВ

- Вирусов
- Бактерий
- Аутоантител



Информация для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических специалистов о лекарственном средстве.  
БИОВЕН МОНО РС №522/11-300200000. Приказ МЗ Украины №89 от 21.02.2011.

**Количественный и качественный состав:** действующие вещества: иммунологически активная белковая фракция иммуноглобулина G; 1 мл препарата содержит 0,05 г белка, мальтозы моногидрат.

**Показания:** лечение первичных и вторичных иммунодефицитных состояний и связанных с ними заболеваний, а также для лечения и профилактики заболеваний, вызванных бактериальной и вирусной инфекцией.

**Противопоказания:** тяжелые аллергические реакции на введение белковых препаратов крови человека.

**Побочное действие:** местные реакции в виде гиперемии, повышение температуры до 37,5 °С в течение первых суток. У пациентов с измененной реактивностью могут возникнуть аллергические реакции разного типа, в исключительно редких случаях – анафилактический шок.

03680, г. Киев,  
ул. Николая Амосова, 9

тел./факс (044) 529 21 93  
www.biofarma.ua

- воздействие на иммунную систему с помощью антиидиотипических антител, содержащихся в этих препаратах;
- уменьшение выработки аутоантител в результате подавления активности В-клеток;
- нейтрализация аутоантител и аутоантигенов;
- частичное восстановление иммунного баланса;
- влияние на активность эндотелия;
- подавление воспалительных реакций за счет кратковременной ретикулоэндотелиальной блокады рецепторов и уменьшения высвобождения воспалительных медиаторов;
- уменьшение образования новых или элиминирование имеющихся осложнений иммунных комплексов [8, 10, 12].

По современным представлениям в большинстве этих процессов участвуют Трег-клетки, что подтвердили и наши исследования. Было установлено, что применение препарата ВВИГ Биовен Моно способствовало нормализации баланса иммунокомпетентных клеток в периферической крови обследованных беременных, в частности продемонстрировано увеличение уровня Трег-клеток.

В ряде исследований установлено, что применение иммуноглобулинов более эффективно у женщин с СПП, так как именно у них чаще определяется высокий уровень НК-клеток [11].

По мнению В.М. Сидельниковой (2005), показание для введения препаратов иммуноглобулинов определяется высоким уровнем лейкоцитоза со сдвигом формулы крови влево, повышенными уровнями НК-клеток в периферической крови и провоспалительных цитокинов в крови или в слизи канала шейки матки [4].

#### Клінічне значення виявлення тромбоефілії у пацієток із безпліддям і невдачами екстракорпорального запліднення В.І. Лінніков

Антифосфоліпідні антитіла чинять багатогранний вплив на систему гемостазу, пошкоджуючи усі його захисні ланки: ендотеліальний бар'єр, функцію природних антикоагулянтів, ендогенний фібриноліз, – активують тромбоцитарну ланку гемостазу й асоціюються з багатьма акушерськими ускладненнями та безпліддям. Поєднання набутої та генетичних мутацій системи гемостазу ще більше ускладнює ці патологічні прояви. Але яка частота циркуляції антифосфоліпідних антитіл, поліморфізму генів у жінок з невдалим екстракорпоральним заплідненням та чи пов'язані вони з гіршими репродуктивними наслідками? Метою нашого дослідження було вивчення впливу антифосфоліпідних антитіл, а також поліморфізму інгібітора активатора плазміногену типу 1 на наслідки екстракорпорального запліднення. Запропонована схема антикоагулянтної гірудотерапії та імуномодулювальної терапії внутрішньовенним введенням імуноглобулінів, яка покращує наслідки екстракорпорального запліднення.

**Ключові слова:** антифосфоліпідні антитіла, поліморфізм інгібітора активатора плазміногену типу 1, тромбоефілія, екстракорпоральне запліднення, невдала імплантація, гірудотерапія, внутрішньовенний імуноглобулін Біовен Моно.

#### Сведения об авторе

Линников Валерий Иванович – Одесский национальный медицинский университет, 65026, г. Одесса, пер. Валиховский, 2, тел.: (067)916-91-05

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Макацария А.Д. Тромбофилии в акушерско-гинекологической практике / А.Д. Макацария. Журнал Российского общества акушеров-гинекологов // М., 2008. – № 1. – С. 11–18.
2. Макацария А.Д. Антифосфолипидный синдром – иммунная тромбофилия в акушерстве и гинекологии / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, С.М. Баймурадова, Д.Х. Хизроева и др. // М.: Триада-Х., 2013. – 456 с.
3. Салютин А.В. Методы определения содержания Т-регуляторных клеток в периферической крови / А.В. Салютин, А.В. Сельков // Лабораторная диагностика. – 2008. – № 4. – С. 19–21.
4. Сидельникова В.М. Особенности течения и тактика ведения беременности после ЭКО и ПЭ. Лечение женского и мужского бесплодия. Вос-

#### ВЫВОДЫ

Имплантация является наиболее уязвимым этапом программы ЭКО/ИКСИ и переноса эмбриона как с точки зрения имплантации, так и ее вынашивания на ранних этапах. Безусловно, во всех случаях отсутствия или неполноценной имплантации с дальнейшей потерей беременности имеет значение сочетанное действие различных неблагоприятных факторов, но в каждой из этих разных ситуаций существуют свои ведущие факторы, которые определяют степень нарушения процессов, обеспечивающих имплантацию и ее полноценность.

Учитывая высокую частоту осложнений беременности у женщин с тромбофилией (28%) по сравнению с популяционными значениями (7%) [1], использование в программах ЭКО/ИКСИ высоких доз гормональных препаратов, высокую частоту (35%) невынашивания беременности после ЭКО [4], представляется целесообразным и важным обследование на скрытые тромбофилии еще на этапе подготовки и планирования программ ВРТ, особенно у женщин с предыдущими неудачами ЭКО. При выявлении АФС и/или генетических тромбогенных мутаций, по нашему мнению, иммуномодулирующую, антикоагулянтную терапию необходимо проводить еще до начала гормональной стимуляции и в дальнейшем под контролем маркеров тромбофилии, функции тромбоцитов на всех этапах гестации.

Только индивидуализация с возможной идентификацией причин неудач ЭКО и избирательной терапией может приводить к значительному улучшению исходов программы ЭКО и давать пациентам надежду на благополучное наступление и завершение беременности.

#### Clinical value of detection thrombophilia at patients with infertility and failure of in-vitro fertilization V.I. Linnikov

The antiphospholipid antibodies (APA) exert multiple effects on hemostasis system causing damage to all of its protective components including the endothelial barrier, natural anticoagulant function and endogenous fibrinolysis and activating the platelet phase of hemostasis, which is associated with numerous obstetrical complications and infertility. The question is, what is the frequency of circulating APA, gene polymorphism in women who underwent IVF failure and whether there is a relationship between the presence of APA and poor reproduction outcome? This study aimed at elucidating the effect of the presence of APA end plasminogen activator inhibitor-1 polymorphism on the outcomes of in-vitro fertilization (IVF). Provide scheme of antycoagulant hirudotherapy and immunomodulating therapy by intravenous immunoglobulin, which improves results of IVF.

**Key words:** antiphospholipid antibodies, thrombophilia, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), in-vitro fertilization, IVF implantation failure, hirudotherapy, intravenous immunoglobulin Bioven Mono.

могательные репродуктивные технологии / В.М. Сидельникова, З.С. Ходжаева, М.Б. Стрельченко. – М. МИА, 2005. – С. 479–486.

5. Хизроева Д.Х. Воспалительные репродуктивные технологии и антифосфолипидный синдром / Д.Х. Хиз-



- роева, Т.М. Машкова //Акушерство, гинекология и репродукция. – М., 2014. – Том 8, № 1. – С. 26–33.
6. Azem F. Increased rates of thrombophilia in women with repeated IVF failures/ F. Azem, A. Many, A. Lessing, J.B. Kupferminc// Hum. Reprod. – 2004. – Vol. 19 (2). – P. 368–370.
7. Bucholz T., Polymorphism in the ACE and PAI-1 genes are associated with recurrent spontaneous miscarriages //Hum Reprod. – 2003. – Vol. 18. – P. 2473–77.
8. Carp H. Inravenous immunoglobulin and recurrent pregnancy loss / H. Carp, T. Sapir, Y. Shoefeld // Clin. Rev. Allegy Immunol. – 2005. – Vol. 29, № 3. – P. 327–332.
9. Chan W.S. The «ART» of thromboembolism a reviev of assisted reproductive technology and thromboembolic complications/ W.S. Chan, M.E. Dixon// Thromb. Res. – 2008. – Vol. 121 (6). – P. 713–26.
10. Coulam C.D. Correlation of NK cell activation and inhibition markers with NK cytotoxicity among women experiencing immunologic implantation failure after in vitro fertilization and embryo-transfer / C.D. Coulam, R.G. Roussev // J. Ass. Reprod. Genet. – 2003. – Vol. 20. – P. 58–62.
11. Christiansen O.D. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous immunoglobulin in the prevention of recurrent miscarriage evidence for a therapeutic effect in women with secondry recurrent miscarriage. O.D. –Christiansen // Hum. Reprod. – 2002. – Vol. 17. – P. 809–816.
12. Guerin L.R. Regulatory T-cells and immune tolerance in pregnancy: a new target for infertility treatment? /L.R. Guerin // Human Reproduction Update. – 2009. – Vol. 15, N 5. – P. 535–571.
13. Glueck C.L. The 4G/4G polymorphism of the hypofibrinolytic plasminogen activator ingibitor type 1 gene: an independent risk factor for serious pregnancy complications / C.L. Glueck, H. Phylips, D. Cameron // Metabolism. – 2000. Jul. – Vol. 49 (7). – P. 845–852.
14. Kaider B. D. Murine embryos as direct target for some human autoantibodies in vitro / B.D. Kaider, C.B. Coulam, R.G. Roussev //Hum Reprod. – 1999. – Vol. 14 (10). – P. 2256–2561.
15. Marcello de Nisio. Thrombophilia and outcomes assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis / Nisio de Marcelo, Rutyes Anne WS, Tiboni Gian Mario // Blood. – 2011, June. – P. 2670–78.
16. Martinelli I. Embryo implantation after assisted reproductive procedures and maternal trombophilia/ I. Martinelli, E. Taioli, G. Ragni// Haematologica. – 2003. – Vol. 88 (7). – P. 780–793.
17. Matsubayashi H. Ig-Antiphospholipid Antibodies in Follicular Fluid of IVF-ET Patients art Related to Low Fertilization Rate of Their Oocytes / H. Matsubayashi, T. Sugi, T. Arai // Am. J. Reprod Immunol. – 2007. – Vol. 57 (3). – P. 232–237.
18. Nelson S.M. The potential role of heparin in assisted conceptson/ S.M. Nelson, I.A. Greer// Hum. Reprod. Update. – 2008, Nov-Dec. – Vol. 14 (6). – P. 624–645.
19. Nordengren J. Differential localization and expersion of urokinaze plasminogen activator(uPA), its reportor (uPA), and its inhibitor (PAI-1) mRNA and protein in endometrial tissue during the mensrual cycle / J. Nordengren, R. Pilka, V. Noskova// Mol Hum Reprod – 2004. – Vol. 10. – P. 655–663.
20. Fabbro D.D. Assocsaaion between plasminogen activator ingibitor 1 gene polymorphisms and preeclampsia / D.D. Fabbro, R. Spizzo, L. Driul // Gynecol. Obstet. Invest. – 2003. – Vol. 56 (1). – P. 17–22.
21. Wiklund P.G. Plasminogen activator inhibitor-1 4g/5g polymorphism and risk of stroke: replicated findings in two nested case control studies based on independent cohorts / P.G. Wiklund, L. Nilsson // Ardnor Stroke. – 2005 Aug; Vol. 36 (8). – P. 1661–1665.
22. Triolo G. IVIG in pregnancy / G. Triolo // Lupus. – 2004. – Vol. 13, N 9. – P. 731–736.
23. Qunty S. Uterine natural killer cills and angiogenesis in recurrent reproductive failure / S. Qunry, H. Nik, B. Innes // Hum Rerod. – 2009. – Vol. 24 (1). – P. 45–54.

Статья поступила в редакцию 08.04.2015

# Особливості анамнезу жінок з безпліддям та з різними типами субмукозних вузлів

О.Л. Пісарєва

Донецький національний медичний університет імені М. Горького

Стаття присвячена вивченню особливостей анамнезу жінок з безпліддям і з різними типами субмукозних міоматозних вузлів. Проведено ретроспективне дослідження медичної документації 170 жінок з єдиним субмукозним міоматозним вузлом, які проходили оперативне лікування методом гістерорезектоскопії. Жінки були розподілені на групи, виходячи з гістероскопічної класифікації субмукозних міом. У ході дослідження вивчали гінекологічний, соматичний та репродуктивний анамнез.

**Ключові слова:** субмукозна міома матки, анамнез, безпліддя.

Міома матки є найпоширенішим доброякісним захворюванням жіночих статевих органів [1, 2]. Ця патологія, за даними різних авторів, зустрічається у 20–75% жінок репродуктивного віку [1–3]. Порушення репродуктивної функції у формі первинного чи вторинного безпліддя у пацієнок з лейоміомою матки становить 60–70% [4].

Зазвичай, єдиним методом лікування цих жінок є оперативний. Раніше для усунення клінічних симптомів та покращання якості життя виконували великі оперативні втручання, часто з видаленням органа. Сучасний розвиток медичних технологій забезпечив лікаря методом, який дозволяє за наявності субмукозного вузла виконати малоінвазивне втручання, зберегти матку та відновити репродуктивну функцію. Це метод гістерорезектоскопії. У зв'язку з його появою з'явилися й нові класифікації. Згідно з гістероскопічною класифікацією виділяють такі типи субмукозних вузлів: 0 тип – субмукозні вузли без інтрамурального компонента; I тип – вузли на широкій основі з інтрамуральним компонентом менше 50%; II тип – вузли з інтерстиціальним компонентом більш 50% [4].

**Мета дослідження:** вивчення особливостей анамнезу жінок з безпліддям і різними типами субмукозних вузлів.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для реалізації поставленої мети було проведено ретроспективне дослідження медичної документації 170 жінок з єдиним субмукозним міоматозним вузлом, які проходили оперативне лікування методом гістерорезектоскопії в гінекологічному відділенні № 1 Донецького регіонального центру охорони материнства та дитинства в 2008–2010 роках. Критерії виключення з дослідження: наявність інших причин відсутності вагітності, включаючи чоловічий фактор. Виходячи з гістероскопічної класифікації субмукозних міом, в 1-у групу ввійшли 40 жінок з 0 типом вузла, в 2-у – 56 з I типом і в 3-ю – 74 з II типом субмукозного вузла. Критерії включення в дослідження: наявність єдиного субмукозного вузла розміром до 6 см, планування вагітності. Проводили вивчення гінекологічного, соматичного та репродуктивного анамнезу.

Статистичне оброблення даних виконували на ПК з використанням пакетів програм Word і Excel. Розраховували середні величини, помилку середньої та частки. Дані вважалися достовірними при  $p < 0,05$ .

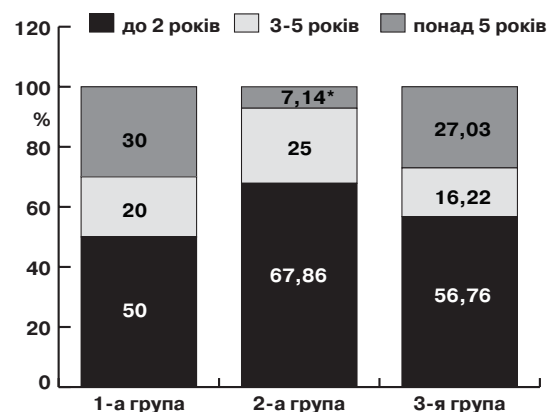
## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Пацієнтки були віком від 22 років до 47 років. Середній вік склав  $37,40 \pm 1,03$ ;  $36,46 \pm 0,90$  і  $34,73 \pm 0,62$  року відповідно по групах. Причому, жінки з 0 типом вузла були дещо старшими ( $p_{1-2,1-3} < 0,05$ ). Це, можливо, пов'язано з більш раннім їх зверненням по допомогу у разі виникнення проблем. Хоча є вірогідність окремих патогенетичних механізмів виникнення субмукозних міом різного типу, але нами не знайдено підтвердженнь цієї гіпотези у літературі. У той самий час в більшості робіт, присвячених даній патології, вік пацієнок, як і в нашому дослідженні, був понад 30 років [5,6].

Окрім безпліддя, основними скаргами жінок були біль під час менструації (60,00; 42,86 та 37,84%,  $p_{1,3} < 0,05$ ), у середині менструального циклу (30,0; 25,00 та 27,03% відповідно по групах,  $p > 0,05$ ) та рясні менструації (55,00; 57,14 та 45,95%,  $p > 0,05$ ), хоча незначна частка жінок відзначали порушення циклу та мажучі кров'яністі виділення після менструації. Достовірну різницю за частотою скарг на біль під час менструації між 1-ю та 3-ю групами можна пояснити наявністю різних типів субмукозних вузлів у цих жінок.

Приблизно у половини пацієнок тривалість захворювання склала до 2 років (50,00; 67,86 та 56,76% відповідно по групах,  $p > 0,05$ ), що свідчить про своєчасність прийняття рішення про оперативне втручання (малюнок). У той самий час майже третина обстежених звернулася за хірургічним втручанням лише через 5 років від встановлення діагнозу міоми матки. Цей факт можливо пояснити кількома причинами: появою репродуктивних планів, появою або посиленням скарг, страхом перед операцією, несвоечасним направленням на лікування. Достовірно менша кількість пацієнок зі значною тривалістю захворювання у 2-й групі (7,145 у порівнянні з 30,00 та 27,03% у 1-й та 3-й групах,  $p_{1-2,2-3} < 0,05$ ), можливо, пов'язана з дещо меншою кількістю скарг при цьому типі вузла.

Оцінка менструальної функції обстежених жінок показала, що вони не відрізнялися за віком менархе ( $13,05 \pm 0,20$ ;  $12,75 \pm 0,22$  та  $12,86 \pm 0,15$  року відповідно по групах,  $p > 0,05$ )



Розподіл пацієнок за тривалістю захворювання

Примітка: \* – різниця достовірна відносно інших груп,  $p < 0,05$ .

Розподіл обстежених жінок за типом соматичної патології, n (%)

Вид патології	Групи		
	1-а, n=40	2-а, n=56	3-я, n=74
Захворювання щитоподібної залози	6 (15,00)	2 (3,57)	8 (10,81)
Хронічний гайморит	0	0	4 (5,41)
Захворювання травного тракту	6 (15,00)	6 (10,71)	6 (8,11)
Запальні захворювання сечовивідних шляхів	6 (15,00) <sup>2</sup>	0	6 (8,11)
Серцево-судинні захворювання	8 (20,00)	6 (10,71)	6 (8,11)

Примітка: <sup>2</sup> – різниця відносно 2-ї групи достовірна,  $p < 0,05$ .

та тривалістю менструального циклу, який у більшості складав від 21 до 35 днів (100,00; 82,14 та 86,49% відповідно по групах,  $p > 0,05$ ). Однак у пацієнток 2-ї та 3-ї груп зареєстрована достовірно більша кількість таких, які мали порушення його тривалості (14,29 та 10,81% відповідно, тоді як в 1-й групі таких не було,  $p_{1-2,1-3} < 0,05$ ).

Тривалість самої менструації у основної частки обстежених не виходила за межі норми в 3–7 днів (80,00; 85,71 та 83,33% відповідно по групах,  $p > 0,05$ ), хоча майже у кожній п'ятій жінки вона тривала понад тиждень (20,00; 14,27 та 16,67%,  $p > 0,05$ ). У той самий час більше половини пацієнток оцінювала менструації як надмірні за об'ємом (55,00; 71,43 та 62,16% відповідно по групах).

Середній вік початку статевого життя склав  $18,65 \pm 0,21$ ;  $18,89 \pm 0,37$  та  $18,89 \pm 0,28$  року відповідно по групах ( $p > 0,05$ ). Більшість жінок відзначили, що живуть статевим життям регулярно (85,00; 71,43 та 70,27%,  $p > 0,05$ ).

Майже дві третини обстежених мали скарги на предменструальний синдром, а саме: 70,00% в 1-й групі, 67,86% – в 2-й та 75,68% – в 3-й ( $p > 0,05$ ). Ці дані можна пояснити порушенням гормонального фону, на тлі якого розвивається лейоміома [3].

Приблизно половина пацієнток відзначали наявність у анамнезі запальних захворювань статевих органів (22 або 55% в 1-й групі, 24 або 42,86% – в 2-й та 32 або 43,24% – в 3-й,  $p > 0,05$ ). Найбільш поширеними серед них були сальпінгофорити (81,82; 58,33 та 62,50% від загальної кількості даного виду захворювань), тоді як ендометрити реєструвалися лише у жінок з II типом вузла ( $p > 0,05$ ).

Вивчення анамнезу обстежених жінок показало наявність мастопатії лише серед пацієнток з II типом субмукозних вузлів (у 4 жінок або 10,81%), тоді як у інших даної патології не було ( $p_{1-3} > 0,5$ ;  $p_{2-3} < 0,05$ ). Цю знахідку важко пов'язати з різницею гормонального фону при II типі вузла, тому, можливо, вона свідчить про похибку вибірки.

Усі жінки мали безпліддя, що зумовлено критерієм включення у дослідження. Середня тривалість безпліддя склала  $6,50 \pm 0,87$ ;  $5,89 \pm 0,53$  та  $6,13 \pm 0,61$  року відповідно по групах. Негативним фактором є те, що більшість з них страждали на безпліддя понад 5 років. Майже дві третини пацієнток мали вторинне безпліддя: 29 або 72,50% в 1-й групі, 46 або 82,14% – в 2-й та 49 або 66,22% – в 3-й групі ( $p > 0,05$ ).

**Особенности анамнеза женщин с бесплодием и с различными типами субмукозных миоматозных узлов**  
**О.Л. Писарева**

Статья посвящена изучению особенностей анамнеза женщин с бесплодием и различными типами субмукозных миоматозных узлов. Проведено ретроспективное исследование медицинской документации 170 женщин с единственным субмукозным миоматозным узлом, которые проходили оперативное лечение методом гистерорезектоскопии. Женщины были разделены на группы, исходя из гистероскопической классификации субмукозных миом. В ходе исследования изучали гинекологический, соматический и репродуктивный анамнез.

**Ключевые слова:** субмукозная миома матки, анамнез, бесплодие.

Средняя кількість абортів склала по групах  $1,25 \pm 0,25$ ;  $0,93 \pm 0,18$  та  $0,89 \pm 0,16$  відповідно. Таким чином, враховуючи, що майже половина обстежених не мала абортів у минулому, інша частина мала декілька абортів і це, можливо, стало однією з причин розвитку міоми матки та вторинного безпліддя.

Слід зазначити, що майже кожна третя пацієнтка з міомою мала мимовільні викидні в анамнезі, а саме 14 або 35,00% в 1-й групі, 14 або 28,00% – в 2-й та 32 або 45,71% – в 3-й ( $p > 0,05$ ). У середньому вони мали 1 викидень у минулому ( $1,42 \pm 0,10$ ;  $1,25 \pm 0,09$  та  $1,26 \pm 0,12$  відповідно по групах,  $p > 0,05$ ).

Менше половини обстежених жінок народжували: 16 або 40,0%; 18 або 32,14 та 26 або 35,14% відповідно ( $p > 0,05$ ). У незначної частки з тих, що народжували, пологи завершилися кесаревим розтином, причому, хоча в 2-й групі таких було дещо більше (4 або 22,22% у порівнянні з 2 або 12,50% – у 1-й і 2 або 7,69% – у 3-й групі), дана різниця не була достовірною ( $p > 0,05$ ).

Таким чином, аналіз репродуктивного та гінекологічного анамнезу пацієнток з субмукозною міомою матки не виявив різниці між пацієнтками з вузлами різного типу.

Тем не менше, вивчення соматичного анамнезу свідчить, що жінки з I типом вузла мали максимальну сумарну соматичну захворюваність (вона реєструвалася у 26 або 65,00% у порівнянні з 14 або 25,00% та 28 або 37,84% відповідно у 2-й та 3-й групах) й істотно відрізнялися від 2-ї та 3-ї груп ( $p_{1-2,1-3} < 0,05$ ). Розподіл обстежених за тим чи іншим видом соматичної патології наведено у таблиці.

З таблиці видно, що жінки 1-ї групи, окрім сумарного показника, також відрізнялися й частотою запальних захворювань сечовивідних шляхів ( $p_{1-2,1-3} < 0,05$ ).

Більшість пацієнток перенесли у минулому дитячі інфекції (32 або 80,00%; 50 або 89,29% та 66 або 89,19% відповідно по групах,  $p > 0,05$ ). Апендектомію перенесли 4 жінки (10,00%) з 1-ї групи; 10 (17,86%) – з 2-ї та 10 (13,51) – з 3-ї ( $p > 0,05$ ).

**ВИСНОВКИ**

Отже, вивчення анамнезу жінок з субмукозною міомою матки та безпліддям показало, що саме наявність соматичної патології є підґрунтям формування даного типу пухлин репродуктивного тракту, а наявність запальних процесів впливає на формування міом різного типу.

**Specialities of a disease history of women with infertility and various types of submucosal fibroids**  
**O.L. Pisareva**

To study the features of a disease history of women with infertility and various types of submucous fibroids.

A retrospective study of medical records of 170 women with submucous myoma node only, which passed thought surgical treatment with hysteroscopy method. The women were divided into groups based on the classification of submucous fibroids hysteroscopy were studied gynaecological, somatic and reproductive history.

**Key words:** submucosal fibroids, history, infertility.

**Сведения об авторе**

**Писарева Ольга Леонидовна** – кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Донецкого национального медицинского университета имени М. Горького, 83003, г. Донецк, пр. Ильича 16; тел.: (050) 565-54-06

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Органосберегающий подход в лечении миомы матки / Ю.К. Памфамиров, В.А. Заболотнов, О.В. Карапетян [и др.] // Здоровье женщины. – 2013. – № 1. – С. 162–164.
2. Стратегия ранней послеоперационной реабилитации репродуктивной функции у женщин с лейомиомой матки / В.А. Потапов, Э. Мутана, Д.Ю. Степанова [и др.] // Здоровье женщины. – 2012. – № 10. – С. 101–104.
3. Современные взгляды на этиологию, патогенез и лечение миомы матки / Ю.К. Памфамиров, В.А. Заболотнов, Г.Л. Памфамирова [и др.] // Здоровье женщины. – 2011. – № 5. – С. 15–20.
4. Сторожук М.С. Сучасні погляди на оптимізацію хірургічного органозберегаючого лікування міоми матки / М.С. Сторожук, О.О. Процепко, Н.А. Годлевська // Здоровье женщины. – 2012. – № 4. – С. 47–51.
5. Черняева Ю.В. Роль ультразвуковой визуализации в лечении миомы матки методом эмболизации маточных артерий у пациенток с планируемой беременностью / Ю.В. Черняева // Променева діагностика, променева терапія. – 2013. – № 3–4. – С. 60–64.
6. Щербакова Л.А. Хирургическое лечение внутриматочной патологии у женщин репродуктивного возраста / Л.А. Щербакова, А.Н. Иванян, А.Т. Бурак, Т.А. Густоварова // Вестник Смоленской медицинской Академии. 2008. – № 4. – С. 19–20.

*Статья поступила в редакцию 17.03.2015*



18 квітня 2015 року українська онкогінекологічна школа зазнала невинної втрати: пішла з життя

## Людмила Іванівна Воробйова

видатний учений, досвідчений онкогінеколог, мудрий керівник, неординарна людина, завідувач науково-дослідного відділення онкогінекології Національного інституту раку, головний онкогінеколог МОЗ України, доктор медичних наук, професор.



Більше 40 років присвятила Людмила Іванівна служінню науці.

У 1971 році починала свою наукову діяльність в якості молодшого наукового співробітника науково-дослідного відділення молочної залози та гінекології.

У 1979 році захистила кандидатську дисертацію на тему: «Використання аналізу гепаринінгібуючих властивостей цервікального слизу в ранній діагностиці раку ендометрія». У подальшому сфера її наукових інтересів розширювалась і в 1993 році Людмила Іванівна захистила докторську дисертацію на тему: «Шляхи вдосконалення лікування раку вульви».

З 1992 року і до теперішнього часу обіймала посаду керівника науково-дослідного відділення онкогінекології Національного інституту раку.

Важливою стороною діяльності Л.І. Воробйової була її викладацька робота.

З 1996 року Людмила Іванівна організувала на базі кафедри НМАПО імені П.Л. Шупика передатестаційний цикл з онкогінекології, а згодом і курси спеціалізації, де наукові співробітники відділення та професори суміжних відділень здійснюють навчальний процес з підвищення кваліфікації онкогінекологів та акушерів-гінекологів.

З 1996 року – президент Асоціації онкогінекологів України.

З 1998 року – головний онкогінеколог МОЗ України.

У 2011 році отримала державну нагороду – орден Княгині Ольги III ступеня.

Для багатьох лікарів і вчених Людмила Іванівна була дбайливим наставником та науковим керівником, щедрим на цікаві ідеї. Так, під її керівництвом підготовлено 13 кан-

дидатів наук, 4 доктори наук. На даний час В.І. Воробйова здійснювала керівництво у виконанні 1 кандидатської та 2 докторських дисертацій. Її думки, наукові здобутки відтворюються у справах її учнів, що залишать вдячну згадку про Людмилу Іванівну у нових наукових відкриттях.

Л.І. Воробйова – автор понад 350 наукових робіт, 5 колективних монографій, методичних рекомендацій та інформаційних листів.

Вона була членом редколегії журналів «Вісник асоціації акушерів-гінекологів», «Будьмо здорові», «Здоров'я жінки». Науковий редактор журналу «Онкологія», «Здоров'я України», а також членом Європейського товариства онкогінекологів ESGO, членом Європейського товариства медичних онкологів ESMO, AGCS.

Секрет плідного наукового довголіття Л.І. Воробйової – відданість роботі, торжество істини та інтелігентність. Принциповість та колегіальність, ерудованість та життєствердуюче почуття гумору. Вона любила життя у всіх його проявах. До неї завжди тягнулися люди, любили колеги, друзі і учні. Незважаючи на тривалу тяжку недугу, Людмила Іванівна випромінювала оптимізм і відданість обраній справі та рідній установі.

Важко підібрати слова, щоб передати сум з приводу такої втрати.

Світла та добра пам'ять про Людмилу Іванівну Воробйову назавжди залишиться у серцях тих, кому вона відкривала дорогу у цікаву царину знань, щедро ділилась хірургічною майстерністю, а також у тих, хто творив разом з нею, працював поруч, спілкувався та отримував медичну допомогу.

# К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»

- 1. Статья подается на украинском или русском и английском языках в 2-х экземплярах, подписанных всеми авторами.**
  - 2. Каждый автор должен указать свои данные** (фамилию, имя, отчество, научное звание (должность), научную степень, отрасль специализации, место работы, служебный адрес, почтовый индекс, служебный телефон или адрес электронной почты).
  - 3. УДК и фамилию автора необходимо указать на первой странице**, далее должны следовать название статьи и название организации, на базе которой были проведены исследования, наблюдения и т.д.
  - 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.
    - заглавия научных статей должны быть информативными.
    - в заглавиях статей можно использовать только общепринятые сокращения.
    - в переводе заглавий статей на английский язык не должно быть никаких транслитераций, кроме непереводаемых названий собственных имен, приборов и других объектов, имеющих собственные названия; также не используется непереводаемый сленг.
    - в списке литературы должно быть не менее 7 ссылок
  - 5. Ф.И.О. автора, название статьи, резюме и ключевые слова подаются на русском, украинском и английском языках.**
  - Требования к иллюстративному материалу:
    - Иллюстрация может быть подана в виде: фотографии, слайда, рентгенограммы, электронного файла.
    - Иллюстрация должна быть подготовлена на высоком качественном уровне.
    - Поданные иллюстрации должны соответствовать основному смыслу статьи.
  - Иллюстрация должна быть максимально разгружена от надписей, которые следует перенести в подпись к ней.
  - Подписи к иллюстрациям подаются на листе бумаги в конце статьи.
  - Каждая иллюстрация должна иметь общее название.
  - На обратной стороне иллюстрации необходимо указать порядковый номер, «верх» либо «низ».
  - Иллюстрации следует передавать в отдельном конверте с указанием названия статьи и Ф.И.О. автора.
  - В статье следует указать место, где, по мнению автора, желательно было бы поместить иллюстрацию.
  - Иллюстрация, поданная в электронном виде, должна быть в формате EPS, TIF или JPEG и иметь разрешение не менее 300 dpi (масштаб 1:1).
- Таблицы должны быть компактными. Название столбцов и строк должны соответствовать их содержанию, текст подается без сокращений.
  - Список цитированной литературы подается в соответствии с общепринятыми правилами оформления.
  - В статье не допускается сокращения слов, кроме общепринятых в научной литературе. Все измерения подаются в системе единиц СИ.
  - Статья должна содержать практические выводы и рекомендации для клиницистов.
  - Редакция оставляет за собой право редактировать статьи.
  - При несоблюдении указанных требований оформления статьи, редакция возвращает ее авторам без рассмотрения.
  - Статья должна быть записана в формате WORD-97, 98, 2000–2003; размер шрифта — 12 пунктов.
  - Материалы статей, принятых к печати (рукописи, иллюстрации, дискеты), не возвращаются.

**Статьи просим присылать на адрес:**

Адрес: 03039, Киев, а/я 36, Редакция журнала «Здоровье женщины»;

e-mail: office@zdr.kiev.ua. Тел./факс: (044) 220-15-66, 220-15-67.

# ЦИПРОЛЕТ® А

ЦИПРОФЛОКСАЦИН 500 мг + ТИНИДАЗОЛ 600 мг



**Комбинированная терапия  
аэробно-анаэробных  
и протозойных инфекций**

№ UA/11851/01/01; Приказ МЗУ от 22.11.2011 № 810

Выдержка из инструкции к медицинскому применению.

**Состав:** действующие вещества: Ципрофлоксацин + Тинидазол; 1 таблетка содержит ципрофлоксацина гидрохлорида в пересчете на ципрофлоксацин 500 мг и тинидазола 600 мг.

**Фармакотерапевтическая группа.** Комбинированные антибактериальные средства. Фторхинолоны в комбинации с другими антибактериальными средствами. Код АТС J01R A04.

**Показания:** Инфекции, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами, включая смешанные аэробно-анаэробные инфекции, протозойные инфекции: дыхательных путей — пневрит, эмпиема плевры, абсцесс легкого; ЛОР-органов — хронический синусит, мастоидит; кожи и мягких тканей — инфицированные язвы, абсцессы, целлюлит; инфекции мягких тканей у больных сахарным диабетом; желудочно-кишечного тракта — бактериальная диарея, дизентерия, амебиаз, другие смешанные инфекции желудочно-кишечного тракта; интраабдоминальные инфекции; гинекологические инфекции; инфекции костей — хронический остеомиелит; стоматологические инфекции.

Абстрактный образ супергероя иллюстрирует эффективность антибактериальной терапии.

Информация о лекарственном средстве предназначена для медицинских и фармацевтических работников. Перед назначением ознакомьтесь с полным текстом инструкции к медицинскому применению. За дополнительной информацией обращайтесь по адресу: Представительство «Др. Редди'с Лаботорис Лимитед», Столичное шоссе, 103, оф. 11-Б, г. Киев, Украина, 03131, тел. +380442075197

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к ципрофлоксацину или к другим фторхинолонам, повышенная чувствительность к тинидазолу или к другим производным 5-нитроимидазола, беременность и период кормления грудью, детский возраст.

**Побочные реакции:** Тошнота, диарея, рвота, диспепсические явления, абдоминальная боль, обложенный язык, глоссит, стоматит, головокружение, расстройство сна, жажда, спутанность сознания, мигрень, галлюцинации, повышенная потливость, парестезии, эмоциональные нарушения (беспокойство, страх, тревога), нарушение сна, судороги, гиперестезия, депрессия, тремор, неустойчивая походка, психоз, повышение внутричерепного давления, атаксия, дергание, головная боль, периферическая нейропатия, сенсорные нарушения, эозинофилия, артралгии, миалгии, потемнение мочи, и др.

**Упаковка.** По 10 таблеток в блистере, по 1 блистера в коробке.

**Категория отпуска.** По рецепту.



# Комплексний підхід до лікування дисгормональних захворювань молочної залози



**Tazalok™**  
Тазалок™

**УСУВАЄ ДИСГОРМОНАЛЬНУ  
ПРИЧИНУ МАСТОПАТІЇ ТА  
ЗМЕНШУЄ СИМПТОМИ  
МАСТОДИНІЇ<sup>10</sup>**

- **ТАРГЕТНО БЛОКУЄ** естрогенові рецептори (антиестрогенна та прогестеронмодуюча дія)<sup>1,2,10</sup>
- **ОПТИМІЗУЄ** метаболізм гормонів (блокує ароматазу, перешкоджає конверсії андрогенів в естрон)<sup>10</sup>
- **МАЄ ВИРАЖЕНУ** протизапальну та протинабрякову дію, швидко зменшує масталгію<sup>2</sup>
- **СПРІЯЄ** активній резорбції вмісту кістозних утворень в молочних залозах<sup>2,9</sup>



**БЛОКУЄ ОСНОВНІ ШЛЯХИ ПРОЛІФЕРАЦІЇ В МОЛОЧНИХ  
ЗАЛОЗАХ, ЗАХИЩАЄ ВІД РАКУ МОЛОЧНОЇ ЗАЛОЗИ<sup>11</sup>**

- **ПРИГНІЧУЄ** продукцію агресивних метаболітів естрогенів (↓16-α-OHE1)<sup>4,5</sup>
- **ПІДСИЛЮЄ** протипухлинну активність гена-онкосупресора BRCA<sup>9</sup>
- **НЕЙТРАЛІЗУЄ** дію факторів росту та індукує апоптоз пухлинних клітин<sup>4,6,7</sup>
- **ГАЛЬМУЄ** патологічний неоангіогенез (↓CD, ↓VEGF)<sup>3</sup>
- **СПРІЯЄ** поліпшенню структури тканини молочної залози (антипроліферативна дія)<sup>8</sup>



**Tazalok™** — комбінований негормональний лікарський засіб, у вигляді настільки суміші (1:10) коріння лабізника шестилепесткового, свіжого коріння петрушки кучерявої, свіжого коріння селери, трави підмаренника справжнього, трави льону звичайного, квіток нагідок. Тазалок™ виявляє селективну антиестрогенну активність, призводить до ритмічного вироблення і нормалізації співвідношення гонадотропних гормонів, сприяє зниженню рівня пролактину та підвищенню рівня прогестерону, усуває дисбаланс між естрадіолом і прогестероном, нормалізує другу фазу менструального циклу, а також чинить антипроліферативну, протизапальну, резорбтивну, седативну та загальнозмичуючу дію. Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату, період вагітності і годування груддю, дитячий вік. P/n UA/8499/01/01. Виробник лікарського засобу: Dr. Gustav Klein GmbH&Co.KG, Germany (Штайнфельд 3, Д-77736 Цель А.Х., Німеччина)

**Епігалін** здійснює гальмування патологічних гіпер- та диспластичних процесів в гормон-залежних органах і тканинах жіночої репродуктивної системи, зменшує розвиток папіломатозу та ступінь дисплазії шийки матки, викликаних вірусом папіломи людини (ВПЛ). За рекомендацією лікаря призначається для патогенетичної профілактики передпухлинних та пухлинних захворювань при лейоміомі матки, мастопатії, гіперплазії ендометрію, ендометріозі (в т.ч. аденоміозі), ендометріюїдних кістах), дисплазії шийки матки, зягеногеніальних кондиломах. Спосіб застосування та дози: по 1-2 капсули на добу під час їжі протягом 3-6 місяців. Тривалість застосування та необхідність повторного курсу визначає лікар індивідуально. Протипоказання: індивідуальна несприятливість, вагітність та період лактації. Не рекомендується одночасно вживати з кислотнознижувачими засобами. Не є лікарським засобом. Висновок № 05.03.02-03/8663 від 19.02.2013 року. Назва виробника: BHI - Biohealth Int. GmbH, Germany

1. Резніков О.Г. та ін. // Репродуктивна ендокринологія. — №1(3). — 2012; 2. Татарчук Т.Ф., Калугіна Л.В., Ефименко О.О. // Репродуктивна ендокринологія, №3(5)/2012; 3. Gu JW, Makey KL et al. // Vasc Cell. 2013 May 2; 5(1); 4. Kim YS, Milner JA. // J Nutr Biochem. 2005 Feb; 16(2); 5. Gregory A. et al. // Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005 Aug; 14(8); 6. Chinni SR, Sarkar FH. // Clin Cancer Res 2002; Apr; 8(4); 7. Brignall MS. // Altern Med Rev 2001; 6(6); 8. Кисилев В.И., Сметник В.П. и др. // Акушерство и гинекология, №7 / 2013; 9. Meng Q, Qi M, Chen DZ. // J Mol Med (Berl). 2000; 78(3); 10. Інструкція до медичного застосування лікарського засобу Тазалок (P/n: UA/8499/01/01) 11. Інструкція до застосування Епігалін (Висновок № 05.03.02-03/8663 від 19.02.2013 року)

Інформація призначена виключно для медичних фахівців. Повна інформація представлена в інструкції до застосування. ТОВ «Універсальне агентство «Про-Фарма», м. Київ, вул. М. Котельникова, 1, оф. 97, тел.: (044) 422-50-70