

Здоровье женщины



ISSN 1992-5921

№4 (60) '2011

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

«АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ
РАЗВИТИЯ СЕМЕЙНОЙ
МЕДИЦИНЫ В УКРАИНЕ»:
НАШИ СЕМИНАРЫ –
В ПОМОЩЬ ВРАЧАМ 10

НОВЫЕ ЕВРОПЕЙСКИЕ
РЕКОМЕНДАЦИИ ПО
ВЕДЕНИЮ БОЛЬНЫХ С
ХЛАМИДИЙНОЙ
ИНФЕКЦИЕЙ 21

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ
ПРИМЕНЕНИЯ
АНТИБИОТИКОВ
У БЕРЕМЕННЫХ 46

ПРИМЕР УСПЕШНОГО
ЗАВЕРШЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ
ПРИ ИСПОЛЬЗОВАНИИ
МАЛОИНВАЗИВНОЙ
ХИРУРГИИ 65

ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНАЯ
ИНФЕКЦИЯ
У БЕРЕМЕННЫХ 184

Сумамед®

... 20 лет успешной клинической практики

Инфекции,
передающиеся
половым
путем

ТРИ ЛЕГКИХ ШАГА



Сумамед (азитромицин) Б.С. МЗ Украины № UA/4612/01/01 от 03.11.2009; № UA/2396/02/01, № UA/2396/02/02, № UA/2396/03/01, № UA/4170/01/01 от 07.12.2009; № UA/2396/04/01 от 04.08.2010

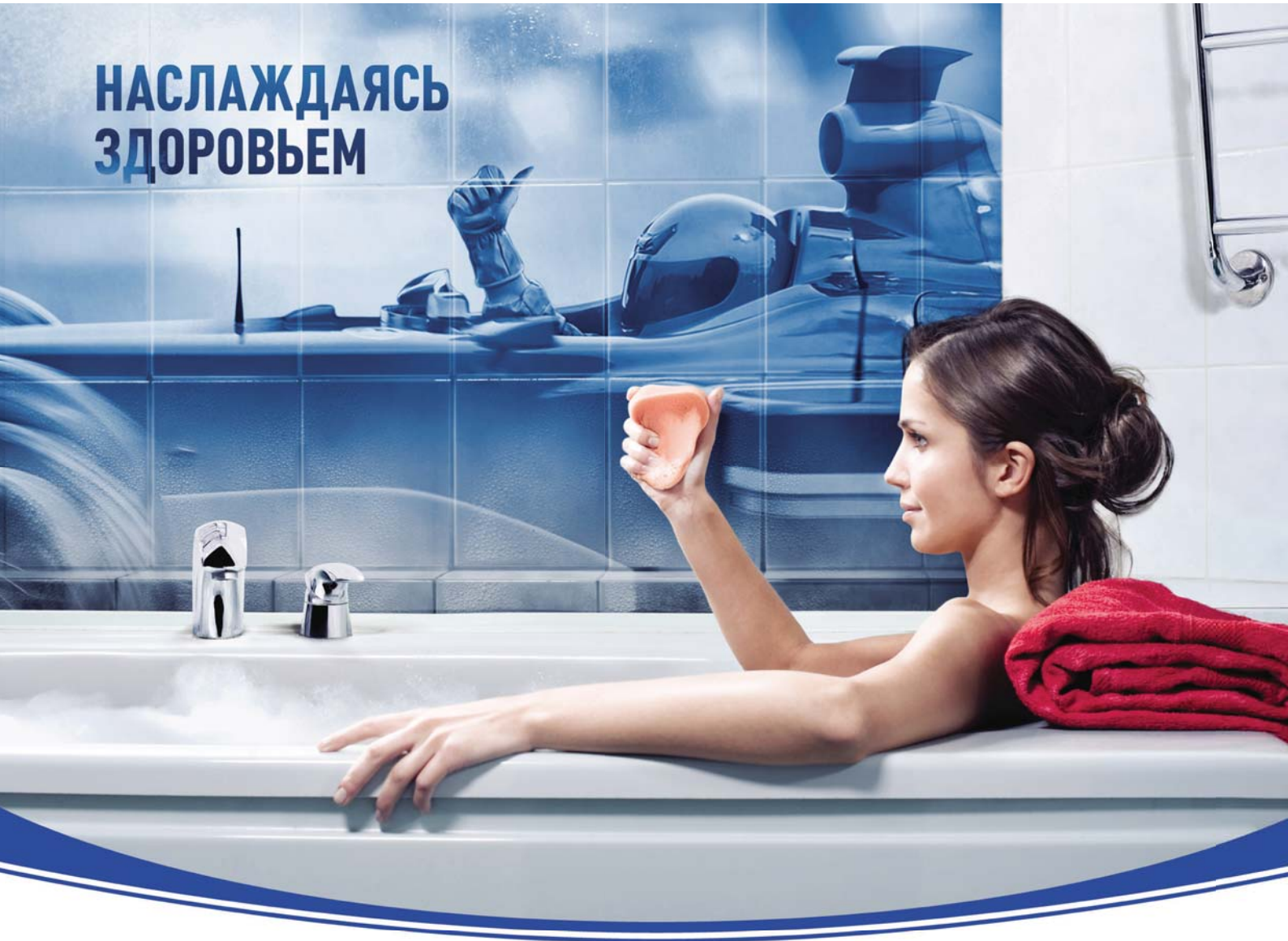
TEVA

ООО «ТЕВА УКРАИНА»
ул. Физкультуры, 30в, офис 604, 03680, г. Киев
Тел.: 044 594 70 80, факс: 044 594 70 81
www.teva.ua, www.tevapharm.com



9 771992 592002 >

НАСЛАЖДАЯСЬ
ЗДОРОВЬЕМ



Вильпрафен®

джозамицин

- Подтвержденная эффективность при хламидийных и микоплазменных инфекциях урогенитального тракта¹⁻⁵
- Препарат выбора для лечения хламидийной и микоплазменной инфекции у беременных согласно национальным и международным рекомендациям^{6,7}
- Отсутствие неблагоприятного влияния на моторику и микрофлору кишечника, минимальный риск лекарственных взаимодействий⁸



Рег. №: ПМ012028/01

1. Юрьев С. и соавт. Гинекология 2009; Том 11. №4: 44–47.
2. Короткий Н. Г. и соавт. Вестник дерматологии 2003; №4: 58–61.
3. Soltz-Szöts J, et al. Z Hautkr. 1989; 64 (2): 129–31.
4. Primiero FM, et al. J Chemother. 1989; 1 (4 Suppl): 909–10.
5. Colombo U, et al. Minerva Ginecol. 1998; 50: 491–7.
6. Клинические рекомендации. Дерматовенерология. Под ред. Кубановой А. А., М: ДЭКС-Пресс, 2008.
7. European STD guidelines. International Journal of STD & AIDS; 12 (Suppl. 3).
8. Моисеев С. В. Клиническая фармакология и терапия 2005; 14 (4): 66–69.

ФУЦИС®

Ефективне та зручне лікування молочниці



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

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



**ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2009**



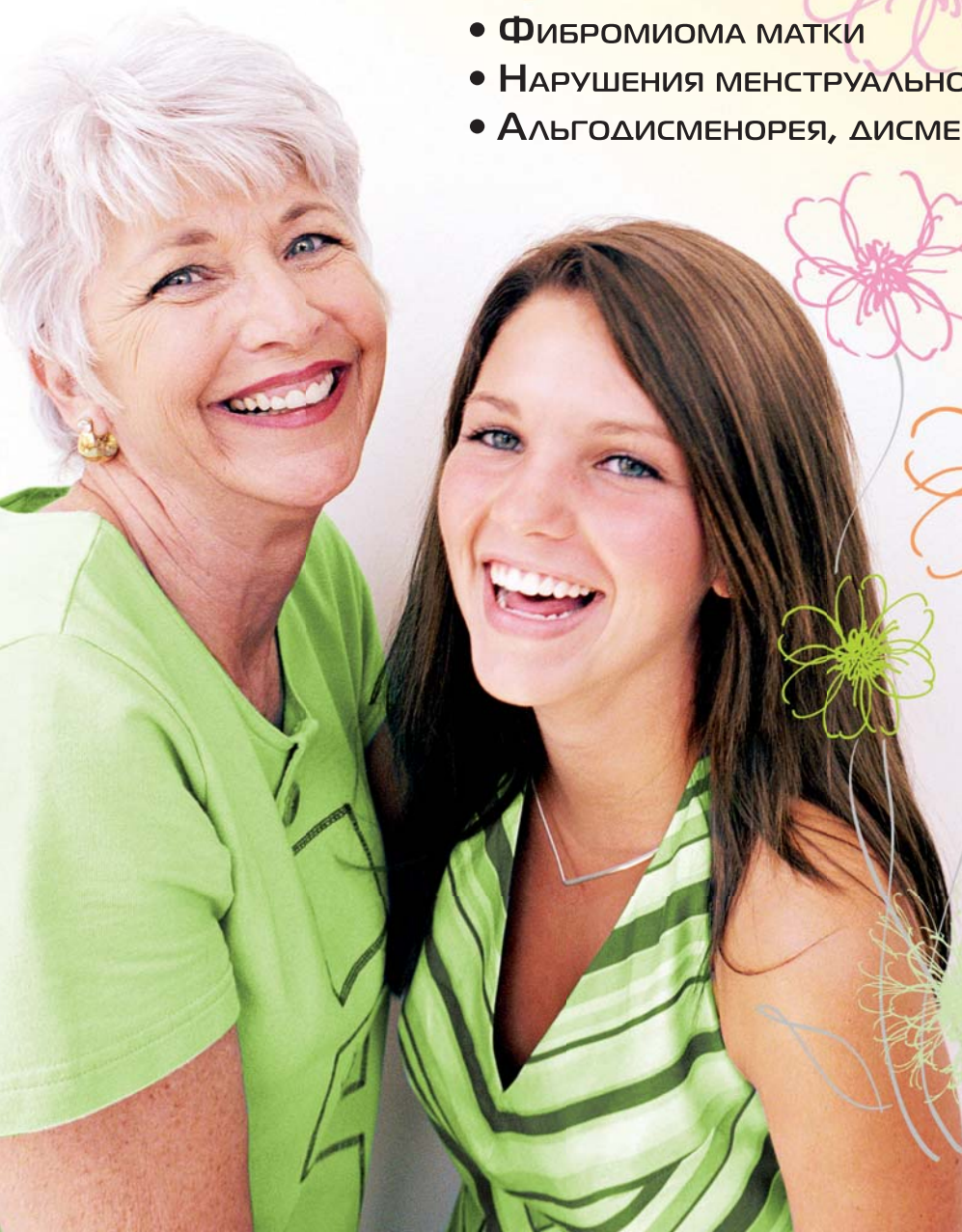
Tazalok™

Тазалок™

– ПРИРОДНЫЙ ПУТЬ
ОТ ЭСТРОГЕННОЙ ДОМИНАНТЫ
К ДОМИНАНТЕ ЗДОРОВЬЯ

ТАЗАЛОК™ ПОКАЗАН ПРИ:

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



NEW

Капли для перорального применения



Tazalok™
Тазалок™

100 ml

PRO PHARMA

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

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ 4 (60)/2011

УЧРЕДИТЕЛИ И ИЗДАТЕЛИ

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
УКРАИНЫ

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

ИНСТИТУТ СТРАТЕГИЧЕСКИХ
ИССЛЕДОВАНИЙ МЗ УКРАИНЫ

ГУ «ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ, АКУШЕРСТВА
И ГИНЕКОЛОГИИ НАМН УКРАИНЫ»

ООО «РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА «ЗДОРОВЬЕ
ЖЕНЩИНЫ»

АДРЕС И ТЕЛЕФОНЫ РЕДАКЦИИ И ИЗДАТЕЛЕЙ

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

НАШ ПОДПИСНОЙ ИНДЕКС: 74598

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

Тираж – 8000 экз.

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

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

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

РЕКОМЕНДОВАНО

Ученым советом Национальной медицинской
академии последипломного образования
им. П.Л. Шупика. Протокол № 5 от 18.05.2011 г.

Подписано к печати 30.05.2011 г.

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением
авторов публикации.

Перепечатка материалов только
с письменного разрешения редакции.

При перепечатке ссылка на журнал
«ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ» обязательна.

Фотовывод и печать

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

© Министерство здравоохранения Украины, 2011

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

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

© Институт стратегических исследований
МЗ Украины, 2011

© ООО «Редакция журнала «Здоровье женщины»

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

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

ИНСТИТУТ СТРАТЕГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ
МЗ УКРАИНЫ

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ

Всеукраинский научно-практический журнал

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

Почетный президент издания

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

Главный научный консультант

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

Главные редакторы

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

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

Научные консультанты

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

Научные редакторы

А. Е. Дубчак
Г.К. Степанковская

ДИРЕКТОРА ПРОЕКТА

Д. О. Бахтиярова
Е. С. Щербинская

РЕКЛАМА И ОФОРМЛЕНИЕ

ООО «РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА
«ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»
ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

А. Попильнюк

РЕКЛАМА И МАРКЕТИНГ

И. Лукавенко

Н. Шипкова

ЛИТЕРАТУРНЫЙ РЕДАКТОР

Т. Я. Малацай

КОРРЕКТОР

Л. В. Сухих

ДИЗАЙН И ВЕРСТКА

А. А. Бондаренко

Председатель редакционной коллегии

В. В. Каминский

Редакционная коллегия

П. Н. Баскаков

В. А. Бенюк

В. В. Бережной

В. И. Бойко

Б. М. Венцковский

И. Б. Венцковская

И. Б. Вовк

Л. И. Воробьева

Ю. В. Вороненко

В. А. Владимиров

И. З. Гладчук

И. С. Глазков

Н. Г. Гойда

В. Е. Дашкевич

Ф. В. Дахно

Г. Н. Дранник

З. М. Дубоссарская

Е. А. Дудина

А. Ф. Ефименко

С. И. Жук

Т. Д. Задорожная

В. Н. Запорожан

Л. И. Иванюта

С. О. Иванюта

Л. Д. Калюжная

В. М. Князевич

В. Н. Коломейчук

А. Г. Коломийцева

А. Г. Корнацкая

А. Л. Косаковский

В. П. Лакатош

И. С. Лукьянова

В. И. Медведь

Л. Б. Маркин

Л. И. Омельченко

С. И. Осташко

В. П. Павлюк

С. П. Писарева

В. Н. Прилепская (Россия)

А. Г. Резников

Т. Г. Романенко

Н. Н. Рожковская

А. В. Руденко

А. Я. Сенчук

С. В. Скопиченко

А. И. Соловьев

Т. Ф. Татарчук

В. А. Товстановская

Л. Е. Туманова

А. Г. Цыпкун

В. К. Чайка

Л. И. Чернышова

И. И. Хаца

Д. Р. Шадлун

З. А. Шкиряк-Нижник

Е. Е. Шунько

А. М. Юзько

Д. С. Янковский

С. Н. Янюта

СОДЕРЖАНИЕ 4 (60)/2011

ПОЗДРАВЛЕНИЕ

Вітання до Дня медичного працівника.....8

ВНИМАНИЮ ВРАЧЕЙ

«Актуальные вопросы развития семейной медицины в Украине»: наши семинары - в помощь врачам10

ПРЕСС-РЕЛИЗ

Помощь детям и женщинам – в благодарность за признание в Украине12

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ЗДОРОВ'Я СУЧАСНОЇ СІМ'І В УКРАЇНІ
(за підсумками 2000–2009 років)
В.М. Коломейчук.....14

ЕВРОПЕЙСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

Новые европейские рекомендации по ведению больных с хламидийной инфекцией. Основные положения
М.А. Гомберг21

ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Статеві функціональні особливості людського ложиська (placentae)
Vicki L Clifton (у дозволеному автором перекладі
Олексія Соловйова).....24

Влияние оральных контрацептивов на систему гемостаза и метаболизм липидов
В.И. Линников, Н.И. Бондаренко30

Почему диеногест является уникальным прогестагеном для лечения эндометриоза?
Alfred O. Mueck35

Фентиконазола нитрат для лечения вульвовагинита: эффективность, безопасность и переносимость однограммовых овулей, применяемых на протяжении короткого двухдневного режима
J. Fernández-Alba, A. Valle-Gay, M. Dibildox, J.A. Vargas, J. González, M. Garcia, L.H. López и Мексиканская исследовательская группа FENTIMEX40

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

Современные принципы применения антибиотиков у беременных
Б.Г. Коган, Г.Д. Гордеева, Е.Н. Белокурова.....46

Опыт клинического применения препарата Сорбифер Дурулес для лечения больных с железодефицитной анемией
С.А. Гусева.....51

КЛИНИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ И НАБЛЮДЕНИЯ

Рак шийки матки і вагітність: клінічне спостереження
Т.Є. Ткачук, Я.М. Токарчук54

Эффективность современной негормональной посткоитальной контрацепции по результатам многоцентрового исследования
Е.В. Уварова, Б.А. Лордкипанидзе, П.Н. Кротин, Е.А. Товстуха, Т.В. Малашенкова, Ф.А. Байдуллина59

Оптимизация работы клиники вспомогательных репродуктивных технологий. Пример успешного завершения беременности при использовании малоинвазивной хирургии
М.В. Нименький, С.В. Денисенко65

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

Вагинальные инфекции: клиническое значение и лечение
В.И. Кисина.....67

Тенденция достижения Целей развития тысячелетия-5 – улучшения материнского здоровья (обзор литературы)
Д.А. Асадов, М.М. Асатова, К.Т. Ядгарова71

В19-парвовірусна інфекція та її значення під час вагітності (огляд літератури)
Н.П. Бондаренко, В.П. Ширококов, В.П. Лакатош, Л.М. Лазаренко, О.Ю. Костенко.....76

ПРОБИОТИКИ В СОВРЕМЕННОЙ МЕДИЦИНЕ

Мультипробиотики як засіб корекції слизового бар'єру при запальних захворюваннях кишечника в дітей раннього віку
О.Г. Шадрін, Р.В. Марушко, Т.Л. Марушко82

Особливості вагінального мікробіоценозу у вагітних та його корекція в разі дисбіотичних зсувів
І.А. Жабченко, Т.С. Черненко, Ю.В. Невишна, М.В. Похитун87

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

Обоснование использования различных форм Фарматекса: от юности до зрелости
О.В. Ромашенко90

Применение нового метода дарсонвалрефлексотерапии в комплексном лечении хронического сальпингоофорита
П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян, А.А. Бондаренко.....94

Бактериальный вагиноз и новые инфекции, с ним ассоциированные
М.А. Гомберг98

Психоемоційний стан та можливість його корекції в жінок з репродуктивними втратами
А.Г. Корнацька, О.Г. Даниленко, М.В. Бражук.....103

АКУШЕРСТВО

Применение препаратов магния в акушерской практике
В.Н. Серов, В.Л. Тютюнник, М.А. Твердикова.....106

Нераціональне харчування вагітної як передумова формування дефіцитних станів
Н. А. Белих, О. А. Валієв, М. М. Коваленко, Н. П. Міняйло, О. Я. Сапельников110

Ефективність утеротонічної терапії післяпологових гіпотонічних кровотеч
О.В. Голяновський, О.І. Глушко116

ПЕРИНАТОЛОГИЯ

Плацентарна дисфункція у вагітних з ревматичними вадами серця
Т.В. Авраменко, Ю.Й. Геревич, С.Є. Савченко.....118

Цукровий діабет у вагітних. Ризики патологічних змін у плодів та новонароджених
В.І. Богомазова, Н.В. Раденко, Ю.В. Черняєва, П.О. Лепіхов, Г.М. Турпакова, Б.Б. Брук.....122

Профілактика акушерської і перинатальної патології в жінок із різними формами безпліддя в анамнезі
Ю.П. Вдовиченко, А.М. Шлемкевич127

флебодиа®

600МГ диосмин

Венотоник и ангиопротектор

Улучшает
микроциркуляцию¹

Оказывает
противовоспалительное¹ и
обезболивающее действие⁶

Ускоряет венозный
лимфоотток¹

Положительно влияет на
маточно-плацентарный
кровоток²

Рекомендовано к применению:

- ХВН¹
- Геморрой, в том числе у беременных^{1,3,4}
- Синдром тазовой боли⁵
- ПМС⁵



LABORATOIRE
INNOTECH
INTERNATIONAL

Представительство в Украине: 01001, г. Киев, ул. М. Житомирская, 6
Тел.: 044 278 06 38 innotech@innotech.com.ua

1. Інструкція до медичного застосування препарату Флебодіа.

2. Л.С. Логутова, В.А. Петрухин, К.Н. Ахведиани и др. Эффективность ангиопротекторов при лечении беременных с плацентарной недостаточностью // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – № 2.

3. Recommandations pour la pratique clinique sur le traitement des h. morro. des. Soci t. Nationale Fran aise de Colo-Proctologie (SNFCP), 2001.

4. Kecmanovic D. et al. Phlebodia® (diosmin): a role in the management of bleeding non-prolapsed hemorrhoids // Acta Chirurgica Yugoslavica. – 2005. – № 52 (1).

5. С. Марик Диосмин в лечении тазовых болей циркуляторного происхождения // Гинекология. – 1980. – № 31.

6. J. Tort-Grumbach, T. Loysel Опыт лечения диосмином беременных женщин, страдающих венозной недостаточностью нижних конечностей // Bulletins et Memoires de la Societe de Medecine de Paris. – 1979. – № 3.

СОДЕРЖАНИЕ 4 (60)/2011

Анализ ассоциации перинатального инфицирования и развития преэклампсии В.Г. Маричереда	130
Эффективность пренатальной диагностики при сегрегации робертсоновской транслокации в семье Ж.С. Ткаченко	135
Динамика содержания некоторых кальцийрегулирующих гормонов и маркеров ремоделирования костной ткани при неосложненном течении беременности и в ранний послеродовой период Г.С. Манасова.....	138

ГИНЕКОЛОГИЯ

Влияние пролонгированной гормональной контрацепции на характер менструальной функции Ю.П. Вдовиченко, Д.С. Ледин	143
Дисменорея – прояви та сучасні підходи до лікування Л.М. Маланчук, З.М. Кучма, С.Л. Маланчук.....	146
Медико-социальные особенности у женщин с естественной менопаузой Ю.П. Вдовиченко, И.Т. Кишакевич	149
Комплексная терапия простой неатипической гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста В.П. Квашенко, Ю.А. Малова, О.М. Бабенко.....	151
Влияние различных тренировочных факторов на менструальную функцию спортсменок Э.Р. Кулиев	157
Оптимизация диагностики аденомиоза при ургентных маточных кровотечениях Б.М. Лысенко	159
Спайкова хвороба: вплив на репродуктивну функцію. Шляхи подолання О.Д. Нікітін, Л.А. Жабіцька	161
Морфологічні особливості поліпів ендометрія, які виникли внаслідок запалення в пацієнток репродуктивного віку Т.В. Тімоніна, І.В. Іркін, В.І. Заріцька, В.П. Сільченко	165

ДЕТСКАЯ И ПОДРОСТКОВАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ

Роль эндокринной патологии в развитии гинекологических заболеваний у девочек О.А. Андрієць, І.Д. Шкробанець, Ю.В. Цисар	167
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

ОНКОЛОГИЯ

Применение гепатопротектора Энерлив в химиотерапии рака яичников А.В. Нестеренко, А.А. Моргунов	169
----------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

TORCH-ИНФЕКЦИИ И ЗППП

Імуногістохімічні особливості плацент та імуноцитохімія ендоцервіксу в жінок, які перенесли пологи і інфіковані папіломовірусом людини В.В. Подольський, Т.Д. Задорожна, О.І. Єщенко, С.М. Покришко, А.В. Дербак	173
Азитромицин (Сумамед) как препарат первого выбора при лечении урогенитального хламидиоза В.А. Аковбян	177
Цитомегаловірусна інфекція у вагітних жінок з трубно-перитонеальною безплідністю в анамнезі А.Є. Дубчак, О.В. Мілевський	184

ЖЕНСКАЯ ПСИХОЛОГИЯ

Зв'язок між образом «Я» та рівнем відчуття сенсу життя в жінок з надмірною масою тіла й ожирінням О.М. Марциняк-Дорош	188
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МЕДИЦИНА

Гестоз і репродуктивні втрати у вагітних самок щурів Е.Л. Торянік	191
Вплив кверцетину та тіотриазоліну на циклофосфамід-індукований пневмофіброз у щурів різних генетичних ліній І.Ф. Хурані	193

ТЕЗИСЫ КОНФЕРЕНЦИИ

«ІННОВАЦІЙНІ ТЕХНОЛОГІЇ В УЛЬТРАЗВУКОВІЙ ДІАГНОСТИЦІ»

Роль соноеластографії у визначенні прогнозу пункційного лікування утворень яєчників О.І. Мухомор, І.І. Бужава, М.В. Дегтярюк, Р.В. Бубнов	197
Лечение тазовой боли с помощью собственного метода «сухого» иглоукальвания триггерных точек под ультразвуковым контролем. Технологическая инновация Р.В. Бубнов, А.И. Мухомор.....	200
Сучасні тривимірні технології візуальної діагностики в гінекологічній практиці Р.В. Бубнов, О.І. Мухомор	201
Можливості сонографії в діагностиці та оцінці ефективності лікування гестаційної трофобластичної хвороби Т.М. Козаренко, Л.І. Воробьова	202
Інновационные технологии в комплексной диагностике узловых мастопатий и дифференциальная диагностика с узловыми образованиями грудных желез А.С. Крахмалева, Т.С. Головки, Л.П. Крахмалева.....	203

ПОМНИМ

Пам'яті Бакшеєва Миколи Сергійовича (1911–1974).....	204
------------------------------------------------------	-----

Ентерожерміна

Bacillus clausii



Інфекції

Діарея

Антибіотики

Харчові токсикоінфекції



Природний захист мікрофлори Ваших пацієнтів

- ✓ Відновлює мікрофлору кишечника^{1,3}
- ✓ Має протимікробну та імуномодулюючу дію²
- ✓ Швидко усуває діарею у пацієнтів з кишковим дисбактеріозом¹
- ✓ Для дорослих і дітей, починаючи з 28-го дня життя³



¹ Арцезе А. Пробиотическая активность *Bacillus clausii* при диарее у детей // Современная педиатрия. — 2008. — № 4(21). — С. 166–169.

² Urdaci M.C. et al. *Bacillus clausii* probiotic strains: antimicrobial and immunomodulatory activities / J Clin Gastroenterol; 2004; 38: S86–90.

³ Інструкція для медичного застосування препарату Ентерожерміна.

Вітання до Дня медичного працівника



Шановні мої колеги!

19 червня Україна відзначає День медичного працівника. Від щирого серця вітаю вас з професійним святом – Днем медичного працівника! Втім, теплих слів Ви заслуговуєте не лише цього дня. І справді, кожної хвилини звучать слова «Дякую, лікарю!», «Спасибі, сестро!», бо Ваша робота не припиняється ані на хвилину, ані на секунду. Медичний працівник не має вихідних і свят. Адже є обов'язок – бути поряд із хворим, допомагати, рятувати, підтримувати, примусити недугу відступити, повернути пацієнтові здоров'я та дати шанс на повноцінне, якісне життя.

Професію медика обирають серцем і працювати без поклику душі в обраній нами галузі не виходить. Так було завжди... Минають роки, приходять новітні лікувальні технології, з'являються сучасна медична апаратура та широкі фармакологічні можливості, але незмінними залишаються люди, які вирішили присвятити своє життя медицині.

Усі ми знаємо, що медиком працювати нелегко: важкі умови праці, невідповідно низькі зарплати, велика відповідальність... Проблем у галузі вистачає. Але поважливим для справжнього лікаря є практичний результат роботи – здоров'я людей. Я вдячна Вам за вірність своїй професії, адже радість від того, що допоміг, врятував, підтримав, не вимірюється грошми. Навіть не знаючи кожного з Вас особисто, можу сказати: у медицину Ви прийшли не в пошуках легкого життя, а в пошуках можливості бути корисними, змінити світ на краще.

Від імені Головного управління охорони здоров'я Київської міської державної адміністрації і від себе особисто я вітаю своїх колег з професійним святом. Сьогодні розвиток столичної медицини визначений одним з пріоритетних напрямків не на словах, а на ділі. І ми вже з вами відчули увагу і повагу столичної влади до медичних працівників. Зі свого боку ми зробимо все можливе, щоб покращити умови праці, підвищити рівень оплати Вашої відповідальної роботи і надати нашій професії того високого значення у суспільстві та поваги, на яку вона заслуговує.

У День професійного свята від щирого серця бажаю Вам здоров'я, успіхів, особистого щастя. А ще – оптимізму і віри в майбутнє!

*З повагою,
начальник Головного управління
охорони здоров'я м. Києва
Р.О. Моїсеєнко*

Антисептическая обработка кожи и слизистых при бактериальных, грибковых и паразитарных поражениях, при склонности к суперинфекциям

ЦИТЕАЛ®

Хлоргексидин, гексамидин, хлоркрезол

ПЕНООБРАЗУЮЩИЙ АНТИСЕПТИК



DERMATOLOGIE
PIERRE FABRE

EUROMEDEX

FRANCE

Представительство "Евромедекс Франс"
01021, г. Киев, ул. М.Грушевского, 28/2, НІП №43
Тел.: +38 (044) 486 08 29

«Актуальные вопросы развития семейной медицины в Украине»: наши семинары – в помощь врачам

Институт семейной медицины, признанный во всем цивилизованном мире наиболее эффективным видом первичной медицинской помощи населению, постепенно становится реальностью в Украине. При поддержке Министерства здравоохранения Украины и Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика редакция журнала «Здоровье женщины» вносит свою лепту в благородное дело развития семейной медицины в Украине. Наш посильный вклад – организация семинаров на тему «Актуальные вопросы развития семейной медицины в Украине». Их проведение запланировано в 25 городах страны на протяжении 2011–2012 гг.

Концепция семинаров разработана на базе программы Министерства здравоохранения Украины «Развитие семейной медицины в Украине» в качестве обязательной программы повышения квалификации врачей семейной медицины и терапевтов. Цикл семинаров включает освещение наиболее актуальных вопросов, в том числе юридические и правовые аспекты работы врача, современные направления диагностики и лечения внутренних болезней (терапия, кардиология, гастроэнтерология, отоларингология, хирургия неврология, пульмонология, нефрология, эндокринология, аллергология), важнейшие вопросы акушерской и гинекологической помощи, а также педиатрии. Слушателям семинаров представляется актуальная информация в области диагностики, лечения и профилактики хирургических болезней, в частности, хирургических заболеваний сосудов и внутренних органов, ЛОР-патологии, урологических заболеваний мужчин и женщин. В ходе семинаров освещаются вопросы лечения инфекционных болезней и иммунопрофилактики, а также вопросы сексуальной гармонии семейных отношений.

Докладчиками в рамках семинаров выступают ведущие украинские специалисты: Вдовиченко Ю.П., доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент АМН Украины, Первый проректор НМАПО им. П.Л. Шупика, заведующий кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии № 1 НМАПО им. П.Л. Шупика; Гойда Н.П., доктор медицинских наук, профессор кафедры управления охраны здоровья НМАПО им. П.Л. Шупика, проректор по лечебной работе НМАПО им. П.Л. Шупика; Лысенко Г.И., доктор медицинских наук, профессор, директор Института общей практики и семейной медицины; Паламарчук В.И., доктор медицинских наук, профессор, декан хирургического факультета, заведующий кафедрой хирургии и сосудистой хирургии НМАПО им. П.Л. Шупика; Дуда А.К., доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой инфекционных болезней НМАПО им. П.Л. Шупика; Бережной В.В., доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой педиатрии НМАПО им. П.Л. Шупика; Крамарев С.А., доктор медицинских наук, профессор, главный детский инфекционист МЗ Украины.

К участию в семинарах приглашаются врачи семейной медицины, терапевты, кардиологи, эндокринологи, пульмонологи, отоларингологи, невропатологи, урологи, главные специалисты областей, руководители отделений, врачи-специалисты областных и районных центров, врачи частной практики, сотрудники кафедр медицинских учебных заведений I–IV уровней аккредитации.

**Ближайшие семинары состоятся
9–10 июня и 6–7 сентября 2011 г. в Киеве
на базе НМАПО им. П.Л. Шупика.**



МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

НАКАЗ

” 14 ” 05 2011 р.

м. Київ

№ 150-А/м.

**Про проведення навчальних семінарів
«Актуальні питання розвитку сімейної
медицини в Україні» у 2011 році.**

З метою підготовки лікарів загальної практики-сімейної медицини з питань організації роботи, сучасних методів діагностики, лікування та реабілітації при хворобах, що найбільш часто зустрічаються та формують рівень і структуру поширеності, інвалідності та загальної смертності населення

НАКАЗУЮ:

1. Провести протягом 2011 року для лікарів загальної практики-сімейної медицини, дільничних терапевтів та дільничних педіатрів м. Києва та Київської області навчальні семінари на тему «Актуальні питання розвитку сімейної медицини в Україні».

2. Затвердити план-графік проведення навчальних семінарів «Актуальні питання розвитку сімейної медицини в Україні» протягом 2011 року, що додається.

3. Начальникам головних управлінь охорони здоров'я Київської міської та Київської обласної державних адміністрацій, ректору Національної медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика Вороненку Ю.В.:

3.1. Забезпечити умови для проведення навчальних семінарів «Актуальні питання розвитку сімейної медицини в Україні» протягом 2011 року.

3.2. Відряджати фахівців та доповідачів для участі в навчальних семінарах «Актуальні питання розвитку сімейної медицини в Україні» згідно план-графіку, затвердженого цим наказом.

4. Контроль за виконанням цього наказу покласти на заступника Міністра Копитова С.М.

В.о. Міністра

О.В. Аніщенко

**План-графік проведення семінарів
«Актуальні питання розвитку сімейної медицини в Україні» на 2011 р.**

Дата проведення / день тижня	Область	Місце проведення
09.06.2011 (четвер)	Київська (в т.ч. м. Київ)	м. Київ, НМАПО ім. П.Л. Шуліка
10.06.2011 (п'ятниця)	Київська (в т.ч. м. Київ)	м. Київ, НМАПО ім. П.Л. Шуліка
06.09.2011 (вівторок)	Київська (в т.ч. м. Київ)	м. Київ, НМАПО ім. П.Л. Шуліка
07.09.2011 (середа)	Київська (в т.ч. м. Київ)	м. Київ, НМАПО ім. П.Л. Шуліка
03.10.2011 (понеділок)	Київська (в т.ч. м. Київ)	м. Київ, НМАПО ім. П.Л. Шуліка
04.10.2011 (вівторок)	Київська (в т.ч. м. Київ)	м. Київ, НМАПО ім. П.Л. Шуліка
15.11.2011 (вівторок)	Київська (в т.ч. м. Київ)	м. Київ, НМАПО ім. П.Л. Шуліка
16.11.2011 (середа)	Київська (в т.ч. м. Київ)	м. Київ, НМАПО ім. П.Л. Шуліка
06.12.2011 (вівторок)	Київська (в т.ч. м. Київ)	м. Київ, НМАПО ім. П.Л. Шуліка
07.12.2011 (середа)	Київська (в т.ч. м. Київ)	м. Київ, НМАПО ім. П.Л. Шуліка

Директор Департаменту
охорони материнства, дитинства
та санаторного забезпечення

С.І. Осташко

Помощь детям и женщинам — в благодарность за признание в Украине

Кажется, в Украине практически нет человека, который не был бы знаком с препаратами немецкой компании «Бионорика». Кому-то они помогли при сильном насморке или кашле, кто-то по рекомендации врача применял для лечения заболевания почек у ребенка... Отдельная категория преданных препаратам «Бионорики» пациентов — женщины с ПМС и мастопатией. Конечно, без признания со стороны украинских врачей о таком успехе можно только мечтать, ведь первое знакомство пациентов с препаратами произошло (и происходит в настоящее время) в основном после консультации с врачом. Украинские специалисты, в свою очередь, ценят эффективность и высокую степень безопасности препаратов известного немецкого производителя. А еще — его небезразличное отношение к пациентам и обществу. «Если ты достиг успеха, то должен сделать что-то полезное для людей», — с такими словами обратился к женской аудитории, собравшейся в офисе аптечной сети «Аптека Гормональных Препаратов», председатель Правления компании «Бионорика» профессор доктор Михаэль Попп. Десятки женщин собрались в одном зале не случайно — уже несколько лет подряд известный производитель фитопрепаратов проводит в Украине общенациональную кампанию «Обследуй себя и оставайся здоровой!». В мае прошла очередная встреча, призванная привлечь внимание женщин к своему здоровью.

«Мне было стыдно услышать от своих подруг и знакомых, принадлежащих к различным слоям общества, имеющих различный достаток, что они не уделяют никакого внимания здоровью своей груди», — поделилась впечатлениями с участницами лекции мать троих детей, жена всемирно известного украинского боксера Наталья Кличко, являющаяся также послом компании «Бионорика» по вопросам женского и детского здоровья в Украине. «Женщины не знают о том, когда и как проводить самообследование груди, не представляют себе, какие исследования нужно регулярно проходить, чтобы вовремя обнаружить опасное заболевание. Именно поэтому я присоединилась к информационной кампании «Обследуй себя и оставайся здоровой!». Ее главная цель — помочь украинским женщинам больше внимания уделять своему здоровью и профилактике заболеваний груди», — подчеркнула Наталья Кличко.

«В Украине практически не бывает случаев, когда рак груди диагностируют у женщины на нулевой стадии», — рассказывает участницам семинара онколог-маммолог, врач высшей категории Владимир Федорович Нодь, приглашенный компанией «Бионорика» не только для проведения лекции, но и для обследования всех желающих участниц семинара. По его словам, в европейских странах и США в 10–15% случаев рак молочной железы диагностируется на нулевой стадии, до 70% женщин узнают о болезни на первой стадии рака. В Украине же только 10–15% случаев диагностики рака молочной железы — это первая стадия заболевания. Поздняя диагностика — главная причина неэффективного лечения и высокой смертности, ведь

рак молочной железы является самым распространенным онкологическим заболеванием у женщин, в частности, в возрастной группе от 30 до 54 лет составляет 26,8%. Еще одна распространенная проблема — мастопатия, доброкачественное заболевание молочной железы, характеризующееся патологическим разрастанием ее тканей, а также болезненными ощущениями в груди (масталгией). «Уважаемые женщины, если вас что-то беспокоит, обязательно идите к врачу», — с таким призывом неоднократно обращался к аудитории В. Нодь. «И не поступайте так, как поступают, к сожалению многие: подходят к кабинету врача, разворачиваются и уходят, боясь услышать страшный диагноз. Не бойтесь! Да, статистика по заболеваемости и смертности от рака груди ужасает — каждый час в Украине умирает одна женщина с таким диагнозом. Но все же в подавляющем большинстве случаев уплотнения в груди, изменение ее формы, выделения из сосков, втяжение соска не являются следствием злокачественного новообразования. Помните: намного страшнее запустить болезнь и позволить ей искалечить Вашу жизнь, чем зайти в кабинет врача». В.Ф. Нодь напомнил, что для лечения мастопатии, масталгии и ПМС в Украине широко применяются негормональные растительные препараты компании «Бионорика», в частности «Мастодинон» и «Циклодинон», известные своей высокой эффективностью и безопасностью.

Стоит напомнить, что в распоряжении врачей сегодня имеются как эффективные препараты для лечения молочных желез, так и высокоинформативные диагностические методы: УЗИ и маммография. Причем маммография позволяет врачу обнаружить новообразование размером в несколько миллиметров, то есть на стадии, когда ни УЗИ, ни пальпация не дадут результата. К сожалению, большинство женщин в Украине никогда не проходили этого обследования, хотя при отсутствии жалоб или заболеваний молочных желез в возрасте от 40 до 50 лет рекомендуется проводить маммографию с профилактической целью один раз в два года, после 50 лет — раз в год. Для женщин младше 35 лет наиболее объективным методом исследования молочных желез является УЗИ. Впрочем, если врач подозревает наличие у пациентки любого возраста серьезной патологии, он назначает все возможные методы обследования для установления точного диагноза.

Часть лекции В.Ф. Нодь посвятил теме самообследования груди. Как и во время встреч в других городах (а таких мероприятий было за несколько лет проведено около 300), оказалось, что женщины не знают, в какие дни цикла необходимо проводить эту простую и доступную каждой женщине процедуру. После лекции и демонстрации процедуры самообследования Владимир Федорович ответил на вопросы женщин и задал собственный контрольный вопрос: поинтересовался, запомнили ли присутствующие в зале, когда именно нужно проводить самообследование. Услышав дружный ответ: «С 6-го по 12-й день!» онколог-маммолог пожелал всем женщинам быть внимательными к своему здоровью и пригласил желающих пройти обследование после окончания лекции. По его словам, в некоторых городах консультацию врача хотели получить все слушательницы семинара.

От имени компании «Бионорика» профессор доктор Михаэль Попп поблагодарил украинских женщин за доверие к препаратам известного немецкого производителя. «Такие семинары – это знак нашей признательности», – сказал г-н Попп. «Мы понимаем, что должны что-то сделать, чтобы изменить катастрофическую ситуацию со смертностью от рака груди в Украине. Конечно, многое в этом вопросе зависит от самих женщин. Но наша задача – предоставить как можно более полную информацию о необходимости своевременной диагностики для спасения жизней». «30% украинок, умирающих от рака молочной железы, моложе 45 лет», – привела статистические данные Наталья Кличко. «Это значит, что сотни детей остаются без матерей. Я хочу, чтобы дети не становились сиротами из-за того, что их мамы плохо осведомлены о необходимости профилактических осмотров и не-

мательны к здоровью своей груди, поэтому активно принимаю участие в этой кампании», – отметила г-жа Кличко.

Общенациональная кампания «Обследуй себя и оставайся здоровой!» – не единственное социально значимое мероприятие, которое компания «Бионорика» проводит в Украине. Один из масштабных проектов, уже несколько лет реализуемых в нашей стране, – открытие детских игровых комнат «Фитолэнд» в детских больницах и помощь в приобретении необходимого медицинского оборудования. Для осуществления этого проекта Михаэлем Поппом в 2007 году был создан фонд «Фитоспасатели». Игровые комнаты «Фитолэнд», главная задача которых – помочь маленьким пациентам больниц настроиться на выздоровление – уже открыты в больницах Киева, Харькова, Днепропетровска, Донецка и Одессы.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

РЕВОЛЮЦИЯ В КОНТРАЦЕПЦИИ: ВОЗМОЖНО, УДАТСЯ ОБОЙТИСЬ БЕЗ ГОРМОНОВ

Ученые сделали открытие, которое позволит создать противозачаточные таблетки без гормонов, утверждает Daily Mail. "Выявлен сигнал, который "подманивает" сперматозоид к яйцеклетке для оплодотворения", - поясняет журналистка Дженни Хоуп, ссылаясь на публикацию в Nature.

"Лабораторные эксперименты показали: гормон, выделяемый яйцеклеткой, которая готова к оплодотворению, служит приглашением для сперматозоидов, реагирующих на призыв менее чем за секунду. Зная это, мы сможем разработать негормональные средства, которые будут глушить сигнал", - говорится в статье.

Полина Лишко и ее коллеги из Калифорнийского универ-

ситета (Сан-Франциско) проводили эксперименты на сперме мышей и людей. "Замерялись электрические сигналы, которые управляют вилянием хвостика сперматозоида на его пути к яйцеклетке, выделенной яичником", - пишет газета. Оказывается, когда сперматозоиды чувствуют присутствие прогестерона - гормона, выделяемого клетками вокруг яйцеклетки - электроток усиливается и хвостики движутся проворнее. Эти энергичные движения позволяют сперматозоиду войти в яйцеклетку и оплодотворить ее.

"Биологи уже несколько десятилетий знают, что в ходе "брачных игр" яйцеклетки поощряют сперматозоиды, выделяя химические вещества, но сам механизм прежде

оставался загадкой", - пишет газета.

По идее, теперь можно какими-то средствами помешать яйцеклетке приманивать сперматозоиды. Современные противозачаточные средства подавляют овуляцию особыми гормонами, но у них есть побочные эффекты - растет риск онкологических и сердечно-сосудистых заболеваний.

"Ранее ученые изучали возможности противозачаточных средств для мужчин, блокирующих так называемый "канал кальция". Без притока ионов кальция сперматозоиды становятся вялыми и не могут проникнуть в яйцеклетку, даже если находятся рядом с ней", - говорится в статье. / Daily Mail

<http://www.inopressa.ru>

ЗДОРОВ'Я СУЧАСНОЇ СІМ'Ї В УКРАЇНІ

(за підсумками 2000–2009 років)

В.М. Коломейчук

Міністерство охорони здоров'я України

(Закінчення. Початок див. № 3-2011)

Здоров'я дітей та підлітків як запорука репродуктивного здоров'я майбутніх батьків

Забезпечення та збереження здоров'я підлітків, безперечно, є самим важливим та перспективним внеском до репродуктивного, інтелектуального, економічного та політичного резерву суспільства.

Підлітки складають значну потенційну активну групу населення. Стан здоров'я, розвиток та всебічне виховання дітей підліткового віку є першорядною справою, і її значення зростає у зв'язку з тим, що в останні роки погіршився стан здоров'я дітей, зросла смертність, приріст населення йде зі знаком мінус.

Аналіз стану соматичного здоров'я підлітків за період 2000–2009 рр. свідчить про його негативну тенденцію. Якщо до 1999 р. поширеність захворювань юнаків-підлітків перевищувала її у дівчат-підлітків, то з 2000 р. ситуація змінюється в протилежному напрямку – збільшується захворюваність дівчат-підлітків. Причому збільшення захворюваності дівчат-підлітків відбувається за рахунок зростання хвороб, що суттєво впливають на репродуктивну функцію жінки та формування високих показників материнських та плідно-малюкових втрат.

Захворюваність у дітей 0–17 років у 2009 р. становила 1393,99 на 1000 дітей, тоді як у 2003 р. усього 1175,46 на 1000 дітей [14]. Зростання показника захворюваності відбулося за рахунок його збільшення практично у всіх нозологіях. Причому рівень захворюваності в дітей 0–17 років становив у міських мешканців у 2009 р. 1501,9 на 1000 дітей (у 2003 р. – 1343,8), у сільських мешканців – 1037,34 (у 2003 р. – 875,5 на 1000 дітей).

Структура захворюваності дітей 0–17 років за період 2003–2009 рр. залишається незмінною: на першому місці хвороби органів дихання – 63,9% (62,6% у 2003 р.), на другому – хвороби шкіри та підшкірної клітковини – 5,6% (5,7% у 2003 р.), на третьому – інфекційні та паразитарні хвороби – 4,2% (4,3% у 2003 р.). У результаті фізіологічного для підліткового віку навантаження і деяких несприятливих зовнішніх впливів у пубертатному віці дуже часто спостерігаються вегетосудинна дистонія, лабільність нервової системи, психіки і поведінки, функціональні порушення з боку серцево-судинної і травної систем тощо.

На жаль, офіційний показник захворюваності сільських дітей не відображає дійсного стану їх здоров'я. Причин такої ситуації кілька: значна частина населення села не працевлаштована та має обмежений доступ до медичної допомоги; недостатній матеріальний стан сімей, які проживають у сільській місцевості; недостатня соціальна свідомість батьків у ставленні як до власного здоров'я, так і до здоров'я дітей.

Як вже зазначалося, в останні роки загальний показник захворюваності та поширеності вищий у дівчат, ніж у юнаків (2009 р. – 1074,5 та 884,5 на 1000 населення відповідного віку). Хоча, наприклад, захворюваність на розлади психіки та поведінки серед юнаків майже вдвічі перевищує показник у дівчат (8,1 та 4,3 на 1000 підлітків).

Особливістю стану здоров'я підлітків у сучасних умовах є вплив постійно діючих факторів ризику, у тому

числі стресових перевантажень, зокрема в шкільному віці, що призводить до порушення механізму саморегуляції фізіологічних функцій та сприяє розвитку хронічних захворювань.

З 2000 р. показник захворюваності підлітків збільшився майже в 1,5 разу. У зв'язку з цим необхідно терміново вжити комплексних заходів щодо формування здорового способу життя; раннього виявлення та попередження проблем психічного здоров'я; профілактики інфекцій, що передаються статевим шляхом; захисту від ризикових форм поведінки, включаючи зловживання тютюном, алкоголем, наркотиками; захисту від пасивного куріння; створення сприятливого середовища в сім'ї та суспільстві тощо.

За останнє десятиріччя значно **посилився вплив соціально зумовлених хвороб на стан здоров'я підлітків**, таких, як алкоголізм, наркоманія, суїцид, деякі інфекції, що передаються статевим шляхом, ВІЛ/СНІД. Найвищі рівні захворюваності на ці хвороби за роки незалежності України відзначались протягом 1995–1996 рр., після чого почалося зниження, але все ще вони залишаються високими.

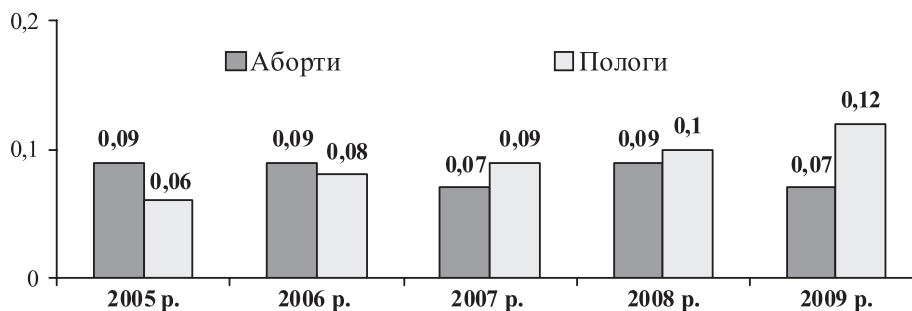
Особливості сексуальної активності підлітків, зменшення віку початку статевих стосунків на тлі несприятливих соціально-економічних факторів, лібералізація поглядів на статеву поведінку призвели до зростання кількості деяких захворювань, що передаються статевим шляхом, збільшення чисельності інфікованих ВІЛ, наркоманів. Безумовно, все це є підґрунтям погіршення як загального, так і репродуктивного стану здоров'я підлітків. З 2004 р. показник захворюваності на сифіліс та гонорею знизився більш ніж у 2 рази. У дівчаток рівень захворюваності на сифіліс у 3,2 разу більший, аніж у юнаків (2008 р. – 0,2 та 0,07 на 1000 підлітків.) Усього на сифіліс захворіло 269, на гонорею – 257 підлітків [14].

Показник поширеності на всі форми активного туберкульозу зменшився з 4,4 у 2007 р. до 4,1 на 10 000 підлітків 15–17 років у 2008 р., але показник захворюваності залишився стабільним – 3,1 на 10 000 підлітків.

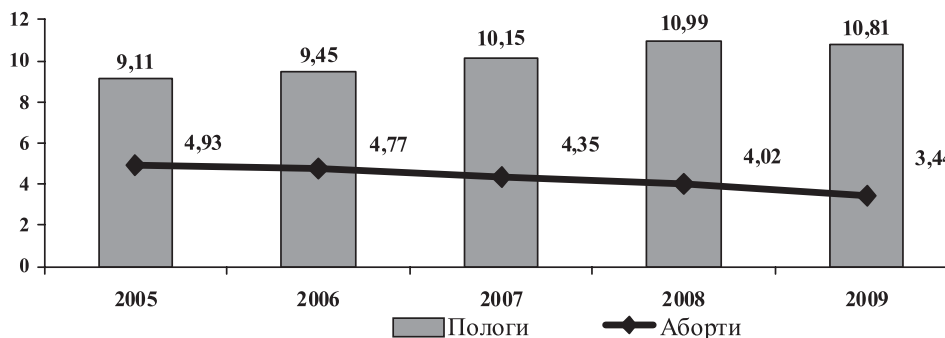
Здоров'я майбутньої матері та народження здорової дитини залежать від формування та збереження репродуктивного здоров'я дітей та молоді. Здоров'я дівчат продовжує погіршуватися внаслідок зростання частоти анемії, гіпотиреозу, цукрового діабету, есенціальної гіпертензії, інфекцій нирок тощо. **Занепокоєння викликає гінекологічна захворюваність у підлітковому віці.** Окрему проблему і загрозу для репродуктивного здоров'я жінок становлять запальні захворювання статевих органів, які протягом останніх 5 років залишаються стабільно високими в дівчат віком 15–17 років і наближаються до відповідного показника в дорослих жінок. Значне поширення захворювань репродуктивних органів, у тому числі інфекцій, що передаються статевим шляхом, зумовлене перш за все дефіцитом інформованості підлітків з питань статевого виховання. У зв'язку з цим необхідно посилити роль сімейного лікаря, лікаря первинної ланки щодо формування відповідальної статевої поведінки та здорового способу життя.

Показники репродуктивного здоров'я дівчат-підлітків є стратегічно важливими для держави, адже саме вони визначають майбутній репродуктивний потенціал нації. Виходячи

ОРГАНІЗАЦІЯ ЗДРАВООХРАНЕННЯ



Мал. 19. Частота абортів та пологів у дівчаток до 14 років включно на 1000 відповідного населення



Мал. 20. Частота абортів та пологів серед дівчат підліткового віку на 1000 підліткового населення [19, 20]

з динаміки змін чисельності населення України, коли кількість жінок 20–27 років становить понад 3 млн, а дівчат такого ж десятилітнього періоду (10–17 років) не досягає 2,5 млн, стає зрозумілим, що репродуктивне здоров'я кожної дівчинки як майбутньої матері розглядається як один з пріоритетних інтересів держави.

Продовжується розпочата у 2007 р. реалізація заходів щодо забезпечення виконання Державної програми «Репродуктивне здоров'я нації на період до 2015 року», у рамках чого удосконалюється створена система надання гінекологічної допомоги дітям та підліткам на основі впровадження загальних сучасних методичних та організаційних підходів в акушерстві та гінекології. Медична служба дитячої та підліткової гінекології України, в першу чергу, зорієнтована на забезпечення контролю за станом статевого розвитку дівчаток та дівчат, профілактику абортів та формуванням репродуктивного здоров'я у майбутньому. Одним з основних факторів, що призводять до гінекологічної захворюваності, безплідності та патології вагітності і пологів, є рівень поширеності абортів серед дівчат.

У рамках реалізації державної програми «Репродуктивне здоров'я 2001–2005» вдалося знизити рівень абортів у 5 разів, особливо серед дівчаток та підлітків, проте ця проблема залишається невирішеною. Так, у 2008 р. у дівчат віком 15–17 років проведено 3578 абортів (у 2007 р. – 4089), що становить 4,02 на 1000 дівчат відповідного віку, у віковій категорії до 14 років – 101 аборт (у 2007 р. – у 84 дівчаток), що на 1000 дівчаток відповідного віку становить 0,09. Слід зазначити, що частота абортів у дівчаток 15–17 років знизилася порівняно з 2008 роком з 4,02 на 1000 дівчат відповідного віку до 3,44 у 2009 р. (мал. 19). При цьому позитивна динаміка відзначена у 23 областях з 27. Така позитивна тенденція є результатом стабільної роботи системи планування сім'ї, яка за 15 років діяльності дозволила знизити показники абортів у дівчаток-підлітків майже в 10 разів (з 31% на 1000 відповідної категорії до 4,36%) [14].

Незважаючи на формування позитивної тенденції до зниження показника абортів, зростає число пологів у віці до

14 років, що викликає суттєве занепокоєння. За останні 10 років частота пологів серед дівчат до 14 років зросла з 0,07 на 1000 дівчат у 2003 р. до 0,1 у 2008 р. та 0,12 у 2009 р.. Показник підліткових вагітностей вдалося стабілізувати – з 10,99 на 1000 дівчат 15–17 років у 2008 р. до 10,81 у 2009 р.

Слід зазначити, що в розвинутих країнах Європи вже майже 10 років не спостерігається випадків переривання вагітності у дітей віком до 14 років. З огляду на це надзвичайно турбує той факт, що в Україні до такого методу вдається щорічно близько 100 дівчаток (мал. 20). Наявна ситуація актуалізує гостру необхідність активного інформування дівчат раннього пубертатного віку про здоровий спосіб життя та згубний і негативний вплив ранніх статевих стосунків на їх здоров'я. Особливо важливим у даному випадку є просвітня робота серед батьків, вчителів, які повинні сформувати в дівчаток цього віку несприятливе ставлення до сексуальних посягань.

Особливу увагу слід звернути на *стівідношення числа абортів та пологів* у дівчат-підлітків 15–17 років включно. Особливо, якщо врахувати, що штучне переривання вагітності, зокрема першої, як правило, має вкрай негативний вплив на загальний стан здоров'я жінки і її репродуктивної системи та може стати однією з основних причин гінекологічної захворюваності, наступного порушення генеративної функції.

Зазначимо, що показник частоти пологів у неповнолітніх в Україні значно перевищує відповідний у розвинутих країнах Європи та середньосвітовий показник (4,5–12,5%) [7]. Як свідчать результати соціологічних опитувань, у 80% юних жінок вагітність була незапланованою і народжування дитини супроводжувалося складністю соціальної адаптації юної матері у суспільстві.

Відновилося тенденція до зменшення частоти ускладнень вагітності, пологів і післяпологового періоду в підлітків: з 10,46 на 1000 дівчат 15–17 років у 2003 р. до 9,79 у 2007 р. Далі показник зменшився до 9,39 на 1000 відповідного населення. Це можна пояснити тим, що цим дівчатам приділяється пильна увага та за ними проводиться ретельне спостереження.

Частота реєстрації окремих хвороб у дітей 15–17 років включно на 10 000 відповідного населення (поширеність) [14]

Виявлена патологія	2005 р.		2006 р.		2007 р.		2008 р.		2009 р.	
	Дівчата	Юнаки	Дівчата	Юнаки	Дівчата	Юнаки	Дівчата	Юнаки	Дівчата	Юнаки
Анемії	174,8	86,4	187,5	91,5	200,5	96,0	216,2	100,9	226,2	107,2
залізодефіцитні	154,3	75,0	166,2	79,4	177,2	82,5	189,7	88,0	200,2	93,1
апластичні	0,3	0,3	0,4	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3	0,3
Гіпотиреоз	5,1	2,0	5,9	2,4	6,2	2,6	6,7	3,0	7,3	3,5
Тиреотоксикоз	3,3	0,8	3,2	0,6	2,9	0,7	2,9	0,8	2,9	0,8
Тиреодит	33,0	7,4	31,7	7,2	30,0	6,9	31,1	7,7	31,0	7,7
Цукровий діабет	15,3	14,8	16,2	16,4	17,6	17,5	18,0	17,4	18,6	18,1
з ускладненнями	8,1	7,5	7,8	8,1	9,5	8,9	9,5	8,5	9,4	8,6
інсулінозалежний	14,1	13,7	15,0	15,2	16,4	16,3	17,2	16,6	17,9	17,4
Ожиріння	132,4	115,4	147,5	131,1	164,9	148,0	184,2	166,9	201,3	188,3
Нейроциркуляторна астенія	0,6	1,4	0,9	0,9	0,8	1,2	0,9	1,4	1,2	1,1
Вегетосудинна дистонія	749,1	636,6	802,9	663,6	811,8	665,6	845,2	671,5	868,6	700,1
Есенціальна гіпертензія	9,7	19,7	10,3	21,1	14,0	23,5	16,1	25,9	15,6	28,0
Ураження міжхребцевих дисків	10,0	13,9	11,7	16,2	11,1	11,6	6,9	10,1	7,5	11,3
Інфекції нирок	187,4	71,1	195,3	72,7	198,7	73,7	205,5	70,9	206,2	71,3
Хронічний пієлонефрит	149,8	56,8	149,7	55,8	151,5	57,2	155,0	54,5	153,2	53,5
Цистит	62,9	14,1	62,8	14,7	63,8	14,8	71,2	14,3	69,8	14,9

Репродуктивне здоров'я жінок значною мірою залежить від загального стану здоров'я, що потребує аналізу показників патології репродуктивної системи у співставленні з показниками стану соматичного здоров'я дітей та підлітків. Адже стан соматичного здоров'я впливає на стан репродуктивної системи, та перебіг і результати вагітності, а патологія репродуктивної системи і вагітність, у свою чергу, ускладнюють екстрагенітальні захворювання. Крім того, саме соматичне здоров'я в усіх вікових групах, а особливо в підлітковому віці, безпосередньо впливає на стан становлення репродуктивної функції (табл. 7).

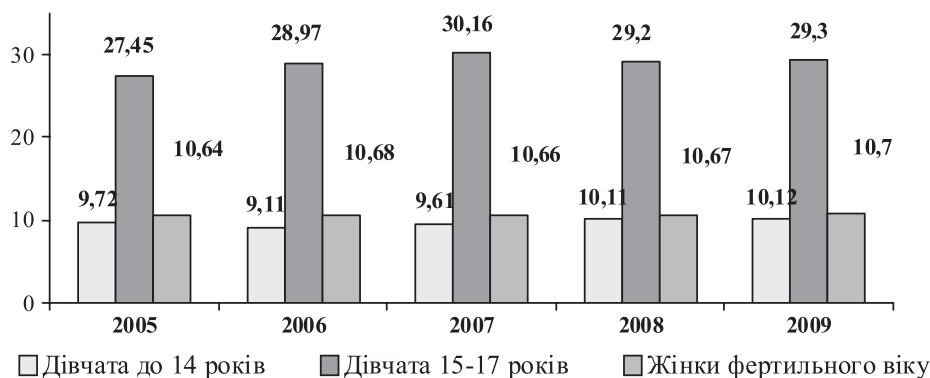
Аналізуючи вищенаведені дані, слід зазначити, що *здоров'я дівчат істотно погіршується* внаслідок гіпотиреозу, цукрового діабету (у тому числі з ускладненнями й інсулінозалежного), ожиріння, вегетосудинної дистонії, есенціальної гіпертензії, ураження міжхребцевих дисків, інфекцій нирок, циститу. Наведена патологія може бути як причиною, так і наслідком розладів репродуктивної системи в дівчаток та дівчат-підлітків, сприяти порушенням менструального циклу, запальним захворюванням, перед-

пухлинним та пухлинним захворюванням молочної залози та внутрішніх статевих органів.

Зростання ендокринопатій та психосоматичної патології в дівчаток та дівчат-підлітків, що супроводжується аналогічною тенденцією у показниках порушень менструальної функції, вказує на необхідність рекомендувати обов'язкове сумісне консультування пацієнток з даною патологією ендокринологом, дитячим та підлітковим гінекологом і психоневрологом.

Крім того, для оцінки достовірності інформації та планування заходів щодо покращання показників здоров'я дитячого населення в розвинутих країнах рекомендують аналізувати стан репродуктивного здоров'я підлітків у співставленні з показниками соматичної захворюваності, що допомагає розглянути нові грані порушень репродуктивної системи та дозволить оптимізувати підходи до лікування різних патологічних станів.

Адже загальновідомо, що менструальна функція є показником як репродуктивного, так і соматичного здоров'я, і в більшості дівчат внаслідок нестійкості системи регу-



Мал. 21. Частота вперше виявлених розладів менструації (на 1000 підліткового населення) [19, 20]

Частота реєстрації захворювань, що передаються переважно статевим шляхом на 100 000 відповідного населення [2]

Категорія	Дівчата				
	2005 р.	2006 р.	2007 р.	2008 р.	2009 р.
Діти 0-14 років включно					
Сифіліс	2,97	2,37	2,21	1,87	1,46
Гонорея	3,20	2,49	1,90	1,93	1,75
Хламідійні хвороби	3,32	3,01	2,95	2,91	2,35
Трихомоніаз	11,72	10,81	12,16	9,61	9,65
Урогенітальний мікоплазмоз	2,91	3,49	2,80	3,32	3,78
Діти 15-17 років включно					
Сифіліс	44,91	33,60	29,12	22,37	17,63
Гонорея	27,58	21,33	17,22	16,53	13,55
Хламідійні хвороби	30,45	35,41	31,57	30,36	30,94
Трихомоніаз	217,96	203,30	190,79	175,73	162,96
Урогенітальний мікоплазмоз	31,12	32,59	39,86	48,46	43,77

ляції менструальної функції, високого ступеня чутливості її до впливу ендо- та екзогенних чинників, у тому числі психоемоційних та фізичних перевантажень, спостерігаються різні види порушень статевого дозрівання та становлення репродуктивної функції. Це в подальшому, за відсутності відповідної своєчасної терапії, негативно впливає на стан репродуктивного здоров'я. Тому в період статевого дозрівання дівчата потребують особливої уваги не лише з боку педіатра та сімейного лікаря, а й з боку лікарів-гінекологів, що дозволяє своєчасно виявляти гінекологічну захворюваність і проводити обстеження та лікування її на сучасному рівні, тим самим забезпечуючи профілактику порушень репродуктивного здоров'я в майбутньому.

Слід зазначити, що розлади менструацій у дівчат-підлітків спостерігаються значно частіше, ніж у дівчаток до 14 років, що робить дану вікову групу об'єктом особливої уваги, оскільки здоров'я дівчат-підлітків визначає здоров'я жінок – майбутніх матерів (мал. 21).

Занепокоєння викликає гінекологічна захворюваність у підлітковому віці. Окрему проблему й загрозу для репродуктивного здоров'я жінок становлять запальні захворювання статевих органів, які протягом останніх 5 років залишаються стабільно високими і в дівчат віком 15–17 років наближаються до відповідного показника у дорослих. Найвищим показник виявився в Житомирській області – 34,75 [2] на 1000 осіб відповідного віку, що практично утричі більше за показник 2008 р. (12,24) та більш як у 3,5 рази перевищує середньоукраїнський рівень. Продовжує викликати особливе занепокоєння стабільно високий рівень захворюваності у Кіровоградській та Донецькій областях, однак необхідно відзначити позитивну тенденцію до зниження показників у 2009 р. (з 15,92 та 15,36 у 2008 р. до 13,89 та 13,24 у 2009 р.) [2].

У цьому контексті слід звернути увагу на неухильне збільшення числа запальних захворювань нирок та сечовивідних шляхів, що вдвічі частіше виявляються в дівчат, ніж у хлопчиків, і, безумовно, пов'язані із запальною патологією статевих шляхів. Це вказує на доцільність тісної взаємодії лікаря-гінеколога із урологами та нефрологами в забезпеченні профілактики та лікування урогенітальних інфекцій.

Інфекційні хвороби є однією з причин порушень репродуктивної системи хлопчиків та юнаків. Дитячий та

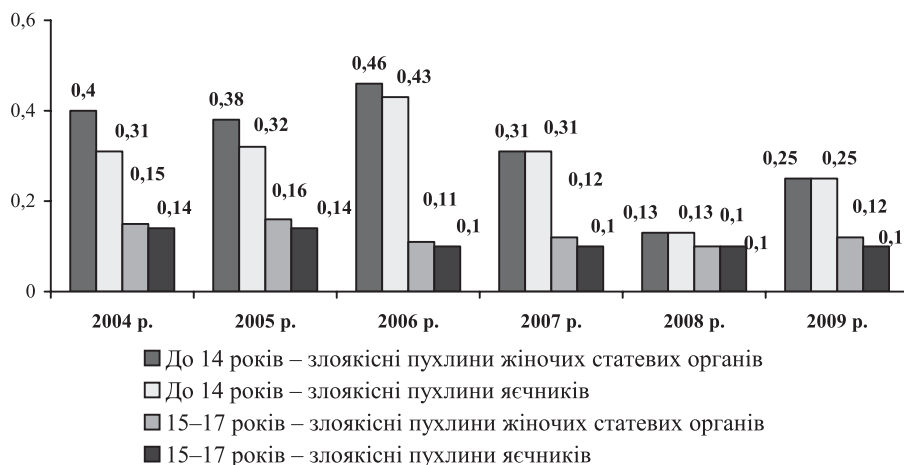
підлітковий вік визнається тим періодом онтогенезу, в якому закладаються основи здоров'я в широкому розумінні цього терміну. Одним із факторів, що характеризують індивідуум як фізично здорову людину, є нормальний стан його репродуктивного здоров'я. За даними вітчизняних вчених [2], близько 42–46% патологічних станів, що формують порушення репродуктивної сфери чоловіків, мають свої коріння в різних періодах дитинства. Визначальне значення у формуванні порушень репродуктивної системи хлопчиків-юнаків має стан їх загального здоров'я і, зокрема, хвороби сечостатевої системи. Аналіз стану соматичного здоров'я дітей, у тому числі підліткового віку, свідчить про його негативні тенденції: поширеність захворювань у дітей до 14 років зросла з 1433,3 на 1000 відповідного віку у 1991 р. до 1938,4 – у 2009 р., а хлопчиків підліткового віку (15–17 років) – з 843,8 до 1960 відповідно. При цьому у 26 із кожної тисячі юнаків 15–17 років реєструються захворювання сечостатевої системи [2].

Порушення репродуктивного здоров'я жінок і чоловіків спричиняють інфекції, що передаються статевим шляхом, до яких належать сифіліс, гонорея, трихомоніаз, хламідіоз, мікоплазмоз тощо (табл. 8).

На тлі зниження захворюваності на сифіліс, гонорею, хламідійні хвороби спостерігається зростання захворюваності на трихомоніаз та мікоплазмоз серед дівчаток до 14 років. У дівчат-підлітків 15–17 років вдалося досягти зниження частоти виникнення сифілісу, гонореї та трихомоніазу, але збільшилася частота хламідіозу. При цьому слід зазначити, що хоча показники захворюваності на венеричні хвороби в дітей та підлітків набули стабільного зниження, вони залишаються високими порівняно з країнами Європейського регіону.

Значне поширення захворювань репродуктивних органів, у тому числі інфекцій, що передаються статевим шляхом, зумовлене перш за все дефіцитом інформованості підлітків з питань статевого виховання, що з огляду реформування системи охорони здоров'я покладає на сімейного лікаря надважливе завдання щодо формування відповідальної статевої поведінки молоді.

Важливим показником стану репродуктивного здоров'я жіночого населення загалом і підлітків зокрема є пухлинна та передпухлинна патологія репродуктивної системи. Не-



Мал. 22. Захворюваність на злоякісні новоутворення жіночих статевих органів на 100 000 відповідного населення

обхідно відмітити зростання показника доброякісних новоутворень яєчників у дівчат 15–17 років з 32 на 1000 даної вікової групи у 2008 р. до 38 на 1000 дівчат аналогічного віку у 2009 р. [2]. Слід зазначити зростання показника частоти злоякісних новоутворень статевої системи в дівчат до 14 років, що може бути пов'язано з покращанням методик ранньої діагностики (мал. 22).

Особливо слід відзначити збільшення захворюваності на рак шийки матки у дівчат віком 15–17 років у 2008 р., яке узгоджується зі зростанням захворюваності на рак шийки матки в жінок репродуктивного віку. Таку тенденцію можна пояснити лібералізацією статевих відносин, раннім початком статевого життя і, відповідно, зростанням інфікованості вірусом папіломи людини на тлі недосконалої ендокринної та імунної системи підлітків. Це узгоджується зі світовою тенденцією і потребує впровадження європейських підходів до профілактики раку шийки матки.

Слід зазначити, що в даний складний період реформування медичної галузі необхідно продовжувати розвивати створену в Україні відповідно до стратегії ВООЗ мережу закладів дитячої та підліткової гінекології (Клінік, дружніх до молоді, Центрів планування сім'ї, кабінетів дитячої та підліткової гінекології), які надають необхідну лікувально-діагностичну допомогу та проводять профілактичну роботу щодо запобігання небажаній вагітності, зменшення кількості абортів у підлітків.

Отже, основними напрямками заходів, скерованих на збереження здоров'я підлітків та молоді повинні стати:

- формування здорового способу життя в підлітків, як засобу збереження репродуктивного здоров'я;
- запобігання підліткової вагітності;
- раціоналізування сексуальної поведінки та профілактика захворювань, що передаються статевим шляхом;
- профілактика захворювань шийки матки – запобігання інфікування ВПЛ.

У цьому плані важливим аспектом є підготовка та видання відповідної літератури, соціальної реклами, запровадження скриньок запитань-відповідей у навчальних закладах з питань здорового способу життя, планування сім'ї і профілактики інфекцій, що передаються статевим шляхом, та ВПЛ. У профілактичній роботі допоможе й створення в мережі Інтернет сайту для батьків, дітей та молоді за тематикою статевого виховання з постійною інформаційною підтримкою, що передбачено заходами програми «Репродуктивне здоров'я нації на період до 2015 року».

Прикладом реалізації національної програми став проект «Підлітковий клуб», який працював з учнями 9–11 класів міст Києва, Харкова, Дніпропетровська, Львова, Одеси, До-

нецька, Запорозжя, Кривого Рога та Сімферополя (усього 39 869 дівчат-підлітків з 618 шкіл). До цього проекту ввійшли такі ресурси: інформаційні лекції для підлітків з питань статевого виховання, інтернет-портал, інформаційні буклети «Будь дорослою», «гаряча» лінія. Проект отримав схвальні відгуки від слухачів та закладів освіти, де безпосередньо проводилися лекції.

Ресурсом покращання якості надання гінекологічної допомоги дівчаткам та дівчатам-підліткам можуть стати: розробка програми статевого виховання відповідно до віку дитини; розробка модульно-інформаційного мінімуму з проблем здорового способу життя та статевого виховання з урахуванням вікових особливостей, а також створення уніфікованих клінічних протоколів діагностики та лікування гінекологічної патології з урахуванням загальносвітового досвіду спостережень за розвитком дитини та підлітка та згідно з основними стратегічними напрямками ВООЗ.

Дитячий травматизм підвищується з наростанням темпів науково-технічного прогресу, з появою нових швидкісних засобів пересування, поширенням нових видів токсичних та агресивних щодо довкілля речовин, зі збільшенням кількості екологічних і технічних катастроф. Підвищується загроза дитячого травматизму в умовах поширення таких явищ, як бездоглядність дітей, поглиблення проблеми соціального сирітства, зниження соціально-економічного рівня забезпечення родини.

Протягом останніх семи років показник дитячого травматизму продовжує стабільно збільшуватися як серед дітей 0–14 років, так і серед підлітків [13].

Смертність дітей віком 15–17 років за останні роки має позитивну динаміку та ідентична в дітей 0–14 та 0–17 років (2000 р. – 7,5, 2008 р. – 6,4), але існує суттєва негативна відмінність у показниках за статтю. Так, показник смертності хлопчиків у 2 рази вищий, ніж дівчаток, за місцем проживання. Серед сільських мешканців: 2004 р. – 8,4 та 2008 р. – 7,3 на 10000 підлітків. Серед мешканців міст: 2004 р. – 5,8 та 2008 р. – 4,7 на 10000 підлітків [11].

Показник смертності сільських підлітків від зовнішніх причин у 2008 р. становив 5,1, що майже в 1,5 разу перевищує показник смертності міських підлітків – 3,1 на 10 тис. Це свідчить про наявність серйозних проблем щодо доступності медичної допомоги підліткам у сільській місцевості.

Усього від зовнішніх причин у 2008 р. померло 687 підлітків (у 2007 р. – 871). У свою чергу, у структурі смертності перше місце посідають нещасні випадки, пов'язані з транспортом (37%), а друге – самогубства (17,8%) [4]. Слід зазначити, що самогубства в 1,5 разу частіше трапляються в

міських дітей. Смертність підлітків через самогубства порівняно з 2007 р. дещо знизилася – з 0,85 до 0,66 на 10 тис. дітей підліткового віку у 2009 р. Натомість зріс показник смертності від випадкового утоплення та занурення у воду: з 0,24 у 2007 році до 0,40 у 2008 році.

За даними ВООЗ, 50% чинників, які впливають на стан здоров'я населення контролюються самою людиною. У зв'язку з цим досить гостро постає нагальна потреба у прийнятті заходів, що змінили б ситуацію на краще і дали б можливість зробити стан здоров'я підлітків керованим.

За останнє десятиріччя значно посилюється вплив таких соціально-зумовлених хвороб на стан здоров'я підлітків, як алкоголізм, наркоманія, суїциди, деякі інфекції, що передаються статевим шляхом, ВІЛ/СНІД.

Про наявність надзвичайно складних проблем стосовно способу життя учнівської та студентської молоді свідчать дані соціологічного опитування, проведеного Українським інститутом соціальних досліджень ім. О. Яременка в межах міжнародного проекту ВООЗ «Здоров'я та поведінкові орієнтації учнівської молоді», а саме: вживання алкоголю, наркотиків та тютюнопаління. Так, серед опитаних учнів віком 15–16 років 25% вживали алкоголь раніше 13 років. Серед тих, кому 11–12 років, мали спробу вживання алкоголю 40%. Були п'яними хоч раз у житті 20% шестикласників. 20–25% юнаків різного віку і різних закладів навчання вперше закурили в 11 років або раніше, а 25–40% дівчат – у 14–15 років. Наркотики вживали 8–26% 13–16-річних учнів та студентів.

За даними соціологічних опитувань, проведених у рамках виконання програми «Репродуктивне та статеве здоров'я підлітків в Україні», більше половини (62%) дітей віком 12–14 років і понад 72% дітей і молоді віком 15–20 років відповіли, що вживають алкоголь. Активно палить кожний третій підліток 12–14 років і кожний другий – старше 15 років. Майже кожен п'ятий підліток почав вживати алкоголь та мав перші спроби паління ще віком до 10 років. Наркотики спробували близько 4% дітей у 12–14 років, а віком активного «дегустування» наркотиків є період 15–17 років; саме тоді близько 60% дітей спробували їх дію на собі. Характерно, що до вживання підлітками алкоголю, наркотиків призводить цікавість (53–63%).

За даними МОЗ, на кінець 2008 р. під диспансерним і профілактичним спостереженням у наркологічних закладах України перебувало 347 підлітків 15–17 років включно, із них хворих на розлади психіки та поведінки внаслідок вживання наркотичних речовин 103, відносний показник 5,65 на 100 тис. підліткового населення.

Але слід зауважити, що зареєстрованими є тільки ті діти, які вже звернулися по медичну допомогу. Відповідно до проведеного аналізу, це тільки 20% з тих, хто маюють реальні проблеми з вживанням алкоголю, наркотиків та інших психоактивних речовин.

Ранній сексуальний старт та реєстрація захворювань, що передаються статевим шляхом, часто свідчать про недостатній рівень знань підлітків щодо методів контрацепції. Завдяки активному розвитку мережі «Клінік, дружніх до молоді» та поширенню їх роботи з підлітками, вживаються заходи, які спрямовані на попередження цих явищ. З 1997 р. розпочато співробітництво Уряду України з Дитячим фондом ООН (ЮНІСЕФ). З метою забезпечення сучасних підходів до надання медичної допомоги дітям підліткового віку у 1998 р. було відкрито першу «Клініку, дружню до молоді» (КДМ). За підтримки Дитячого фонду ООН (ЮНІСЕФ) створено 10 КДМ. На сьогодні створено 61 заклад «Клінік, дружніх до молоді» (центри, відділення, кабінети медико-соціальної допомоги дітям і молоді), в яких надаються медико-соціальні послуги дітям та молоді на принципах дружнього підходу, рекомендованих ВООЗ.

Головними напрямками КДМ є: збереження психічного здоров'я, у тому числі в складних життєвих обставинах; попередження виникнення ризикової поведінки та зменшення впливу її наслідків; профілактика інфекцій, що передаються статевим шляхом, у тому числі ВІЛ/СНІД; збереження репродуктивного здоров'я та підготовка до усвідомленого батьківства; формування в дітей і молоді відповідальної поведінки в статевих та міжособистісних стосунках, стереотипу здорового способу життя тощо.

Аналітичним центром «Соціоконсалтинг» на замовлення Дитячого фонду ООН та за підтримки МОЗ України було проведено опитування молоді віком 14 – 24 роки. Дослідженням охоплено 11 міст України, де відкриті «Клініки, дружні до молоді». Його метою стало вивчення потреб молодих людей у медичних, соціальних і психологічних послугах, спрямованих на збереження їх здоров'я, у тому числі профілактику ВІЛ/СНІД та інфекцій, які передаються статевим шляхом.

Отримані соціологічні дані свідчать, що сучасна українська молодь має високий попит на безкоштовні консультативні послуги спеціалістів стосовно загального збереження здоров'я (50%). Ще більш високим є інтерес до консультацій стосовно сексуальної та репродуктивної складових здоров'я (77%), у тому числі щодо попередження інфікування ВІЛ (28%), тестування на ВІЛ (21%), діагностики та лікування ІПСШ (18%) тощо. Лише 23% опитаних не зацікавлені у таких консультаціях.

Незважаючи на успішну роботу дитячої та підліткової гінекології, все ще відсутня аналогічна система надання медичної допомоги хлопчикам, зокрема підліткового віку. Очевидно, що є потреба у створенні нового медичного напрямку – дитячої і підліткової андрології. Зазначена галузь зможе об'єднати питання діагностики, лікування та профілактики порушень репродуктивної системи у хлопчиків від народження і до початку репродуктивного періоду життя.

Отримані соціологічні дані свідчать про необхідність якомога швидше розвивати мережу консультативних послуг, дружніх до молоді, які були б доступними для неповнолітніх та молоді. Ця діяльність має супроводжуватися активним розповсюдженням інформації про наявність таких послуг, принципів та умов їх надання на місцевому рівні, що сприятиме формуванню в молоді усвідомленого попиту на такі послуги.

Заходи, які здійснюються МОЗ, відповідають завданням підсумкового документу Спеціальної Сесії Генеральної Асамблеї ООН (травень 2002 р.) «Світ, сприятливий для дітей», які передбачають: розроблення і здійснення національних стратегій і програм у сфері охорони здоров'я для підлітків, включаючи встановлення цілей і показників, для сприяння їх фізичному і психічному здоров'ю.

Підлітковий вік – багатогатний вік для формування здорового способу життя. Підлітки досить чутливі до нових ідей, вони дістали право на самостійність і починають розуміти цінність здоров'я. Одним із ефективних заходів щодо збереження репродуктивної функції підліткового покоління є спеціально розроблена система, яка існує в усіх країнах світу і включає комплекс медико-організаційної роботи, спрямованої на формування в підлітків безпечної статевої поведінки, зацікавленості у збереженні та поліпшенні здоров'я, основ відповідального батьківства як основних складових системи планування сім'ї. Набуті знання в юнаків та дівчат із зазначених питань сприятимуть формуванню прагнення народити здорову дитину.

З метою удосконалення спільної діяльності лікувальних закладів та пунктів центру соціальних служб в Україні функціонує мережа консультативних пунктів цент-

ру соціальних служб для сім'ї, дітей та молоді у пологових стаціонарах, жіночих консультаціях та будинках дитини. Основною метою діяльності означених центрів є сприяння зміцненню інституту сім'ї шляхом формування засад відповідального, усвідомленого батьківства. Серед основних завдань таких консультативних пунктів є завдання щодо запобігання відмова матерів від новонароджених дітей; забезпечення психологічної та соціальної підтримки вагітних жінок та жінок з новонародженими дітьми, зокрема неповнолітніх матерів. Здійснюється соціальний супровід матерів спеціалістами, який включає:

- проведення бесід та консультувань з метою формування в матері свідомого ставлення до материнства та материнських почуттів;
- здійснення психологічного консультування, спрямованого на пошук ресурсів для подолання внутрішньо-особистісних проблем, що стали причиною прийняття рішення про відмову від дитини;
- надання юридичних консультацій та здійснення юридичного супроводу, що сприяє частковому або повному розв'язанню життєвих проблем молодих матерів;
- допомогу у розв'язанні соціально-побутових проблем, що стали передумовою рішення про відмову від дитини, а саме: сприяння отриманню реєстрації, влаштування матері в гуртожиток, працевлаштування тощо;
- здійснення заходів, спрямованих на відновлення соціальних контактів матері та робота з її батьками, якщо мати неповнолітня.

Немає сумніву, що здоров'я молоді, зокрема жінки, є стабілізуючим фактором національної безпеки і забезпечення демографічних перспектив. Тому всі зусилля потрібно спрямувати на формування та збереження репродуктивного здоров'я підлітків та молоді, що сприятиме актуалізації питань, які зможуть зменшити негативний вплив на кризову демографічну ситуацію в країні.

ЛІТЕРАТУРА

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

Новые европейские рекомендации по ведению больных с хламидийной инфекцией

Основные положения

М.А. Гомберг
МГМСУ

Урогенитальная хламидийная инфекция (УГХИ) – инфекционное заболевание, вызываемое *Chlamydia trachomatis* (серотипы D-K), является самой распространенной бактериальной инфекцией, передаваемой половым путем (ИППП). По оценкам Центров по контролю и профилактике заболеваний США, в 2009 г. в стране зарегистрировано 1 244 180 случаев заболевания. Поскольку более чем в половине случаев у мужчин и до 90% случаев у женщин хламидийная инфекция протекает бессимптомно, реальная заболеваемость оценивается в пределах 2,8 млн новых случаев в год. А в мире, по данным ВОЗ, ежегодно регистрируется более 90 млн случаев этой инфекции.

Наиболее высокие показатели заболеваемости УГХИ отмечаются у лиц молодого возраста. Частота выявления новых случаев *C. Trachomatis*-инфекции среди лиц в возрасте 14–24 года примерно в 3 раза превышает аналогичный показатель у лиц в возрасте 25–39 лет. В популяции сексуально активных девушек 14–19 лет хламидийная инфекция выявлена в среднем в 6,8% случаев.

Основная проблема, с которой приходится сталкиваться практическим врачам, – восходящая хламидийная инфекция, сопровождающаяся развитием воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ). Показано, что нелеченая или неадекватно пролеченная УГХИ вызывает ВЗОМТ, тубо-овариальное бесплодие, осложнения, ведущие к формированию эктопической беременности с частотой до 10–15%.

Поскольку обеспечение репродуктивного здоровья нации является одной из ключевых задач государства, целесообразна разработка национальных соглашений, принятых с участием представителей разных специальностей, имеющих непосредственное отношение к рассматриваемой проблеме. Примером таких соглашений являются, в частности, Североамериканские, Европейские, а также принятые экспертами ВОЗ рекомендации по диагностике, лечению и профилактике ИППП. Наиболее актуальные на сегодняшний день рекомендации по ведению пациентов с инфекциями, вызванными *Chlamydia trachomatis*, были разработаны группой экспертов Европейского отделения Международного союза по борьбе с инфекциями, передаваемыми половым путем (International Union against Sexually Transmitted Infections – IUSTI). Эти рекомендации были опубликованы совсем недавно в рамках новой редакции Европейского руководства, первый вариант которого был опубликован еще в 2001 г. На данный момент Европейские рекомендации по ведению пациентов с хламидийной инфекцией (ХИ) являются наиболее полным и современным подобного рода документом в мировой практике. В нем подробно описаны и обоснованы все положения, касающиеся диагностики, лечения и профилактики УГХИ.

В настоящем обзоре приведены те ключевые моменты, а также комментарии, на которые следует обратить внимание специалистам, интересующихся проблемой ХИ. Особое внимание уделено особенностям выбора средств диагностики и антибактериальной терапии.

Пути передачи *Chlamydia trachomatis*

Прямой контакт слизистых оболочек двух индивидов при половом акте или при родах – основной путь передачи *C. trachomatis*. В редких случаях, предположительно при хламидийном проктите, вызванном LGV-биоваром (возбудитель венерической лимфогранулемы, LGV, ВЛГ), возможен контактно-бытовой путь передачи инфекции (через предметы обихода, наконечники клизм, приспособления для занятия сексом).

Вероятность заражения *C. trachomatis* от сексуального партнера высока, она может достигать 75%. Поэтому очень важны информирование партнера и его последующее лечение.

Клинические проявления

Известно, что ХИ часто протекает малосимптомно, причем как у женщин, так и у мужчин. В последних рекомендациях указано, что частота бессимптомного течения в последние годы заметно возросла и достигает уже 90% у женщин и 50% мужчин. Одной из очевидных причин резкого роста числа бессимптомных случаев ХИ, особенно у мужчин, является существенный прогресс в области диагностики.

Диагностика

Важные достижения в области совершенствования методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК), которые произошли в последние годы, привели к тому, что отныне именно МАНК названы **основными** методами идентификации *C. trachomatis*. Особое значение данный метод имеет при бессимптомной форме заболевания, в том числе не сопровождающейся лабораторными признаками воспаления урогенитального тракта.

Наряду с молекулярно-биологическими методами, в Руководстве приведены и другие: выделение в культуре клеток, иммуоферментный анализ (ИФА) и метод прямой иммунофлюоресценции (ПИФ). Однако данные методы, имеющие гораздо меньшую, чем МАНК, чувствительность, а в ряде случаев и специфичность, не рекомендованы для применения в рутинной клинической практике при наличии возможности проведения МАНК.

Чувствительность валидированных МАНК настолько превышает аналогичный показатель у всех остальных методов, что проверять результат выявления *C. trachomatis*, если исследование проводили с помощью МАНК, можно только с помощью других валидированных амплификационных тестов, но ни как не с помощью культурального метода, ИФА или ПИФ.

Подтверждающий анализ

По мнению экспертов, подтверждающий анализ положительных на *C. trachomatis* образцов, если для диагностики использовали МАНК, не требуется. При использовании ряда разновидностей коммерческих МАНК, идентифицирующих единственную, локализованную на плазмиде мишень, выявлена достаточно серьезная проблема. В случае мутации в единственной мишени или появления новых вариантов хла-

мидий с отсутствующей плазмидой возможны серьезные диагностические ошибки, как это произошло при появлении шведского варианта *C. trachomatis*. Следует заметить, что почти все производимые в РФ наборы для ПЦР демонстрируют высокую степень соответствия «эталонным» зарубежным тестам, выявляющим «шведский» вариант, при том, что «шведский вариант *C. trachomatis* в России был выявлен только в 1 случае.

1. Для диагностики инфекций, вызванных *C. trachomatis*, должны использоваться только те МАНК, которые определяют все известные генотипы и варианты. При этом важную роль при выборе конкретной методики МАНК играют и другие показатели, такие как стоимость, время выполнения анализа, совместное определение других возбудителей, степень автоматизации и некоторые другие.

2. Анализ на *C. trachomatis* путем выявления антихламидийных антител рекомендуется только для диагностики инвазивных заболеваний, связанных с этой инфекцией, таких как ВЛГ или пневмония новорожденных, когда использование МАНК невозможно или недостоверно.

3. Положительные на *C. trachomatis* образцы, взятые из прямой кишки у мужчин, имеющих секс с мужчинами, должны также быть исследованы на наличие ВЛГ.

Главным условием точности анализа при ХИ является не столько выбранный метод диагностики, сколько то, что лаборатории, проводящие такую диагностику, должны участвовать в программах обеспечения качества либо по собственному выбору, либо в соответствии с государственными требованиями, а также быть включенными в экспертные сети для своевременного информирования о генетических вариантах, малоизвестных серотипах и редко встречающихся клинических проявлениях ХИ.

Материал для исследования

Важным следствием очень высокой чувствительности современной диагностики ХИ явилось то, что стали возможными существенные изменения и в правилах забора материала для исследования. Отныне, если диагностика проводится с помощью МАНК, для выявления *C. trachomatis* у мужчин допускается использовать первую порцию свежевыпущенной мочи вместо травматичного и болезненного соскоба из уретры, а у женщин можно использовать мазки из влагалища, взятые методом самозабора, что позволяет избежать визита к врачу для взятия анализа.

На выявление *C. trachomatis* с помощью МАНК у женщин влияет фаза менструального цикла, поскольку считается, что на возможность обнаружения хламидий с помощью этих методов влияет уровень гормонов. Содержание бактерий в половых путях после очередной менструации постепенно увеличивается, а концентрация ингибиторов амплификации в моче достигает максимума через 3 нед после менструации, поэтому для анализа лучше всего использовать мазки из влагалища, взятые на 4-й неделе после последней менструации.

МАНК рекомендованы также для исследования на *C. trachomatis* материала из зева, с конъюнктивы и из прямой кишки.

Определение наличия хламидий в сперме и объединение образцов мочи (пулирование) с целью снижения стоимости исследования не рекомендованы.

Естественное развитие хламидийной инфекции

Считается, что со временем ХИ может проходить самостоятельно, но может и переходить в хроническую персисти-

рующую форму. Поскольку последствия хронических инфекций бывают весьма тяжелыми, рекомендуется всегда проводить лечение УХИ.

Лечение

А. Неосложненная урогенитальная хламидийная инфекция

Предлагая в качестве средства терапии тот или иной препарат, определяющую роль эксперты отводят сравнительным, рандомизированным исследованиям и мета-анализам. «В лечении пациента необходимо учитывать только те данные, которые основаны на принципах доказательной медицины и являются результатом согласованного мнения экспертов». Очевидно, что при выборе оптимального средства антибактериальной терапии не всегда следует склоняться в пользу комплаентности в ущерб эффективности, тем более при инфекциях, неэффективное лечение которых приводит к нарушению репродуктивного здоровья.

Для лечения неосложненной УХИ, в случае моноинфекции, рекомендуются азитромицин, джозамицин и другие макролиды, а также доксициклин. Каких-либо преимуществ отдельно взятых препаратов эксперты не отмечают. Отрадно заметить, что европейские эксперты в ходе дискуссии учли, в том числе, накопленный российскими исследователями и практиками опыт лечения ИППП и осложнений, связанных с ними. Как результат, впервые в Европейских рекомендациях не только для беременных женщин, как это было в первой редакции 2001 г. Рекомендаций по ведению больных с ИППП, но и для общей популяции в число рекомендуемых препаратов вошел джозамицин. В последних рекомендациях европейские эксперты подтвердили высокую эффективность и безопасность этого 16-членного макролида, рекомендуя его применение в странах, где препарат зарегистрирован.

Отметим, что другие, кроме макролидов и доксициклина, антибактериальные препараты не рекомендованы для лечения УГХИ. Особенно важным представляется факт исключения целой группы антибиотиков, которые традиционно входили в число рекомендованных при УГХИ. В данном случае речь идет о фторхинолонах. Кроме того, из рекомендаций исчезло упоминание об эритромицине, целесообразность применения которого при наличии более безопасных и удобных для применения препаратов сомнительна.

Б. Антибактериальная терапия при беременности

Урогенитальная хламидийная инфекция у беременных может приводить к преждевременным родам, рождению недоношенных детей, конъюнктивиту и пневмонии новорожденных. Поэтому при выявлении у беременных инфицирования *C. trachomatis*, лечение является обязательным. При выборе антибактериального препарата крайне важно учитывать его нежелательное действие на плод.

Согласно мнению экспертов, основанному на строгом анализе клинических и лабораторных, в том числе токсикологических, тератологических и эмбриотоксических исследованиях, в данной клинической ситуации, с учетом сложившейся в России практики лечения УГХИ, рекомендовано использование ограниченного перечня препаратов (без уточнения приоритета): азитромицин (1 г внутрь однократно), или джозамицин (500 мг 3 раза в сутки – 7 сут), или амоксициллина (500 мг внутрь 4 раза в сутки – 7 сут). Еще раз хотелось бы обратить внимание, что в последних Европейских рекомендациях из препаратов, рекомендованных для лечения УГХИ, эритромицин исключен даже для лечения беременных.

Оценивая роль отдельных препаратов в лечении УГХИ у беременных, следует заметить, что джозамицин соответствует принятым ВОЗ для препаратов выбора при ИППП критериям, то есть обеспечивает постоянную эффективность не менее 95%.

Сохранение амоксициллина в перечне препаратов, рекомендованных для лечения УГХИ, гораздо в большей степени обязано исключительно его безопасности применения у беременных, чем эрадикационному потенциалу, как считалось раньше, до внедрения современных методов детекции так называемых персистирующих форм. Эффект амоксициллина на хламидий связан с «блокированием» естественного двухфазного цикла развития микроорганизма, в частности перехода ретикулярного тельца в элементарное. Процесс как бы останавливается в промежуточной фазе, когда бактерия не приобрела инфектогенность элементарного тельца, но и не способна к дальнейшему внутриклеточному размножению. Снижение концентрации антибактериального препарата по окончании курса терапии в ряде случаев приводит к реактивации инфекции, протекающей, как известно, часто бессимптомно. В итоге, применение бета-лактама антибиотика может сопровождаться субклиническим прогрессированием персистирующей инфекции. Одним из признаков возможного наличия «скрытой» инфекции является детекция белка теплового шока молекулярной массой 60 кД, который начинают экспрессировать хламидии в состоянии персистенции.

В. Ректальная хламидийная инфекция, вызванная LGV- и не-LGV-биоварами *C. trachomatis*

Стандартное одномоментное лечение азитромицином при хламидийном проктите часто оказывается безуспешным. Поэтому препаратом выбора при ректальной ХИ, вызванной LGV-биоварами *C. Trachomatis*, остается **доксциклин**, принимаемый по 100 мг 2 раза в сутки перорально в течение 21 сут. При хламидийных инфекциях прямой кишки, не относящихся к венерической лимфогрануле, рекомендовано применение доксициклина по 100 мг 2 раза в сутки, длительность терапии – 7 сут.

Г. Тактика ведения пациентов при неэффективности антибактериальной терапии

Эксперты констатируют отсутствие убедительных данных о предпочтительной тактике лечения в случае неэффективности стандартной терапии. Среди предложений – проведение повторного либо назначение более длительного (до 10–14 сут) курса лечения доксициклином или одним из макролидов. Еще раз отметим, что эти предложения пока не подкреплены конкретными данными.

Причины неэффективности антибактериальной терапии не всегда объяснимы. Считается, что лекарственная устойчивость возбудителя встречается редко, а неэффективность лечения может быть связана с персистенцией хламидий. Основной причиной неэффективности является заражение от нелеченого полового партнера.

Сочетание хламидийной инфекции с другими ИППП

Больным обоего пола, у которых обнаружена *C. trachomatis*, следует предложить обследование на наличие других инфекций, передаваемых половым путем (ИППП). По-

скольку наличие ХИ повышает риск заражения ВИЧ-инфекцией и другими ИППП, а также увеличивает риск их передачи партнеру, пациентам следует предлагать обследование как минимум на гепатит В, гонорею, сифилис и ВИЧ. Кроме того, поскольку уже доказано, что *Mycoplasma genitalium* также передается половым путем и вызывает клинические проявления, схожие с теми, которые сопутствуют инфекции *C. trachomatis*, включая воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), пациентам с ХИ целесообразно предложить обследование на *M. genitalium*, что особенно важно в случае персистирующего и рецидивирующего течения заболевания.

Экспертами в области урогенитальных инфекций, ассоциированных с *Mycoplasma genitalium*, подтверждена возможность селекции устойчивых мутантов, а также формирования мутаций при воздействии субоптимальных доз азитромицина (1 г однократно).

Осложнения

Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) – серьезное последствие нелеченых или некачественно леченных ИППП. Тяжесть этих осложнений и затраты на их лечение служат обоснованием для внедрения программ скрининга на ИППП. Раннее начало правильной антимикробной терапии позволяет существенно снизить частоту ВЗОМТ и их последствий. Эмпирическая терапия должна обеспечивать активность в отношении основных возбудителей: *N. gonorrhoeae*, *C. trachomatis*, *M. genitalium* и анаэробных бактерий.

Дальнейшее наблюдение после лечения хламидийной инфекции

Анализы с помощью МАНК, основанных на детекции ДНК, не различают мертвые и живые микроорганизмы. До 4–6 нед после лечения результат анализа может быть положительным из-за остатков микроорганизмов, которые не были выведены из макроорганизма. Поэтому контроль лечения не рекомендуется. Поскольку уже однажды приобретенная *C. trachomatis*-инфекция является фактором риска для последующих ИППП, **можно рекомендовать** контрольный визит и обследование только через 3 мес.

Итак, мы привели основные положения новых Европейских рекомендаций по ведению больных с ХИ. Напомним, что в полном тексте этих рекомендаций подробно объясняются все представленные соображения с их обоснованиями, а также приведен уровень доказательности для каждого положения и полный список использованной авторами литературы. С оригиналом рекомендаций на английском языке можно ознакомиться на официальном сайте IUSTI www.iusti.org, а русский перевод рекомендаций можно будет увидеть в ближайшее время на сайте www.iusti.ru

Уважаемые коллеги!

Представляем вашему вниманию статью австралийских коллег в авторском переводе канд. мед. наук, зав. отделом медицины плода клиники «Надія» Алексея Соловьёва.

По просьбе автора перевода статья публикуется в его редакции.

Статеві функціональні особливості людського ложиська (placentae)

Vicki L Clifton (у дозволеному автором перекладі Олексія Соловйова)

Robinson Institute, Department of Paediatrics and Reproductive Health, Faculty of Health Sciences, University of Adelaide, Adelaide, South Australia (Клініка „Надія”, м. Київ)

Скорочена назва: стаття і плацента

Адреса для переписки:

A/Prof Vicki Clifton
Robinson Institute
Faculty Health Sciences
Department of Paediatrics and Reproductive Health
Medical North, Level 6
Frome Rd, University of Adelaide
Adelaide, SA, Australia 5005
Телефон: +61 8 8303 8321
Факс: +61 8 8303 4099
Е-пошта: Vicki.clifton@adelaide.edu.au
(глумача: o.solovyov@ivf.com.ua)

Ключові слова: *placenta, ложисько, плацента, стаття, вагітність, вага при народженні.*

Коротко

Існують статеві особливості плодової та малюкової захворюваності й смертності; засадничо розбіжність центилів ваги при народженні у хлопчиків є більшою, ніж у дівчаток. На ці статеві розбіжності раніше не зважали при вивченні положничих ускладнень вагітності, і механізми, які б пояснювали ці міжстатеві розбіжності, невідомі. Існуючі дані наводять на думку, що ключовими у розумінні розбіжностей росту й виживання плодів можуть бути статеві особливості пристосування ложиська (placenta). Ми повідомляємо про статеві особливості проявів (expression) ложиськових (placental) цитокінів, зміни інсулін-подібного чинника росту і плацентарної відповіді на кортизол у їх зв'язку з астматичними (ядушними) ускладненнями під час вагітності. Нещодавно при вагітностях, ускладнених передчасними пологами, ми визначили статеві відмінності порушень ложиськової діяльності, пов'язані з неонатальними наслідками й виживанням малюків. Ми гадаємо, диморфічні статеві відмінності зростання й виживання плода опосередковані статевими особливостями діяльності людського ложиська. Ця робота представить докази, що підкріплюють таку гіпотезу, і доведе, що ґрунтова наукова практика не може далі не зневажати на стаття ложиська (placentae).

Є відомими статеві відмінності плодового зростання, плодової й неонатальної захворюваності та смертності [1–3]. Найперша з відомих англомовних доповідей щодо плодових і неонатальних статевих відмінностей була оприлюднена Josef Clarke ще у 1786 [4]. Д-р Clarke вивчив наслідки понад 20 000 пологів у пологовому будинку Дубліна згідно записів 1757–1784 рр. [4]. Він виявив більшу смертність хлопчиків – як серед мертворождалих плодів, так і серед померлих новонароджених. Відрізнялася також вага хлопчиків і дівчаток при народженні: хлопчики переважно були більшими за дівчаток, і серед дівчаток частіше

зустрічалися випадки затримки росту [4]. Такі висновки й до сьогодні постійно з'являються у письменництві [1, 2, 5, 6], наводячи на думку, що плоди чоловічої та жіночої статі по-різному долають наявні хворобливі стани вагітності.

Схоже, ця статева особливість відповіді плода на хворобливі стани вагітності опосередковується через ложисько. Більшість досліджень людської плаценти не зважає на її стать. Однак виглядає так, що статеві відмінності росту плодів обумовлені статевими особливостями функціонування посліду. Звісно, не всі механістичні пристосування до патофізіології вагітності мають статеву обумовлену відмінність [7], але, вивчаючи ложисько, необхідно принаймні розуміти можливість таких статевих відмінностей і відповідно будувати свої дослідження.

Статеву обумовлені пристосування плода

Наші дослідження таких ускладнень вагітності, як материнська ядуха (asthma) [8, 9], прееклampsія (pre-eclampsy) [10, 11] та передчасні пологи [12, 13], вказують різні механізми подолання хворобливих станів чи змін у плодів і новонароджених чоловічої та жіночої статі. За наявності у матері легкої форми ядухи, яка не потребує вживання протягом вагітності інгаляційних стероїдів, розміри плодів жіночої статі були зменшені [8]. Якщо ж астма потребувала вживання інгаляційних стероїдів вагітною, розміри плодів жіночої статі дорівнювали розмірам плодів неастматичної популяції [8]. Ці дані показують, що прояви запалення при хворобі впливають на механізми, пов'язані з ростом плодів жіночої статі. У протилежність цьому ми знайшли, що плоди чоловічої статі у жінок із наявністю хронічної материнської ядухи розвиваються звичайно [8]. І лише у разі погіршення стану із гострими пароксизмами хлопчики вказують такі ознаки страждання, як: затримка росту плода (ЗРП), передчасні пологи чи мертвородження [9]. Існує дуже мало зворотних епідеміологічних досліджень, які б вивчали наслідки вагітності окремо для плодів різної статі, але нещодавня робота про вплив ядухи вагітних на вагу дітей при народженні підтвердила підвищену частоту ЗРП у хлопчиків при вагітностях, ускладнених тяжкою астмою [14]. Оскільки ми показали, що 55% астматичних жінок мають принаймні один гострий напад протягом вагітності [9], можливо, що висока частота ЗРП серед хлопчиків у цьому ретроспективному аналізі є наслідком гострих пароксизмів [14]. Ми вважаємо, що разом ці дані вказують на можливість нормального зростання хлопчиків завдяки їх конституції в умовах погіршеного внутрішньоутробного середовища, але значного погіршення їх стану при появі такого додаткового стресу, як гострий напад ядухи. Дівчатка пристосовуються до поганого внутрішньоутробного середовища при материнській астмі через зменшення своїх розмірів, тобто, вони менші, але не

мають ЗРП. Це дозволяє їм пережити усі подальші погіршення внутрішньоматкового середовища щодо постачання кисню або живильних речовин по мірі збільшення віку вагітності.

Ми дослідили, чи існують також статеві відмінності плодово-ложиськових (feto-placental) пристосувань до інших ускладнень вагітності. При вагітностях, ускладнених легкою преєклямпсією, хлопчики мають звичайну вагу, натомість дівчатка – зменшену [11]. Ці знахідки пов'язувалися зі статевозалежними змінами функції дрібних материнських периферійних судин [10]. У вагітних із преєклямпсією частіше зустрічається стан вазоконстрикції материнського мікросудинного річища при вагітності хлопчиками. При вагітностях дівчатками стан материнської мікроциркуляції значно не відрізнявся між жінками, що мали або звичайний артеріальний тиск, або підвищений зі звичайним артеріальним тиском та із підвищеним. Ці дані показали, що організми хлопчиків і дівчаток по-різному відповідають на присутність преєклямпсії: хлопчики зростають відповідно, натомість дівчатка зростають повільніше. Одним із механізмів забезпечення росту хлопчиків в умовах преєклямпсії може бути перенаправлення кровоплину з материнського периферійного річища до матково-плацентарного [10]. Ці дослідження вивчали вагітності з легкими формами преєклямпсії, що закінчилися вчасними пологами, та із тяжкими формами, де механізми пристосування, напевно, є складнішими.

Пристосування до погіршеного внутрішньоутробного середовища хлопчиків і дівчаток також співвідносяться зі статевими відмінностями виживання передчасно народжених дітей у перші 48 годин свого життя. Stark зі співав. [13] повідомили, що вкрай передчасно народжені (24–28 тиж вагітності) хлопчики народжувалися у стані з більш розширеними судинами, ніж дівчатка. Цей стан більш розширених периферійних судин у передчасно народжених хлопчиків пов'язали з меншим системним тиском крові, значно гіршим загальним станом, який відповідав II балам за шкалою CRIB (Clinical Risk Index for Babies – Індекс Клінічного Ризику для Дітей, ІКРД), та суттєвим ризиком загибелі у перші 72 години життя [13]. Подібні зміни кровоплину у дрібних судинах спостерігалися також у вчасно народжених дітей при вагітностях із преєклямпсією [11]. Ці знахідки висвітлюють той факт, що новонароджені дівчатка можуть легше пристосуватися до життя поза маткою, навіть у разі дуже передчасного народження у II триместрі, і, можливо, цьому сприяють ще внутрішньоматкові пристосування до погіршеного внутрішньоутробного середовища. Нещодавні докази Stark зі співав. [15] дозволяють думати, що саме статеві функціональні особливості ложиська частково можуть впливати на раннє постнатальне виживання передчасно народжених дівчаток порівняно до передчасно народжених хлопчиків.

На статевий диморфізм, як причину відмінностей ваги дітей при народженні та виживання плодів і новонароджених, указують й інші роботи. Наприклад, частота макросомії, пов'язаної з материнською нетолерантністю до глюкози, у хлопчиків є більшою, ніж у дівчаток [16]. Ретроспективний аналіз цукриці («Діабет, мед. – діабет, цукриця, цукрівниця»), що існувала ще до вагітності, виявив більшу частоту мертвонародження серед хлопчиків, ніж серед дівчаток [3]. Забруднення довкілля пов'язане з більшою частотою мертвонароджень хлопчиків, ніж дівчаток [17]. Всі ці приклади разом виказують різну відповідь хлопчиків та дівчаток на стрес під час вагітності. Ймовірно, ця різниця проявляється через посередництво ложиська (placenta) і забезпечується статевими особливостями регуляції та експресії плацентарних генів, білків, стероїдів, також особливостями побудови.

Статеві відмінності глобальної експресії генів людського ложиська (placenta)

Глобальні зміни генів людського ложиська вивчалися Sood зі співав. [18]. Це дослідження визначило значну особистісну розбіжність проявів ложиськових генів, яка ставить за вірець різноманітність людської популяції та наводить на думку, що кожне окреме ложисько може виявляти виняткове молекулярне пристосування до того ж самого материнського середовища. Ця робота чітко показала, що статеві відмінності проявів ложиськових генів не обмежуються лише впливом Х- та Y-залежних генів, а забезпечується також впливом аутосомних генів. У плацентах дівчаток по-іншому, ніж у ложиськах хлопчиків, відбувається експресія високого рівня генів, що мають відношення до імунних шляхів, включно з JAK1, IL2RB, Clusterin, LTBP, CXCL1 та IL1RL1, також рецептором TNF [18]. Відмінності проявів імунних генів можуть спричинити статеві відмінності плодової відповіді на інфекції чи запалення. Головною думкою на підставі цих даних є та, що при аналізі накопичених дослідницьких даних стосовно плацент хлопчиків і дівчаток не було помічено вірогідної відмінності відповіді плацент хлопчиків порівняно до послідів дівчаток.

МікроРНК-ти (MiP), клас дрібних некодованих РНК-т, залучених до пост-транскрипційної регуляції білок-кодуючої мРНК, також можуть відігравати роль у прояві специфічного гену, відповідального за стать. Тепер немає оприлюднених статей про вивчення статевозалежних відмінностей серед ложиськових MiP. Оскільки стаття посліду не бралась до уваги, попередні роботи вивчали відмінності експресії MiP при хворобливих вагітностях, наприклад, у разі преєклямпсії [19]. Знайдено 7 MiP, що підвищувалися при наявності преєклямпсії, незалежно від того, спостерігалася при цьому затримка розвитку плода чи ні. Деякі з цільових імунних шляхів для цих підвищених MiP містили в собі декілька різних імунних механізмів. Прояви MiP оцінювали в оплідних оболонках з урахуванням віку вагітності, переймів та запалення [20]. MiP були значно підвищені за наявності хоріонамніоніту, мінялися відповідно до віку вагітності, але при пологах значно не підвищувалися. Ці роботи відкривають шлях для нових досліджень механізмів впливу на транскрипцію та експресію ложиськових генів і наводять на думку, що майбутні вивчення геному призведуть до розуміння статевих відмінностей у проявах мРНК поєднано з експресією MiP.

Статеві відмінності експресії плодово-ложиськового білка

На зразках материнської плазми, плазми з пуповини і витяжок ложиськових білків від астматичних і неастматичних вагітних жінок здійснили протеомічний аналіз, використовуючи спосіб мас-спектрометрії іонізацій-часу польоту (ionization-time of flight) внаслідок підсиленої лазером поверхневої десорпції (surface enhanced laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry (SELDI-TOF) [21, 22]. Ми встановили 85 максимумів, що значно відрізнялись у хлопчиків та дівчаток, з 14 білковими максимумами, які при дослідженні ложиськових білків та плазми з пуповини також проявилися статевозалежним способом [21]. Обмеження способу SELDI-TOF залежать від типу та кількості різних пластинок, що використовувалися для вилучення білків із одержаних зразків; можна думати про значно більшу кількість статевозалежних протеїнів у зразках із плаценти та у крові з пуповини, які не визначалися цим шляхом [23].

Статеві відмінності імунної функції ложиська

Відомо, що імунна функція дорослих має статеві відмінності своєї регуляції. Недавній огляд, здійснений Fish, окреслив особливі статеві відмінності імунної функції дорослих через визначення різних ефектів естрогену та тестостерону

ну [24]. Починають оприлюднюватися і особливі статеві відмінності імунної функції ложиська. Прояви цитокінів мРНК, включаючи TNF α , IL-1 β , IL-6, IL-5 та IL-8, змінюються залежно від статі плода і тяжкості ядухи [25]. У ложиськах дівчаток при вагітностях, ускладнених ядухою, всі цитокіни були підвищеними відносно цитокінів у порівнянні до плацент дівчаток контрольної групи. Натомість, у хлопчиків за наявності материнської астми не спостерігалось жодних значних змін експресії ложиськових цитокінів [25]. Далі ми оцінили ложиськові макрофаги, аби визначити, чи пов'язані зміни експресії мРНК цитокінів у дівчаток із підвищеною кількістю власних плацентарних макрофагів. Кількість CD68 позитивних макрофагів у контрольній групі хлопчиків була вищою, ніж у дівчаток. Кількість ложиськових макрофагів значно не відрізнялася у дівчаток і хлопчиків при вагітностях, ускладнених ядухою, що наштовкувало на думку щодо підвищення транскрипції як більш вірогідної причини змін експресії мРНК, ніж зміна популяції імунних клітин [25].

Статеві відмінності плідно-ложиськової імунної системи були досліджені відносно передчасних пологів. Ghidini та Salafia (2005) описали, що гістологічне вивчення плацент хлопчиків, народжених до 32 тиж. вагітності, виявило гірші прояви хронічного запалення, ніж у подібних ложиськах дівчаток [26]. Місцями хронічного запалення радше були ділянки взаємодії інтерстиціального трофобласту з материнською відпадною оболонкою (decidua), ніж ділянки всередині плацентарних торочок чи оболонок, що підказувало вплив материнської імунної системи через відпадну оболонку на виклик запальної відповіді у ложиську [26]. Проект The Alabama Preterm Study дослідив відмінності ложиськової гістології та показники зараження й запалення у хлопчиків і дівчаток, передчасно народжених до 32 тиж. вагітності. Новонароджені хлопчики частіше мали інфіковане ложисько з більшою децидуальною інфільтрацією лімфоцитами, ніж новонароджені дівчатка [27]. Нещодавно Yeganegi зі співав. (2009) [28] повідомив, що ложиська хлопчиків мали вищу експресію дзвін-подібних рецепторів 4 (toll-like receptor-4 (TLR-4)) та збільшену відповідь ендотоксинів, включаючи чинник некрозу пухлин α (tumor necrosis factor (TNF)- α), порівняно з плацентами дівчаток. Відколи ми при неускладнених вагітностях знайшли більшу популяцію ложиськових макрофагів у хлопчиків порівняно з дівчатками, збільшена відповідь TNF- α може пояснюватися статевими відмінностями у популяціях імунних клітин. Це наводить на думку щодо статевих відмінностей виділення цитокінів, які впливають на підвищену частоту передчасного народження хлопчиків. Наведені дані показують, що ложиськова імунна функція є, принаймні частково, залежною від статі, а плацента відповідає на материнський запальний стан у статевому залежний спосіб. Такі знахідки підводять до розуміння впливу материнської вірусної, бактеріальної чи паразитарної інфекції (як ВІЛ, запалення легенів та малярія) під час вагітності на зростання плода та його виживання. Також допомагають розумінню впливу таких здатних ускладнювати перебіг вагітності материнських запальних станів, як ревматоїдний артрит, ядуха і хвороба Crohn'a, ожиріння. Прееклямпсія також визначається як запальний стан і може у статевому залежний спосіб впливати на ложиськову імунну функцію. Оскільки плацентарна імунна система грає роль у регуляції апоптозу, у синтезі простагландинів, у судинній проникності та налаштуванні імунної системи плода, можливо, всі ці механізми є статеві відмінними.

Стероїдні шляхи

Плідно-ложиськовий стероїдний профіль

Щоб порівняти стероїдні профілі у крові з пуповини новонароджених хлопчиків та дівчаток у час їх народження природним шляхом або через цісарський розтин, ми

використовували хроматографію з високим тиском рідини (high pressure liquid chromatography (HPLC)) [29]. Дані показали, що стероїдні профілі кожної особи можуть розпізнаватися через стать та спосіб народження [29]. Відомі стероїди, що входили до профілю HPLC, і включали кортизол, кортизон, 17 β -естрадіол, естріол та прогестерон, не мали особливих статевих відмінностей [29]. Проте, коли профілі дослідили як цілісну сутність, використовуючи аналіз хімічних складових частин, було знайдено чотири невідомі стероїди у профілі HPLC, що виказали особливі статеві відмінності [29]. Ці дані показали існування статевих відмінностей у продукції стероїдів людським плідно-ложиськовим комплексом, які можуть впливати на функцію плаценти.

Оскільки HPLC стероїдний профіль не виказав статевих відмінностей кортизолу чи тестостерону, ми спостерігали відмінності ложиськових шляхів цих гормонів, що розглянемо ретельніше.

Кортизол

Як ендогенні материнські, так і синтетичні глюкокортикоиди можуть уповільнювати внутрішньоутробне зростання плода [30; 31]. Повторні дози бетаметазону, стероїду, що не метаболізується ложиськом, призначаються жінкам із ризиком передчасних пологів, призводять у 9% до зменшення ваги новонароджених і у 4% до зменшення обводу голівки новонароджених [31]. У нашому дослідженні астми при вагітності ми спостерігали зменшення ваги новонароджених дівчаток від матерів з ядухою на 12% порівняно до новонароджених дівчаток від неастматичних матерів [8]. Ці зміни ваги були пов'язані з підвищеним вмістом кортизолу крові, зменшеним через 11 β -гідроксистероїд дегідрогеназу 2 (11 β -hydroxysteroid dehydrogenase 2 (11 β -HSD2)) метаболізмом плацентарного кортизолу та зменшеною функцією наднирників у дівчаток при вагітностях, ускладнених ядухою [8]. Вага хлопчиків при материнській астмі, навпаки, була звичайною, не дивлячись на дію подібних концентрацій кортизолу. Ці дані виказують різну відповідь на кортизол ложиськово-плідного комплексу хлопчиків та дівчаток. Такі знахідки вже були попередньо розглянуті [32].

Нещодавні дослідження нашої лабораторії показали статеву двоєку відповідь передчасно народжених дітей на призначення бетаметазону і плацентарний метаболізм кортизолу [15]. Біоактивна дія бетаметазону супроводжувалася підвищенням активності плацентарного 11 β -HSD2 у ложиськах дівчаток, а у хлопчиків – ні. Понад це, лише у новонароджених дівчаток підвищена плацентарна активність 11 β -HSD2 була пов'язана з фізіологічною сталістю. Також ми повідомляли про підвищений вміст кортизолу через 24 год постнатально у пуповинній крові та сечі дівчаток порівняно до хлопчиків [15]. Ми думаємо, ці дані вказують на зміну активності глюкокортикоїдного метаболізму плаценти дівчаток у присутності високої материнської концентрації глюкокортикоїдів для можливого оберігання функції наднирників у дівчаток. Такі пристосування можуть бути механізмом, що надає переваги у виживанні передчасно народжених дівчаток порівняно з передчасно народженими хлопчиками; одночасно висвітлюють особливі статеві відмінності плацентарної відповіді на глюкокортикоиди.

Головним у регуляції активності кортизолу є присутність глюкокортикоїдних рецепторів, мінералокортикоїдних (MR) і глюкокортикоїдних (GR), щодо яких відома статеві розбіжна їх дія у мозку та легенях, доведена численними дослідженнями тварин [33–35]. Нещодавно було досліджено варіанти транскрипції мРНК на GR людського

ложиська та варіанти промютера екзону 1 [36]. Всі GR α , β , P та γ мРНК, регіони 1A1, 1A2, 1A3, 1B і 1C промютера були знайдені в ложиську людини із найбільшою експресією GR α та 1C промютера. Експресія 1A3 промютера була найвищою у ложиськах хлопчиків на протилежність плацентам дівчаток, що може бути важливим відносно експресії GR β у присутності підвищеного вмісту кортизолу. 1A3 промютер виявився єдиним промютером, що підвищує прояви GR у присутності глюкокортикоїдів, як показано *in vitro* на лінії лейкемічних клітин [37]. Попередні дані нашої групи могли б навести на думку, що GR α мРНК у присутності підвищеного кортизолу зменшуються у ложиськах дівчаток на відміну від плацент хлопчиків [32]. Ця відмінність відповіді може бути подібна до відмінності експресії GR промютерської ділянки екзону 1A3 [36], але потрібні подальші дослідження.

Нещодавно ми доповідали, що експресія цитокіну мРНК у ложиськах дівчаток відповідала рівню кортизолу пуповинної крові [25], проте такої відповідності між кортизолом та експресією цитокіну мРНК у ложиськах хлопчиків не знайдено [25]. Кортизол позитивно відповідав IGFBP-1, негативно – IGFBP-3 та центилу ваги дівчаток при народженні після нормальних вагітностей та вагітностей, ускладнених ядухою [38]. У досліджених хлопчиків подібних відповідностей між кортизолом та вісью інсулін-подібного чинника зростання (insulin like growth factor, IGF) чи центилем ваги при народженні не існує [38]. Ці знахідки вказують на статеві особливості плодово-ложиськової відповіді на глюкокортикоїди; можливо, ці особливості залежать від різниці у експресії чи функції GR.

Тестостерон

Найочевиднішим стероїдом, що впливає на статеві особливості відмінності, серед досліджених у людському ложиську, має бути тестостерон, оскільки відомі його відмінні впливи при чоловічій та жіночій статях [24], він може змінювати регульовані глюкокортикоїдами шляхи глибокого впливу на імунну систему [39] та гіпоталамо-наднирникову вісь [40]. При моделюванні травм дорослих лише у самців підвищується активність імунних клітин та міокардіальних клітин р38 MAPK з наступним підвищенням продукції про-запальних цитокінів [41]. Такий вплив на р38 MAPK залежав від присутності тестостерону на час травми [41]. Також відомо, що активація р38 MAPK пригнічує функцію GR, що дозволяє зростати виділенню про-запальних цитокінів [42]. Ці дані вказують на те, що активація відповіді на стрес у самців призводить до активації залежних від тестостерону імунних шляхів, які можуть пригнічувати шляхи, регульовані глюкокортикоїдами. Такий механізм, вважаємо, підвищує ризик септичного шоку і смерті травмованих самців [39]. Можливо, цей механізм визначає статевий диморфізм людських плодово-ложиськових глюкокортикоїдних шляхів і сприяє підвищеній захворюваності та смертності хлопчиків. Андрогенний рецептор (AR) людського ложиська проявляється у випадній оболонці, синцитіотрофобласті та стромальних клітинах [43; 44], що вказує на вірогідний вплив тестостерону на плацентарну функцію і хлопчиків, і дівчаток. Цікаво, що статті, які описували розташування AR, не зважили на вплив статі плода, хоча класично AR пов'язують із чоловічою фізіологією. У людському ложиськові також проявляються дві ізоформи («two isoforms») 5 α -редуктази, ферменту, що перетворює тестостерон на його біологічно активну форму дигідротестостерон, який міняється залежно від статі плода та віку вагітності. Vu зі співав. (2009) знайшли, що експресія білка 5 α -редуктази була більшою при доношених вагітностях у ложись-

ках дівчаток [45]. Ці поточні дані нашою думку, що плаценти дівчаток можуть витримувати більш рівні біоактивного тестостерону, ніж ложиська хлопчиків [45]. Поточні дані висвітлюють статеву розбіжну відмінність плацентарної функції, яка не може бути підтверджена класичним розумінням регуляції статевих стероїдів.

Імунні шляхи чинника росту

Інсулін-подібні чинники росту (IGF)-1 та IGF-2 є поліпептидами із послідовністю, подібною до інсуліну [47], що має мітогенетичні властивості, спричиняючи зростання й проліферацію соматичних клітин [48, 49]. Дослідження трансгенних мишей із виключенням генів показало, що IGF-1 і IGF-2 потрібні для найкращого зростання плода та ложиська [50–52]. На дію IGF-1 і IGF-2 впливають протеїни, що зв'язують інсулін-подібний чинник росту (insulin like growth factor binding proteins) IGFBP 1-6 [53]. Людське ложисько виробляє IGF-1 і IGF-2, які можуть діяти на кшталт місцевих регуляторів зростання [54] при більшому прояві IGF-2 [55]. Механізми, що сприяють відмінному зростанню плодів чоловічої та жіночої статі, залишаються незрозумілими. Проте, на це можуть впливати статеві відмінності регуляції зростання вісью IGF. Дослідження 987 здорових одноплодових вагітностей знайшло, що рівень IGF-1 і IGFBP-3 у крові пуповини дівчаток був вищим, ніж у крові хлопчиків [56]. А концентрація гормону росту була вищою у хлопчиків, ніж у дівчаток [56]. І не було знайдено відмінностей вмісту IGF-2 між новонародженими чоловічої та жіночої статі [56].

Ми вивчили розміри плодів та вісь IGF у проспективній когорті жінок із астмою та без астми (n=145), серед яких були жінки, що палять і не палять [38]. Центиль ваги дівчаток при народженні від матерів з ядухою окремо або у поєднанні з курінням був стало меншим. Натомість у хлопчиків, народжених від матерів з ядухою окремо або у поєднанні з палінням, істотного зменшення центилу ваги при народженні не спостерігалось. Головною складовою вісі IGF у жінок з ядухою та палінням був IGF-1 плазми пуповинної крові. IGF-1 був підвищеним за наявності легкої ядухи і плодів чоловічої статі, але зменшеним за наявності плодів жіночої статі та поєднання материнської астми з палінням. IGFBP-3 також був зменшеним при вагітностях дівчатками, ускладнених ядухою й курінням. Найкращим загальним провісником ваги дівчаток при народженні, із врахуванням тяжкості астми, лікування інгаляційними глюкокортикоїдами та паління, виявився IGF-1. Для хлопчиків найкращим провісником ваги при народженні виявився IGFBP-3. Одержані дані вказують на наявність відмінних загальних відповідей плодів чоловічої та жіночої статі на ускладнення перебігу вагітностей такими станами, як астма й куріння. Зокрема, значення вісі IGF мінялося на статеву розбіжний кшталт [38], що може виявитися важливим механізмом впливу на зростання плодів.

Побудова та функція плаценти

Наразі маємо брак оприлюднених доказів того, що ложиська можуть структурно чи функціонально відрізнитися залежно від статі плода, але видаються різними експресії генів, стероїдів та білків, і ці відмінності мають відбиватися на побудові та функції плацент на засадах послідовності і взаємної залежності змін.

Деякі докази можливих статеву залежних відмінностей побудови ложиська надають морфометричні дослідження плацент астматичних матерів, що здійснювалися у співробітництві з д-ром Terry Mayhew [57]. Більшість морфометричних параметрів плацент після вагітностей, ускладнених ядухою, особливо в разі ліку-

вання інгаляційними глюкокортикоїдами, були зменшеними. До провідних уражень плацентарної морфометрії відносять стан фетоплацентарних судин всередині периферійних торочок. Загальна довжина й об'єм периферійних торочок у групі середньої й тяжкої астми та при використанні високих доз стероїдів були змінені порівняно до контрольної неастматичної (non-asthmatic) групи. Також спостерігалися подібні зміни плодових капілярів всередині цих торочок. Переважно, зміни були пов'язані з чоловічою статтю плодів [57]. Оскільки хлопчики продовжували нормально розвиватися при вагітностях, ускладнених хронічною материнською ядухою, і дані росту та виживання суттєво мінялися лише після гострих нападів астми, можливо, морфометричні зміни плацентарної побудови не впливають на розміри плода без додаткових стресових впливів. Проте, ці знахідки потребують суттєвіших досліджень для вивчення зв'язку подібних змін з іншими ускладненнями вагітності. Також мають бути досліджені статево залежні функціональні відмінності плацент внаслідок відповідних змін побудови. Оскільки експресія ложиськових генів та білків змінюється статево залежно і є залученою до регуляції структури та функції, у майбутньому це має бути ретельно досліджено.

Висновки

Представлені у цьому огляді дані надають докази статевих особливостей функціональності плаценти. Виходячи із загальної перспективи, можна зробити висновки, що імунні шляхи генів, білків та стероїдів плодово-ложиськової системи мають статево залежні відмінності, і оприлюднені нашою групою та іншими дослідниками дані підтримують це твердження. Питомо, що показано залежність плацент дівчаток від змін рівня глюкокортикоїдів як при доношених, так і при недоношених вагітностях. Зростання кортизолу поєднувалося зі змінами у дівчаток метаболізму кортизолу, експресії цитокінів мРНК, вісі IGF, функції наднирників та розмірів тіла. Плаценти хлопчиків вказали глюкокортикоїдну стійкість, оскільки такі звичайні відповіді на кортизол, як експресія цитокінів, вісь IGF, функція наднирників та розміри тіла, залишалися у присутності підвищеного рівню кортизолу незмінними.

Виходячи з цього, ми пропонуємо встановити різні стратегії щодо ведення вагітностей із плодами різної статі за наявності однакових материнських ускладнень. Чоловічий тип відповіді на материнські ускладнення є мінімальним, із незначними генними, білковими чи функціональними плацентарними змінами, що зрештою забезпечує тривале зростання у погіршеному материнському середовищі. Такий тип відповіді пов'язаний з більшим ризиком для хлопчиків як затримки внутрішньоутробного росту, так і передчасних пологів або внутрішньоутробної загибелі у разі якихось додаткових стресових впливів протягом вагітності. Жіночий тип відповіді на материнські ускладнення з множинними генними й білковими плацентарними змінами, призводять до меншої затримки внутрішньоутробного росту (>10-го центиля). Такі пристосування функції й побудови плацент дівчаток забезпечують виживання за наявності додаткових стресових впливів, які можуть надалі погіршувати постачання кисню або живильних речовин.

Беручи до уваги розглянуті відмінності, важливо пам'ятати, що розділення одержаних для обстеження послідів згідно їх статевої належності досі не є усталеною науковою практикою, і статеві розбіжності ложиськової тканини має серйозно враховуватися при плануванні всіх наукових досліджень.

Вдячність

Робота, проведена у моїй лабораторії, підтримувалася великою кількістю захоплених дослідженням студентів післядипломної освіти, співробітників по закінченні докторантури та клінічних партнерів, включно з: д-рами Annette Osei-Kumah, Vanessa Murphy, Nicolette Hodyl, Michael Stark, Ian Wright, паннами Patricia Engel та Philippa Talbot, д-рами Renee Johnson, асоційованим проф. Tamas Zakar, професорами Peter Gibson, Roger Smith, Warwick Giles, паннами Naomi Scott, Erin Green, Hayley Wyper, Natascha Rennie, Renee Crompton та Lynda Deirckx. Красно дякую всім за ваш ентузіазм, підтримку та подальшу спільну роботу у цьому напрямку. Це дослідження фінансово забезпечено в основному Радою Національного Здоров'я та Медичних Досліджень, Відділом Здоров'я та Старіння, Національним Науковим Товариством Астми та Медичним Дослідницьким Інститутом Hunter'a.

ПОСИЛАННЯ

1. L.J. Vatten, and R. Skjaerven, Offspring sex and pregnancy outcome by length of gestation. *Early Hum Dev* 76 (2004) 47-54.
2. G.C. Di Renzo, A. Rosati, R.D. Sarti, L. Cruciani, and A.M. Cutuli, Does fetal sex affect pregnancy outcome? *Gend Med* 4 (2007) 19-30.
3. P.J. Engel, R. Smith, M.W. Brinsmead, S.J. Bowe, and V.L. Clifton, Male sex and pre-existing diabetes are independent risk factors for stillbirth. *Aust New Zealand J Obstet Gynaecol* 48 (2008) 375-383.
4. J. Clarke, Observations on some causes of excess mortality of males above that of females. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* (1786) 349-364
5. A.N. Papageorgiou, E. Colle, E. Farris-Kostopoulos, and M.M. Gelfand, Incidence of respiratory distress syndrome following antenatal betamethasone: role of sex, type of delivery, and prolonged rupture of membranes. *Pediatrics* 67 (1981) 614-7.
6. D.K. Stevenson, J. Verter, A.A. Fanaroff, W. Oh, R.A. Ehrenkranz, S. Shankaran, E.F. Donovan, L.L. Wright, J.A. Lemons, J.E. Tyson, S.B. Korones, C.R. Bauer, B.J. Stoll, and L.A. Papile, Sex differences in outcomes of very low birthweight infants: the newborn male disadvantage. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 83 (2000) F182-5.
7. V.L. Clifton, J. Vanderlelie, and A.V. Perkins, Increased anti-oxidant enzyme activity and biological oxidation in placentae of pregnancies complicated by maternal asthma. *Placenta* 26 (2005) 773-9.
8. V.E. Murphy, P.G. Gibson, W.B. Giles, T. Zakar, R. Smith, A.M. Bisits, C.G. Kessell, and V.L. Clifton, Maternal asthma is associated with reduced female fetal growth. *Am J Respir Crit Care Med* 168 (2003) 1317-23.
9. V.E. Murphy, P. Gibson, P.I. Talbot, and V.L. Clifton, Severe Asthma Exacerbations During Pregnancy. *Obstet Gynecol* 106 (2005) 1046-1054.
10. M.J. Stark, L. Dierckx, V.L. Clifton, and I.M. Wright, Alterations in the maternal peripheral microvascular response in pregnancies complicated by preeclampsia and the impact of fetal sex. *J Soc Gynecol Investig* 13 (2006) 573-8.
11. M.J. Stark, V.L. Clifton, and I.M. Wright, Neonates born to mothers with preeclampsia exhibit sex-specific alterations in microvascular function. *Pediatr Res* 65 (2009) 292-5.
12. M.J. Stark, V.L. Clifton, and I.M. Wright, Microvascular flow, clinical illness severity and cardiovascular function in the preterm infant. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 93 (2008) F271-4.
13. M.J. Stark, V.L. Clifton, and I.M. Wright, Sex-specific differences in peripheral microvascular blood flow in preterm infants. *Pediatr Res* 63 (2008) 415-9.
14. J.M. Clark, E. Hulme, V. Devendrakumar, M.A. Turner, P.N. Baker, C.P. Sibley, and S.W. D'Souza, Effect of maternal asthma on birthweight and neonatal outcome in a British inner-city population. *Paediatr Perinat Epidemiol* 21 (2007) 154-62.
15. Stark MJ, Wright IM, and C. VL., Sex-specific alterations in placental 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2 activity and early postnatal clinical course following antenatal betamethasone. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 297 (2009) R510-4.
16. W. Ricart, J. Lopez, J. Mozas, A. Pericot, M.A. Sancho, N. Gonzalez, M. Balsells, R. Luna, A. Cortazar, P. Navarro, O. Ramirez, B. Flandez, L.F. Pallardo, A. Hernandez, J. Ampudia, J.M. Fernandez-Real, I. Hernandez-Aguado, and R. Corcoy, Maternal glucose tolerance status influences the risk of macrosomia in male but not in female fetuses. *J Epidemiol Community Health* 63 (2009) 64-8.
17. M. Sakamoto, A. Nakano, and H. Akagi, Declining Minamata male birth

- ratio associated with increased male fetal death due to heavy methylmercury pollution. *Environ Res* 87 (2001) 92-8.
18. R. Sood, J.L. Zehnder, M.L. Druzin, and P.O. Brown, Gene expression patterns in human placenta. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103 (2006) 5478-83.
19. B.L. Pineles, R. Romero, D. Montenegro, A.L. Tarca, Y.M. Han, Y.M. Kim, S. Draghici, J. Espinoza, J.P. Kusanovic, P. Mittal, S.S. Hassan, and C.J. Kim, Distinct subsets of microRNAs are expressed differentially in the human placentas of patients with preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 196 (2007) 261 e1-6.
20. D. Montenegro, R. Romero, B.L. Pineles, A.L. Tarca, Y.M. Kim, S. Draghici, J.P. Kusanovic, J.S. Kim, O. Erez, S. Mazaki-Tovi, S. Hassan, J. Espinoza, and C.J. Kim, Differential expression of microRNAs with progression of gestation and inflammation in the human chorioamniotic membranes. *Am J Obstet Gynecol* 197 (2007) 289 e1-6.
21. V.E. Murphy, R.F. Johnson, Y.C. Wang, K. Akinsanya, P.G. Gibson, R. Smith, and V.L. Clifton, The effect of maternal asthma on placental and cord blood protein profiles. *J Soc Gynecol Investig* 12 (2005) 349-55.
22. V.E. Murphy, R.F. Johnson, Y.C. Wang, K. Akinsanya, P.G. Gibson, R. Smith, and V.L. Clifton, Proteomic study of plasma proteins in pregnant women with asthma. *Respirology* 11 (2006) 41-8.
23. A. Osei-Kumah, N. Hodyl, and V.L. Clifton, Proteomics in asthma. *Expert Review of Clinical Immunology* 4 (2008) 713-721.
24. E.N. Fish, The X-files in immunity: sex-based differences predispose immune responses. *Nat Rev Immunol* 8 (2008) 737-44.
25. N.M. Scott, N.A. Hodyl, V.E. Murphy, A. Osei-Kumah, H. Wyper, D.M. Hodgson, R. Smith, and V.L. Clifton, Placental cytokine expression covaries with maternal asthma severity and fetal sex. *J Immunol* 182 (2009) 1411-20.
26. A. Ghidini, and C.M. Salafia, Histologic placental lesions in women with recurrent preterm delivery. *Acta Obstet Gynecol Scand* 84 (2005) 547-50.
27. R.L. Goldenberg, W.W. Andrews, O.M. Faye-Petersen, A.R. Goepfert, S.P. Cliver, and J.C. Hauth, The Alabama Preterm Birth Study: intrauterine infection and placental histologic findings in preterm births of males and females less than 32 weeks. *Am J Obstet Gynecol* 195 (2006) 1533-7.
28. M. Yeganegi, C.S. Watson, A. Martins, S.O. Kim, G. Reid, J.R. Challis, and A.D. Bocking, Effect of *Lactobacillus rhamnosus* GR-1 supernatant and fetal sex on lipopolysaccharide-induced cytokine and prostaglandin-regulating enzymes in human placental trophoblast cells: implications for treatment of bacterial vaginosis and prevention of preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 200 (2009) 532 e1-8.
29. V.L. Clifton, A. Bisits, and P.K. Zarzycki, Characterization of human fetal cord blood steroid profiles in relation to fetal sex and mode of delivery using temperature-dependent inclusion chromatography and principal component analysis (PCA). *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 855 (2007) 249-54.
30. A.L. Fowden, J. Szemere, P. Hughes, R.S. Gilmour, and A.J. Forhead, The effects of cortisol on the growth rate of the sheep fetus during late gestation. *J Endocrinol* 151 (1996) 97-105.
31. N.P. French, R. Hagan, S.F. Evans, M. Godfrey, and J.P. Newnham, Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol* 180 (1999) 114-21.
32. V.L. Clifton, and V.E. Murphy, Maternal asthma as a model for examining fetal sex-specific effects on maternal physiology and placental mechanisms that regulate human fetal growth. *Placenta* 25 Suppl A (2004) S45-52.
33. S. Banjanin, A. Kapoor, and S.G. Matthews, Prenatal glucocorticoid exposure alters hypothalamic-pituitary-adrenal function and blood pressure in mature male guinea pigs. *J Physiol* 558 (2004) 305-18.
34. J. Kovar, B.J. Waddell, P.D. Sly, and K.E. Willet, Sex differences in response to steroids in preterm sheep lungs are not explained by glucocorticoid receptor number or binding affinity. *Pediatr Pulmonol* 32 (2001) 8-13.
35. D. Owen, and S.G. Matthews, Glucocorticoids and sex-dependent development of brain glucocorticoid and mineralocorticoid receptors. *Endocrinology* 144 (2003) 2775-84.
36. R.F. Johnson, N. Rennie, V. Murphy, T. Zakar, V. Clifton, and R. Smith, Expression of glucocorticoid receptor messenger ribonucleic acid transcripts in the human placenta at term. *J Clin Endocrinol Metab* 93 (2008) 4887-93.
37. M.B. Breslin, and W.V. Vedeckis, The human glucocorticoid receptor promoter upstream sequences contain binding sites for the ubiquitous transcription factor, Yin Yang 1. *J Steroid Biochem Mol Biol* 67 (1998) 369-81.
38. V.L. Clifton, N.A. Hodyl, V.E. Murphy, W.B. Giles, R.C. Baxter, and R. Smith, Effect of maternal asthma, inhaled glucocorticoids and cigarette use during pregnancy on the newborn insulin-like growth factor axis. *Growth Horm IGF Res* (2009).
39. M.K. Angele, M.G. Schwacha, A. Ayala, and I.H. Chaudry, Effect of gender and sex hormones on immune responses following shock. *Shock* 14 (2000) 81-90.
40. R. Rosmond, and P. Bjorntorp, The interactions between hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity, testosterone, insulin-like growth factor I and abdominal obesity with metabolism and blood pressure in men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 22 (1998) 1184-96.
41. M.K. Angele, S. Nitsch, M.W. Knoferl, A. Ayala, P. Angele, F.W. Schildberg, K.W. Jauch, and I.H. Chaudry, Sex-specific p38 MAP kinase activation following trauma-hemorrhage: involvement of testosterone and estradiol. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 285 (2003) E189-96.
42. P.J. Barnes, Corticosteroid resistance in airway disease. *Proc Am Thorac Soc* 1 (2004) 264-8.
43. K. Horie, K. Takakura, H. Fujiwara, H. Suganami, S. Liao, and T. Mori, Immunohistochemical localization of androgen receptor in the human ovary throughout the menstrual cycle in relation to oestrogen and progesterone receptor expression. *Hum Reprod* 7 (1992) 184-90.
44. T.Y. Hsu, K.C. Lan, C.C. Tsai, C.Y. Ou, B.H. Cheng, M.Y. Tsai, H.Y. Kang, Y.H. Tung, Y.H. Wong, and K.E. Huang, Expression of androgen receptor in human placentas from normal and preeclamptic pregnancies. *Taiwan J Obstet Gynecol* 48 (2009) 262-7.
45. T.T. Vu, J.J. Hirst, M. Stark, I.M. Wright, H.K. Palliser, N. Hodyl, and V.L. Clifton, Changes in human placental 5alpha-reductase isoenzyme expression with advancing gestation: effects of fetal sex and glucocorticoid exposure. *Reprod Fertil Dev* 21 (2009) 599-607.
46. M.J. Stark, N. Hodyl, N.M. Scott, E. Green, A. Osei-Kumah, and V.L. Clifton, Effect of testosterone on placental cytokine production and p38 MAP Kinase. in: *Placenta*, (Ed.), International Federation of Placental Associations, Elsevier, Adelaide, Sa, Australia, 2009, pp. A103.
47. E. Rinderknecht, and R.E. Humbel, The amino acid sequence of human insulin-like growth factor I and its structural homology with proinsulin. *J Biol Chem* 253 (1978) 2769-76.
48. J. Zapf, E. Rinderknecht, R.E. Humbel, and E.R. Froesch, Nonsuppressible insulin-like activity (NSILA) from human serum: recent accomplishments and their physiologic implications. *Metabolism* 27 (1978) 1803-28.
49. I.K. Ashton, and E.M. Spencer, Effect of partially purified human somatomedin on human fetal and post-natal cartilage in vitro. *Early Hum Dev* 8 (1983) 135-40.
50. T.M. DeChiara, A. Efstratiadis, and E.J. Robertson, A growth-deficiency phenotype in heterozygous mice carrying an insulin-like growth factor II gene disrupted by targeting. *Nature* 345 (1990) 78-80.
51. J. Baker, J.P. Liu, E.J. Robertson, and A. Efstratiadis, Role of insulin-like growth factors in embryonic and post-natal growth. *Cell* 75 (1993) 73-82.
52. J.P. Liu, J. Baker, A.S. Perkins, E.J. Robertson, and A. Efstratiadis, Mice carrying null mutations of the genes encoding insulin-like growth factor I (Igf-1) and type I IGF receptor (Igf1r). *Cell* 75 (1993) 59-72.
53. P.D. Lee, C.A. Conover, and D.R. Powell, Regulation and function of insulin-like growth factor-binding protein-1. *Proc Soc Exp Biol Med* 204 (1993) 4-29.
54. M. Fant, H. Munro, and A.C. Moses, An autocrine/paracrine role for insulin-like growth factors in the regulation of human placental growth. *J Clin Endocrinol Metab* 63 (1986) 499-505.
55. V.K. Han, N. Bassett, J. Walton, and J.R. Challis, The expression of insulin-like growth factor (IGF) and IGF-binding protein (IGFBP) genes in the human placenta and membranes: evidence for IGF-IGFBP interactions at the fetomaternal interface. *J Clin Endocrinol Metab* 81 (1996) 2680-93.
56. M.P. Geary, P.J. Pringle, C.H. Rodeck, J.C. Kingdom, and P.C. Hindmarsh, Sexual dimorphism in the growth hormone and insulin-like growth factor axis at birth. *J Clin Endocrinol Metab* 88 (2003) 3708-14.
57. T.M. Mayhew, H. Jenkins, B. Todd, and V.L. Clifton, Maternal asthma and placental morphometry: effects of severity, treatment and fetal sex. *Placenta* 29 (2008) 366-73.

Влияние оральных контрацептивов на систему гемостаза и метаболизм липидов

В.И. Линников, Н.И. Бондаренко

Одесский национальный медицинский университет

Работа посвящена изучению влияния нового орального контрацептива Клайра, содержащего эстрадиола валерат и дианогест, на систему гемостаза и метаболизм липидов. Установлено, что прием препарата Клайра не влияет тромбофилично на прокоагулянты и тромбоцитарное звено системы гемостаза, улучшает атерогенный коэффициент и тем самым снижает риск тромбозомболических и ишемических осложнений в сравнении с ОК, содержащими этинилэстрадиол.

Ключевые слова: оральные контрацептивы, Клайра, тромбофилия, метаболизм липидов.

При приеме ОК показатели гемостаза изменяются (обычно в пределах нормы), при этом отмечаются как неблагоприятные эффекты, проявляющиеся снижением концентрации антикоагулянтных и повышением концентрации прокоагулянтных белков, так и благоприятные эффекты – повышение активности системы фибринолиза.

В то же время при отсутствии или снижении протективного действия эстрогенов происходят значительные атерогенные сдвиги в липидном спектре: существенно увеличивается уровень липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), снижается уровень липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Наиболее информативным показателем риска атеросклероза является коэффициент атерогенности, который можно выразить в виде соотношения ЛПНП/ЛПВП. У лиц старше 30 лет он составляет 3–3,5, тогда как при ИБС достигает 4–7. Снижение уровня ЛПВП – доказанный фактор риска сердечно-сосудистых заболеваний. Основная функция ЛПВП состоит в обеспечении транспорта холестерина из стенки сосудов в печень. Эстрадиол активирует синтез рецепторов ЛПНП, что способствует их захвату печенью и снижению их концентрации в плазме крови [4]. Под влиянием ОК повышается продуцирование глобулинов печенью, увеличивается содержание фибриногена, витамин К-зависимых факторов свертывания крови – протромбина, факторов VII, IX, X, XI, XII, XIII. Изолированное увеличение уровня факторов свертывания означает, что имеется потенциальная гиперкоагуляция без признаков активации внутрисосудистого свертывания крови и тромбоза.

Повышение активации коагуляции при приеме ОК отражают такие маркеры тромбофилии, как увеличение концентрации фибринопептида А – «осколка» реакции превращения фибриногена в фибрин, F1+2 и ТАТ. При этом при приеме ОК возрастает уровень неактивного ТАТ, который является гораздо раньше, чем развивается внутрисосудистое фибринообразование.

Об активации процессов фибринолиза свидетельствует уменьшение уровня PAI-1, повышение содержания t-РА и плазминогена. Однако этот эффект не в состоянии компенсировать их прокоагулянтный эффект, в частности увеличение APC-R и повышение генерации тромбина. Среди изменений в системе фибринолиза следует выделить повышение концентрации комплексов ТАТ и ПДФ, таких как D-димер. Отмечено, что индивидуальное соотношение между ТАТ и ПДФ не изменяется при приеме ОК. По-видимому, возникают определенные механизмы балансировки, которые, однако, довольно нестабильны [1].

За большинство побочных эффектов ОК на систему гемостаза в основном ответственны их эстрогенные компоненты. Прогестагены I поколения, к которым относится норэтистерон, «повышают» дозу эстрогенов, так как некоторые продукты их метаболизма обладают эстрогенной активностью. Другие прогестины практически не обладают какими-либо эффектами сами по себе, а лишь модулируют эффекты в комбинации с эстрогенами, проявляя антиэстрогенную или андрогенную активность. Выраженность изменений показателей гемостаза при приеме ОК зависит от дозы эстрогенного компонента. При этом более выраженное изменение как в прокоагулянтном, так и в антикоагулянтном звене гемостаза наблюдаются при применении более высоких доз эстрогенов (КЭЭ 0,625 мг по сравнению с 1,25 мг) [3]. Низкодозированные препараты (30 мкг ЕЕ и 150 мкг левоноргестрела) повышают уровень факторов VII и X в меньшей степени, чем препараты с более высокими дозами эстрогенов. О более выраженной активации коагуляции при применении высоких доз эстрогенов свидетельствует повышение уровня фибринопептида А до 96% в ходе приема препаратов III поколения, содержащих 30–35 мкг ЕЕ, и меньше – при приеме ОК, содержащих 20 мкг эстрадиола.

Оральные контрацептивы III поколения способствуют развитию приобретенной APC-R. Эта наиболее характерная особенность ОК III поколения связана с качественным изменением прогестагенного компонента. Только дезогестрелсодержащие ОК ингибируют фибринолиз через повышение уровня ТАFI. Таким образом, ОК III поколения наносят двойной удар по системе гемостаза: не только активируют прокоагулянтные механизмы, но и блокируют фибринолиз. Это объясняет повышение риска ВТЭ при приеме ОК III поколения по сравнению с ОК II поколения. Как правило, тромботические осложнения при приеме ОК III поколения развиваются у женщин с предшествующей тромбофилией и в особенности – с мутацией FV Leiden, когда изначально имеется состояние APC-R. Если же изначально имеется генетический дефект фибринолиза (например, полиморфизм гена PAI-1 или ТАFI), то риск тромбоза значительно возрастает. На некоторые показатели гемостаза ОК III поколения оказывают более выраженное воздействие. Так, например, в большей степени повышается концентрация витамин К-зависимых факторов VII, X и протромбина, возрастает концентрация фибриногена, плазминогена, в большей степени снижается уровень PS. В то же время снижена активность PAI-1, причем этот эффект более выражен у дезогестрелсодержащих ОК, чем у гестоденсодержащих [2].

Таким образом, эстрогены и гестагены в составе ОК обладают комплексным механизмом действия на показатели гемостаза. При этом прогестагенный компонент оказывает модулирующее влияние на эффекты эстрогенов. При сравнении влияния эстрадиола (2 мг) в комбинации с 10 мг дидрогестерона (фемостон) или с тримегестероном (новым 19-норпрегнановым производным) на показатели гемостаза у здоровых женщин в постменопаузе в обеих группах было выявлено снижение функции антикоагулянтной системы (снижение уровня PC, PS, AT III, увеличение APC-R), увеличение продукции тромбина (увеличение содержания F1+2). Однако тенденция к гиперкоагуляции в большей сте-

пени уравновешивалась при комбинации эстрадиола с тригестероном вследствие более выраженной активации фибринолиза [3].

Механизмы влияния половых гормонов на систему гемостаза до сих пор остаются во многом неизвестными.

Остается неясным, влияют ли половые гормоны непосредственно на экспрессию факторов свертывания крови. До настоящего момента только промотор фактора XII выявлен как функционально отвечающий на воздействие эстрогенов.

На сегодняшний день существует несколько концепций, объясняющих неблагоприятное влияние гормональных препаратов на развитие тромботических осложнений:

- использование с целью контрацепции ИЗГТ синтетических препаратов, значительно отличающихся по составу и свойствам от натуральных эстрогенов и, возможно, обладающих вазопротективной активностью, а также значительная зависимость от дозы и пути введения;

- изменение показателей гемостаза, активация прокоагулянтных механизмов под влиянием гормональных препаратов;

- наличие преморбидного фона – атеросклероз, курение, сахарный диабет, приобретенные и генетические аномалии системы гемостаза (АФС, генетические мутации). При этом прием гормональных препаратов может сработать в качестве триггера, активизирующего процессы воспаления и коагуляции [1].

В контексте вышесказанного вызывает определенный интерес появившийся на рынке несколько лет назад ОК – продукт компании Bayer Schering Pharma препарат Клайра (эстрадиола валерат / диеногест), который содержит натуральный 17 β -эстрадиол (Э) – эстроген, идентичный натуральному, вырабатываемому в организме женщины. Э – наиболее активный из натуральных эстрогенов, вырабатываемых яичниками [5].

Цель исследования – изучить влияние ОК на основе эстрадиола валерата и диеногеста на систему гемостаза и метаболизм липидов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование системы гемостаза производили на гемостазиологическом анализаторе Херст Беринг (Германия). Агрегацию тромбоцитов определяли при помощи агрегометра по методу R. Wогn. В качестве стимуляторов агрегации использовали раствор аденозиндифосфата (АДФ) в концентрации 1×10^{-3} М и ристомидин. Исследование тромбофилического состояния крови включало: выявление растворенных комплексов мономеров фибрина (РКМФ), а также молекулярных маркеров тромбофилии – ТАТ (фрагментов тромбин-антитромбин), F1+2 (фрагментов протромбина), D-димера (полимеризация фибрина). Липидограмму определяли с помощью тест-систем фирмы «Согтеу».

Нами проведены два клинических исследования для установления влияния препарата Клайра на гемостазиологические и метаболические параметры. В первом исследовании женщины в возрасте 18–50 лет рандомизированы в зависимости от применения препарата Клайра (n=30) или трехфазного ОК, содержащего 30 мкг ЭЭ / 50 мкг ЛНГ в 1–6-й дни, 40 мкг ЭЭ / 75 мкг ЛНГ в 7–11-й дни, 30 мкг ЭЭ / 125 мкг ЛНГ в 12–21-й дни и плацебо в 22–28-й дни (n=28), открытым методом. Препарат назначали в течение 10 циклов, чтобы проанализировать, кроме других показателей, изменения параметров липидного обмена, гемостазиологических параметров и уровня глобулин-связывающих белков. Первичными целевыми параметрами были изменение уровня холестерина ЛПВП и ЛПНП от начального до 7-го цикла. Вторичные целевые параметры включали изменение уровня липидных и гемостазиологических параметров, в том числе маркеров активации фрагмента протромбина F1+2 и D-димера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При применении препарата Клайра уровень холестерина ЛПВП от начального до 7-го цикла повысился в пределах $6,8 \pm 2,4\%$, уровень ЛПНП снизился на $6,2 \pm 14,7\%$; при применении препарата, содержащего 30/40 мкг ЭЭ и 50–75–125 мкг ЛНГ, – соответственно на $2,7 \pm 13\%$ и $3,2 \pm 16,9\%$. Во время обоих курсов приема наблюдали незначительные изменения других параметров липидного обмена. Уровень маркеров активации фрагмента протромбина F1+2 и D-димера в целом не изменился при применении препарата Клайра и составил соответственно $0,5 \pm 33\%$ и $0,9 \pm 39,7\%$; при применении ОК, содержащего 30/40 мкг ЭЭ и 50–75–125 мкг ЛНГ, – соответственно $103 \pm 29,5\%$ и $47,4 \pm 67,9\%$. Однако уровень этих маркеров при применении обоих препаратов зафиксирован в пределах нормы. Изменения других параметров гемостаза были незначительными и одинаковыми в двух группах. Во втором открытом перекрестном исследовании сравнивали эффективность препарата Клайра и монофазного ОК, содержащего 30 мкг ЭЭ и 150 мкг ЛНГ, в течение 4 циклов с участием 22 женщин в возрасте 19–48 лет. При применении препарата Клайра и ОК, содержащего 30 мкг ЭЭ и 150 мкг ЛНГ, выявлены одинаковые абсолютные изменения протромбина F1+2 от начального до 4-го цикла – соответственно $0,1 \pm 0,05$ и $0,2 \pm 0,9$ мкг/мл. Однако при назначении препарата Клайра значительно меньше изменился уровень D-димера, чем при применении ОК, содержащего 30 мкг ЭЭ и 150 мкг ЛНГ, – соответственно $0,4 \pm 0,09$ и $0,7 \pm 0,1$ мкг/мл ($p < 0,05$). Все параметры были в пределах нормы. В целом оба препарата влияли незначительно на маркеры тромбофилии. Абсолютное изменение резистентности к активированному белку С было менее выражено при применении препарата Клайра по сравнению с ОК, содержащим 30 мкг ЭЭ и 150 мкг ЛНГ ($0,05 \pm 0,3$ и $0,07 \pm 0,3$). Это способствовало тому, что чувствительность к активированному белку С превышала такую в норме после применения препарата, содержащего 30 мкг ЭЭ и 150 мкг ЛНГ. Результаты исследований свидетельствовали, что препарат Клайра практически не оказывает влияния на гемостазиологические и метаболические параметры. Несмотря на то что при применении препарата Клайра и ОК сравнения, содержащих ЭЭ/ЛНГ, изменения были небольшими и в основном не превышали норму, влияние препарата Клайра на различные гемостазиологические и метаболические параметры было менее выраженным.

ВЫВОДЫ

Оральный контрацептив препарат Клайра практически не оказывает тромбофилического влияния на прокоагулянтное и тромбоцитарное звено системы гемостаза, снижает уровень ЛПНП и повышает уровень ЛПВП, улучшая их соотношение по сравнению с другими ОК, содержащими ЭЭ, тем самым снижает риск возникновения тромбоэмболических, атеросклеротических осложнений, особенно в возрастных группах женщин с вредными привычками.

Вплив оральних контрацептивів на систему гемостазу та метаболізм ліпідів В.І. Лінніков, Н.І. Бондаренко

Робота присвячена вивченню впливу нового орального контрацептиву Клайра, який містить естрадіола валерат та діаногест, на систему гемостазу та метаболізм ліпідів. Установлено, що прийом препарату Клайра не впливає тромбофілічно на прокоагулянтну та тромбоцитарну ланки системи гемостазу, покращує атерогенний коефіцієнт і тим самим знижує ризик тромбоемболічних та ішемічних ускладнень порівняно з ОК, які містять етинілестрадіол.

Ключевые слова: оральні контрацептиви, Клайра, тромбофілія, метаболізм ліпідів.

Effect of oral contraceptives on the hemostatic system and lipid metabolism

V.I. Linnikov, N.I. Bondarenko

This work studies the influence of a new oral contraceptive Qlaira containing estradiol valerate and dianogest, on the hemostasis system and lipid metabolism. Representative of randomized studies, in 30 women taking the Qlaira, and in 28 women taking triphasic OC, containing 30 and 40 mcg ethinylestradiol, of hemostasis thrombophilic markers and lipid profile revealed that Qlaira does not affect thrombophilicity on procoagulant and thrombotic hemostasis, enhances atherogenic coefficient and thus reduces the risk of thromboembolism, ischemic complications, compared with the OC containing ethinylestradiol.

Key words: oral contraceptives, Qlaira, thrombophilic, lipid metabolism.

ЛИТЕРАТУРА

1. Макацария А.Д., Бицадзе В.О., Акиншина С.В. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике. – М.: МИА, 2007. – С. 942–944, 963–966.
2. Макацария А.Д., Саидова Р.А. Гормональная контрацепция и тромбофилические состояния. – М.: Трида-Х, 2004. – С. 201–206.
3. Cano A., van Baal W.M. The mechanisms of thrombotic risk induced by hormone replacement therapy // *Maturitas*. – 2001. – P. 17–38.
4. Luyter P., Khosla S., Owen W.G. Miller M. Prospective Randomized Study of Effects of Unopposed Estrogen Replacement therapy on markers of coagulation and inflammation in postmenopausal women // *O. Clin. endocrinol. Metab.* – 2001. – Vol. 86. – P. 3629–3634.
5. Parke S., Nahum G.G. et al. Metabolic effects of a new four – phasic pral contraceptive containing estradiol valerate and dianogest // *Obstet Gynecol.* – 2008. – P. 11–14.

Почему диеногест является уникальным прогестагеном для лечения эндометриоза?

Alfred O. Mueck

Факультет эндокринологии и менопаузы, университетская больница для женщин Tübingen и Женская консультация Baden-Württemberg, Тюбинген, Германия (alfred.mueck@med.uni-tuebingen.de)

Эндометриоз – это заболевание, часто встречающееся у женщин репродуктивного возраста. Оно характеризуется наличием эндометриальной ткани вне матки (например, на яичниках и других органах таза). В настоящее время эндометриоз не излечивается. Методы его лечения включают оперативное вмешательство и медикаментозные препараты для облегчения болезненных симптомов.

Руководства, основанные на доказательности уровня 1a, рекомендуют гормональное лечение с применением агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ), даназола, комбинированных оральных контрацептивов (КОК) или прогестагенов [1]. КОК используются не по зарегистрированным показаниям. Более специфичные методы лечения (агонисты ГнРГ), создающие гипоэстрогенную среду, и андрогены (даназол) имеют ряд недостатков из-за тяжелых побочных реакций.

Прогестагены становятся все более популярным средством при лечении эндометриоза, поскольку обладают высоким уровнем эффективности и безопасности, что обеспечивает их длительный прием. Прогестагены могут использоваться в качестве вспомогательного лечения после операции. Учитывая специфические свойства диеногеста, этот прогестаген является новым многообещающим методом лечения эндометриоза.

Диеногест, хорошо известный прогестаген

Ранее была описана разнообразная биологическая активность диеногеста, а также его применение в комбинации с эстрогенами (в рамках представления препарата Клайра – первого контрацептивного средства, содержащего прогестаген и натуральный эстрадиол вместо этинилэстрадиола) [2, 3]. Установлено, что диеногест защищает эндометрий от гиперпролиферации, вызванной эстрогеном, и обеспечивает стабильность цикла. Этот прогестаген в комбинации с этинилэстрадиолом (Жанин) или эстрадиола валератом (Клайра) широко используется для контрацепции, а также в комбинации с эстрадиола валератом (Климодиен) – для гормонзаместительной терапии (ГЗТ) [2, 4].

Проведенные более 10 лет назад исследования [5] подтвердили нейтральное влияние диеногеста на благоприятную эстрогенную активность в пределах сердечно-сосудистой системы (сосудистое и метаболическое действие), центральной нервной системы, костной ткани и влагалища, а также его переносимость печенью. Это может быть преимуществом при лечении эндометриоза, поскольку диеногест уменьшает, но не подавляет полностью выработку эндогенного эстрадиола.

Исследования с подбором дозы показали, что минимальная эффективная доза диеногеста составляет 2 мг/сутки (для контрацепции – в комбинации с 30 мкг этинилэстрадиола (Жанин) или 2–3 мг эстрадиола валерата (Клайра), а также для ГЗТ – в комбинации с 1–2 мг эстрадиола валератом (Климодиен 1 мг, Климодиен 2 мг)). В нашем исследовании с подбором дозы доказано, что доза диеногеста 2 мг/сутки является оптимальной для лечения эндометриоза [6].

Низкая доза для всех показаний

В программе клинических исследований диеногеста для лечения эндометриоза использовалась доза 2 мг/сутки – препарат Визан [7], исходя из результатов предшествующего исследования с подбором дозы [6]. Препарат предназначен для облегчения типичных симптомов эндометриоза (дисменорея, хроническая тазовая боль и диспареуния), а также для возможного позитивного влияния на эндометриодные поражения. Учитывая низкую дозу диеногеста, Визан можно использовать в течение длительного периода.

В настоящее время медроксипрогестерона ацетат (МРА) для ГЗТ рекомендован в дозе 2,5–10 мг, а для лечения эндометриоза – 100 мг/сутки. Норэтистерона ацетат предназначен для контрацепции и ГЗТ в дозе 0,5–1 мг/сутки, а для лечения эндометриоза – до 20 мг/сутки. Диеногест в дозе 2 мг/сутки так же эффективен, как эти высокодозированные прогестагены, хотя прямые сравнительные исследования еще не проводились.

Общий хороший уровень переносимости способствует широкому использованию диеногеста для гормональной контрацепции и ГЗТ: пострегистрационные исследования по применению диеногеста у более чем 10 млн женщин-лет доказали его эффективность, переносимость и безопасность. Поскольку препарат рекомендован для лечения эндометриоза в той же дозе, что и для контрацепции, можно исключить любые дозозависимые фармакологические свойства или побочные реакции. Его биологическая активность, доказанная в экспериментах *in vitro* и *in vivo*, а также его переносимость и безопасность, выявленная в клинических исследованиях приема для контрацепции и ГЗТ, может применяться для нового показания – лечения эндометриоза.

Фармакологические свойства, обусловленные уникальной структурой

Диеногест сочетает фармакодинамические преимущества 19-норпрогестинов и производных прогестерона. Уникальная химическая структура диеногеста определяет его

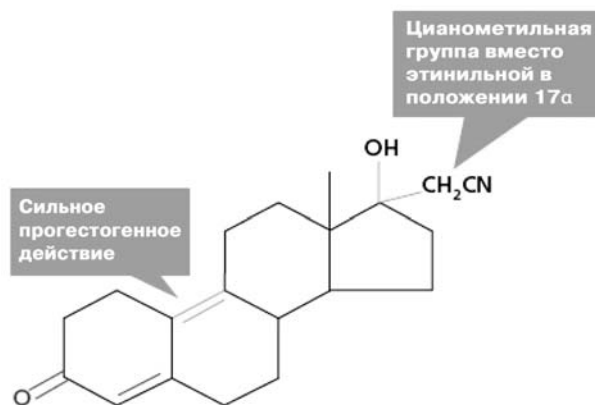


Рис. 1. Химическая структура диеногеста [3]

Обзор фармакологических свойств диеногеста

Сходство с производными 19-нортестостерона	Сходство с производными прогестерона	Специфические свойства диеногеста
Короткий период полувыведения (около 10 ч), отсутствие накопления	Антиандрогенное действие	Отсутствие взаимодействия с транспортными белками печени (глобулин, связывающий половые гормоны, кортикостероид-связывающий глобулин)
Сильное прогестагенное влияние на эндометрий	Относительно низкий уровень ингибирования секреции гонадотропина	Высокая концентрация свободного препарата (10%) по сравнению с другими прогестагенами
Высокий уровень пероральной биодоступности (>90%)	Нейтральное влияние на сердечно-сосудистую и обменную системы	Прямое ингибирование выработки овариального эстрадиола

как производное нортестостерона, но вместо этинильной группы в положении C17 α находится цианометильная группа (CNCH₃). Он также сочетает структурные элементы норэтистерона и производных прогестерона (рис. 1).

Учитывая химическую структуру, диеногест можно назвать «гибридом прогестагена», который обладает фармакодинамическими свойствами, присущими двум основным классам прогестагенов, а также имеет собственные очень специфические свойства [3, 5]. Важным преимуществом диеногеста является отличный уровень переносимости в отношении липидов и углеводов, а также нейтральное влияние на гемодинамику (артериальная система) и гемостаз (венозная система). Предполагается, что длительный прием диеногеста для лечения эндометриоза будет сопровождаться отличным уровнем общей переносимости в отношении обмена веществ и сердечно-сосудистой системы. Кроме того, незначительное влияние на печень, обусловленное особой химической структурой (отсутствие этинильной группы в стероидном кольце), означает отсутствие значимых взаимодействий между связывающими глобулинами печени (между половым гормоном и глобулинами, связывающими кортикостероиды), также диеногест обладает пониженным риском взаимодействия лекарств [3].

Практические свойства диеногеста, унаследованные из структурных элементов 19-норпрогестагена, включают высокий уровень биодоступности после перорального приема, короткий период полувыведения (отсутствие риска накопления после приема многократных доз) и сильное прогестагенное влияние на эндометрий, что особенно важно при лечении эндометриоза. В табл. 1 представлены фармакологические свойства диеногеста.

В табл. 2 описано взаимодействие рецепторов разных прогестагенов [8, 9]. Диеногест не обладает эстрогенными или андрогенными свойствами. Он имеет антиандрогенный механизм действия, но не оказывает глюкокортикоидного

влияния, которое может привести к повышенному риску венозной или артериальной тромбоземболии [10]. Значительное влияние диеногеста на эндометрий описано в исследованиях на животных, *in vitro* и *in vivo*, а также в нескольких исследованиях безопасности для эндометрия [2, 4, 5].

«Исследования *in vitro* продемонстрировали, что диеногест подавляет пролиферацию эпителиальных клеток эндометрия и рост стромальных клеток эндометрия человека».

Антипролиферативное и противовоспалительное действие *in vitro*

Влияние любого препарата на клетки эндометрия имеет большое значение, поскольку эти клетки могут переноситься во время менструации и вызывать появление эндометриозных поражений. Исследования *in vitro* выявили, что диеногест подавляет пролиферацию эпителиальных клеток эндометрия человека. Одним из механизмов этого действия является подавление экспрессии гена циклина D1 [11]. Кроме того, эксперименты *in vitro* доказали, что диеногест может ингибировать рост стромальных клеток эндометрия, который был частично изменен агонистом прогестерона RU-486, предполагая наличие механизма, опосредованного рецептором прогестерона.

При наличии эстрадиола в комбинации с диеногестом стромальные клетки эндометрия претерпевают значительную морфологическую дифференцировку и вырабатывают пролактин, типичный маркер децидуализации, который является предпосылкой регулярных менструальноподобных кровотечений отмены или атрофии эндометрия во время длительного приема [12]. Кроме того, диеногест может снизить сократительную способность этих клеток посредством децидуализации. Предполагается, что эутопические и эктопические стромальные клетки эндометрия имеют повышен-

Таблица 2

Сравнение влияний рецептора прогестагена. Адаптировано из [8, 9]

Прогестаген	Рецептор					
	Антиэстроген	Эстроген	Андроген	Антиандроген	Глюкокортикоид	Антиминералокортикоид
Прогестерон	+	-	-	(+)	(+)	+
Хлормадинона ацетат	+	-	-	+	+	-
Ципротерона ацетат	+	-	-	++	+	-
Медроксипрогестерона ацетат	+	-	(+)	-	+	-
Мегестрола ацетат	+	-	(+)	(+)	-	-
Медрогестон	+	-	-	(+)	?	-
Дидрогестерон	+	-	-	-	?	-
Норэтистерон	+	(+)	+	-	-	-
Дезогестрел	+	-	+	-	+	-
Левоноргестрел	+	-	+	-	-	-
Диеногест	+	-	-	-	-	-
Дроспиренон	+	-	-	+	-	++

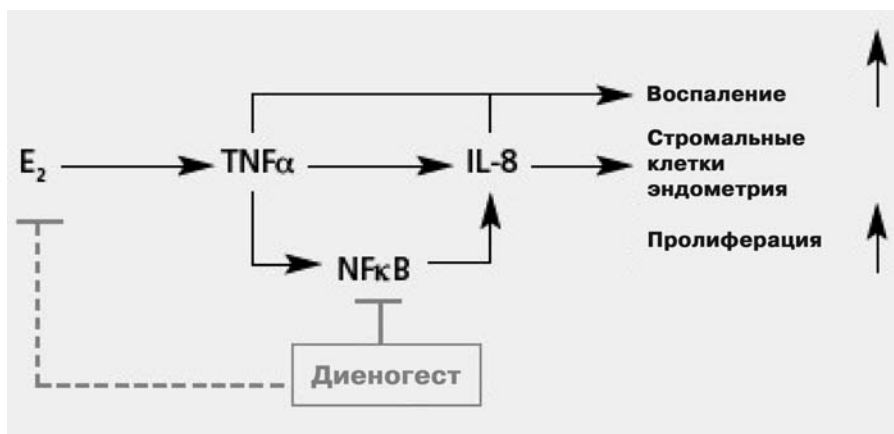


Рис. 2. Антипролиферативное и противовоспалительное действие диеногеста в стромальных клетках эндометрия. Выработка интерлейкина-8 (IL-8), вызванная фактором некроза опухолей- α (TNF α), стимулируется эстрадиолом (Э2), который опосредуется ядерным фактором $\kappa\beta$ (NF $\kappa\beta$). Она блокируется диеногестом посредством двух влияний: (1) прямое ингибирование NF $\kappa\beta$ и (2) прямое ингибирование Э2 в яичниках. Адаптировано из [14]

ную сократительную способность. Это может вызвать появление симптомов эндометриоза. Сниженная сократительная способность этих клеток может быть одним из механизмов, благодаря которым прогестагены облегчают боль.

Подобные исследования *in vitro* проведены на стромальных клетках эндометрия пациенток с эндометриозом. Установлено прямое влияние диеногеста. Недавно выявлено, что диеногест ингибирует пролиферацию стромальных клеток эндометрия, выделенных после операции из овариальных эндометриом и выращенных в питательной среде [13].

Оценка проникновения 2-бромо-2'-деоксиуридина в ДНК показала прямое, дозозависимое ингибирование пролиферации диеногестом. Проточная цитометрия выявила значительное увеличение количества клеток в фазе G0/G1 и уменьшение – в фазе G2/M.

На рис. 2 показан возможный механизм действия диеногеста в комбинации с эстрадиолом, продемонстрированный в экспериментальном исследовании [14]. В овариальных клетках эндометриоза диеногест уменьшил экспрессию интерлейкина-8, сокращая активацию ядерного фактора $\kappa\beta$, вызванную фактором некроза опухолей (TNF α). Это объясняет возможный механизм контроля развития эндометриоза и противовоспалительного действия. Поскольку эстрадиол может активировать TNF α , ингибирование функции яичников диеногестом и прямое влияние препарата на эти маркеры могут объяснить его антипролиферативное и противовоспалительное действие *in vivo*.

Антипролиферативное, противовоспалительное и антиангиогенное действие *in vivo*

Исследования *in vivo* эндометриоза у крыс продемонстрировали антипролиферативное действие диеногеста путем сравнения уменьшения эндометриозидных поражений, которые значительно уменьшились при применении диеногеста по сравнению с бусерелином [15]. В подобной модели с участием животных диеногест продемонстрировал противовоспалительное действие, не зафиксированное при введении даназола и бусерелина. Диеногест способствовал восстановлению нарушенной вследствие эндометриоза иммунной системы (повысилась активность натуральных клеток-киллеров в жидкости брюшной полости и селезенки, уменьшилось количество клеток в жидкости брюшной полости и сократилась выработка интерлейкина-1 β перитонеальными макрофагами) [15].

Непрямое противовоспалительное действие диеногеста продемонстрировано при оценке известных провоспалительных маркеров в разных клинических экспериментах *in vitro* и *in vivo*. Например, прямое сравнение разных прогестагенов не показало значимого влияния на экспрессию адгезивных молекул в клетках эндотелия сосудов, стимулированных интерлейкином-1 β [16].

МРА, норэтистерона ацетат и левоноргестрел дозозависимо увеличили количество молекул межклеточной адгезии 1-го типа и молекул адгезии сосудистого эндотелия 1-го типа, что совпадает с результатами наших экспериментальных

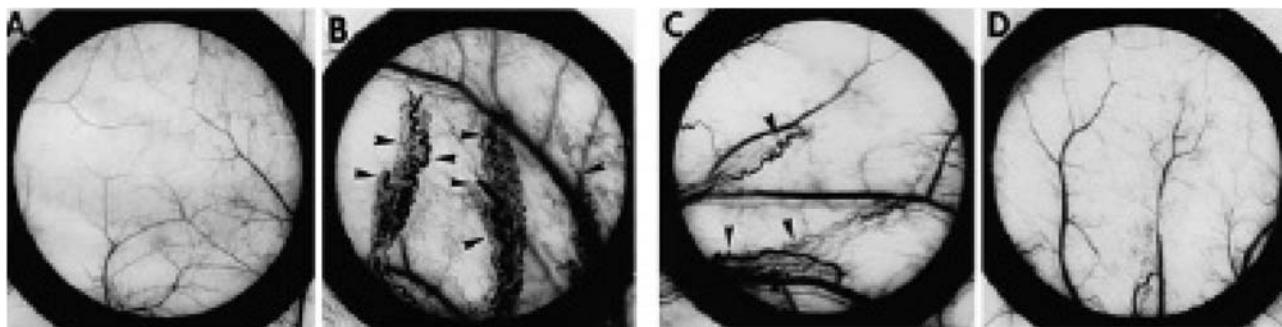


Рис. 3. Антиангиогенное действие диеногеста. (А) Модель дорсального альвеолярного мешочка мыши: контрольная (диеногест без клеток опухоли). (В) Имплантация камеры Millipor, содержащей клетки опухоли S-180: ангиогенная реакция с образованием зигзагообразных новых сосудов (см. стрелки). (С, D) Дозозависимое подавление новых сосудов опухолевых клеток диеногестом в дозе 0,1 мг/кг (С) и 1,0 мг/кг (D). [Перепечатано из: Nakamura M., Katsuki Y., Shibutani Y., Oikawa T. Dienogest, a synthetic steroid, suppresses both embryonic and tumor-cell-induced angiogenesis. Eur J Pharmacol 1999; 386: 33–44, with permission from Elsevier. Copyright © 1999 Elsevier]

исследований и соответствует механизмам воспаления во время дестабилизации атеросклеротических бляшек и нарушенной функции эндотелия [17]. В этих исследованиях предполагается, что разные прогестагены по-разному влияют на эндометриоз.

Еще один потенциальный механизм действия диеногеста – это ингибирование ангиогенеза, являющегося важным аспектом развития эндометриоза. Несколько проведенных доклинических исследований показали, что диеногест обеспечивает дозозависимое ингибирование ангиогенеза в 40 раз сильнее, чем МРА на молекулярном уровне [18]. Антиангиогенное действие изучено на нескольких моделях с анализом хориоаллантаинового мембраны куриного зародыша (мембраны 5-дневного куриного зародыша обработаны нейтральными сополимерными пеллетами, содержащими исследуемое вещество). Применение местнодействующего диеногеста способствовало дозозависимому подавлению ангиогенеза эмбриона [18].

При пероральном приеме диеногеста значительно подавлялся неоангиогенез в модели мыши *in vivo* (рис. 3) [18]. Дополнительные эксперименты *in vitro* показали, что при приеме диеногеста, в отличие от других прогестагенов, клетки капилляров эндотелия, участвующие в начальной фазе ангиогенеза, не влияют на маркеры разрушения внеклеточного матрикса, например, на активатор плазминогена или на трупободобные структуры. Это указывает на то, что механизмы действия диеногеста, важные при лечении эндометриоза, отличаются от других прогестагенов (например, МРА). Но основополагающие механизмы действия этого препарата еще следует тщательно изучить. Наши эксперименты *in vitro* и *in vivo* также продемонстрировали различия в прямом прогестагеном влиянии на сосуды [17, 19, 20], что может сыграть важную роль при ангиогенезе. Эти различия могут зависеть от клинической эстрогенной среды.

Антифолликулогенное влияние на яичники

Влияние эстрогена на патофизиологию эндометриоза обсуждается уже в течение многих лет. Эстроген может активировать развитие эндометриозных поражений, но он также имеет ряд благоприятных эффектов. Диеногест в дозе 2 мг/сутки способен поддерживать уровень эстрадиола ниже 100 пг/мл, что является рекомендованным терапевтическим окном в отношении эффективности и безопасности при медикаментозном лечении эндометриоза. Он также препятствует резкому снижению уровня эстрадиола, характерному для других прогестагенов, принимаемых в высоких дозах для эффективного лечения.

«Диеногест не оказывает сильного негативного влияния, наблюдаемого при приеме агонистов ГнРГ, которое приводит к снижению уровня эстрогена и нежелательным воздействиям на сердечно-сосудистую и обменную системы и костную ткань».

В частности, диеногест не оказывает сильного негативного влияния, наблюдаемого при приеме агонистов ГнРГ, которое приводит к снижению уровня эстрогена и нежелательным воздействиям на сердечно-сосудистую и обменную системы и костную ткань.

Недавно проведено исследование, в котором сравнивались диеногест и лейпролида ацетат для облегчения болевых симптомов эндометриоза. Показана сопоставимая эффективность этих двух препаратов, но при приеме лейпролида ацетата значительно снизился средний уровень эстрадиола (с 75 пг/мл до менее 20 пг/мл). Во время приема диеногеста уровни эстрадиола имели средние значения (60 пг/мл), что является благоприятным фактором для профилактики ос-

теопорозных переломов у женщин репродуктивного возраста [21].

Почему диеногест слабо влияет на уровень эстрадиола? Известно, что выработка овариального эстрадиола подвергается воздействию центральных и периферических прогестагенов. Некоторые факторы указывают, что диеногест относительно сильно влияет на яичники (в комбинации с умеренным центральным действием).

У женщин с регулярными менструальными циклами и эндометриозом, получавших диеногест в дозе 2 мг/сутки, уровень сывороточного прогестерона снизился при отсутствии овуляции. Также наблюдалось незначительное влияние на уровни лютеинизирующего гормона (ЛГ) или фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) [22, 23]. При оценке уровня сывороточного прогестерона, ФСГ и ЛГ во время регулярного менструального цикла продолжительностью более 21 дня, выявлено, что диеногест в дозе 2 мг/сутки вызывает ановуляцию без ингибирования ФСГ или пульсирующей секреции ЛГ [23].

Одновременная оценка овариальных фолликул с помощью ультразвука выявила фолликул размером ≤ 10 мм. Эти данные предполагают, что диеногест ингибирует фолликулогенез посредством прямого периферического влияния.

Чтобы изучить основные механизмы антифолликулогенного действия диеногеста, самки яванских макак неоднократно получили пероральную дозу диеногеста на 7-й день менструального цикла. Уровень ФСГ, эстрадиола и прогестерона в плазме измерялся до 15-го дня менструального цикла [24]. При диеногесте снизился уровень эстрадиола через 24 ч после приема, уровень ФСГ до снижения уровня эстрадиола не уменьшился. Гистологическое исследование продемонстрировало индукцию апоптоза зернистых клеток яичника в доминантном овариальном фолликуле после приема диеногеста.

Заключение

Диеногест – это производное 19-нортестерона, которое значительно влияет на эндометрий и обладает антиандрогенными свойствами. Он не оказывает андрогенного, глюкокортикоидного и минералокортикоидного воздействия. Диеногест широко известен как компонент, используемый для контрацепции и ГЗТ. Его нейтральное влияние на сердечно-сосудистую систему и обмен веществ продемонстрированы во многих исследованиях. В отличие от других прогестагенов, низкая доза диеногеста (2 мг/сутки) является оптимальной при всех показаниях, включая эндометриоз.

«В отличие от других прогестагенов, низкая доза диеногеста (2 мг/сутки) является оптимальной при всех показаниях, включая эндометриоз».

Диеногест имеет значительный прогестагеновый эффект, то есть он антагонистичен действию эстрадиола на эндометрий. При этом не препятствует благоприятному влиянию эстрадиола на костную ткань, сердечно-сосудистую и центральную нервную системы или на влагалище. Исследования *in vitro* и *in vivo* продемонстрировали прямое и значительное антипролиферативное влияние в клетках эндометрия, а также при экспериментальном эндометриозе, в комбинации с противовоспалительной и антиангиогенной активностью.

Диеногест в дозе 2 мг/сутки оказывает незначительное центральное влияние на ЛГ, а также прямое влияние на фолликулогенез. Он ингибирует овуляцию и умеренно подавляет выработку эстрадиола. В этом и заключается отличие диеногеста от других методов лечения эндометриоза (особенно от агонистов ГнРГ).

ЛИТЕРАТУРА

1. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, et al.;ESHRE Special Interest Group for Endometriosis and Endometrium Guideline Development Group. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005; 20(10): 2698–704.
2. Mueck AO. The long road to a contraceptive pill with estradiol. *Gynaecol Forum* 2009; 14(2): 3–4
3. Mueck AO, Seeger H. The pharmacology of dienogest. *Gynaecol Forum* 2009; 14(2): 9–12.
4. Rümer T. Endometrial effects of estradiol-dienogest combinations. *Gynaecol Forum* 2009; 14(2): 13–16.
5. Lippert TH, Mueck AO. The clinical importance of dienogest. In: Teichmann AT, ed. *Dienogest – pre-clinical and clinical features of a new progestogen*. Berlin: Walter de Gruyter, 1995; 261–74.
6. Kujler G, Faustmann TA, Gerlinger C, et al. A dose-ranging study to determine the efficacy of 1, 2 and 4 mg of dienogest daily for endometriosis. *Int J Gynecol Obstet* 2010; 108: 21–5.
7. Ebert AD, Wilson T. Dienogest in the treatment of endometriosis: a review of the clinical data. *Gynaecol Forum*. This issue.
8. Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens. *Climacteric* 2005; 8 (suppl 1): 32.
9. Sasagawa S, Shimizu Y, Kami H, et al. Dienogest is a selective progesterone receptor agonist in transactivation analysis with potent oral endometrial activity due to its efficient pharmacokinetic profile. *Steroids* 2008; 73: 222–31
10. Herkert O, Kuhl H, Sandow J, et al. Sex steroids used in hormonal treatment increase vascular procoagulant activity by inducing thrombin receptor (PAR-1) expression. Role of the glucocorticoid receptor. *Circulation* 2001; 104: 2826–31.
11. Shimizu Y, Takeuchi T, Mita S, et al. Dienogest, a synthetic progestin, inhibits the proliferation of immortalized human endometrial epithelial cells with suppression of cyclin D1 gene expression. *Mol Hum Reprod* 2009; 15: 693–701.
12. Okada H, Nakajima T, Yoshimura T, et al. The inhibitory effect of dienogest, a synthetic steroid, on the growth of human endometrial stromal cells in vitro. *Mol Hum Reprod* 2001; 7: 341–7.
13. Fu L, Osuga Y, Morimoto C, et al. Dienogest inhibits BrdU uptake with G0/G1 arrest in cultured endometriotic stromal cells. *Fertil Steril* 2008; 89: 1344–77.
14. Horie S, Harada T, Mitsunari M, et al. Progesterone and progestational compounds attenuate tumor necrosis factor alpha-induced interleukin-8 production via nuclear factor kappaB inactivation in endometriotic stromal cells. *Fertil Steril* 2005; 83: 1530–5.
15. Katsuki Y, Takano Y, Futamura Y, et al. Effects of dienogest, a synthetic steroid, on experimental endometriosis in rats. *Eur J Endocrinol* 1998; 138: 216–26.
16. Tatsumi H, Kitawaki J, Tanaka K, et al. Lack of stimulatory effect of dienogest on the expression of intercellular adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 by endothelial cell as compared with other progestins. *Maturitas* 2002; 42: 287–94.
17. Mueck AO, Seeger H, Wallwiener D. Medroxyprogesterone acetate vs. norethisterone: effect on estradiol induced changes of markers for endothelial function and atherosclerotic plaque characteristics in human female coronary endothelial cell cultures. *Menopause* 2002; 9: 273–81.
18. Nakamura M, Katsuki Y, Shibutani Y, Oikawa T. Dienogest, a synthetic steroid, suppresses both embryonic and tumor-cell-induced angiogenesis. *Eur J Pharmacol* 1999; 386: 33–44.
19. Mueck AO, Seeger H, Lippert TH. Effect of dienogest on the calcium-influx in human cell cultures. In: Teichmann AT, ed. *Dienogest – pre-clinical and clinical features of a new progestogen*. Berlin: Walter de Gruyter, 1995; 135–9.
20. Mueck AO, Seeger H, Ldtke R, et al. Effect on biochemical vasoactive markers during postmenopausal hormone replacement therapy: estradiol versus estradiol/dienogest. *Maturitas* 2001; 38: 305–13.
21. Strowitzki T, Marr J, Gerlinger C, et al. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial. *Hum Reprod* 2010; 25: 633–41.
22. Moore C, Carol W, Grdser T, et al. Influence of dienogest on ovulation in young fertile women. *Clin Drug Invest* 1999; 18: 271–8.
23. Schleussner E, Miichels E, Bethge W, Klinger G. Die Wirkung von Dienogest auf die hypothalamisch-hypophysäre Achse: Ergebnisse einer Pilotstudie. In: Teichmann AT, ed. *Dienogest – Prädiklinik und Klinik eines neuen Gestagens*. Berlin: Walter de Gruyter, 1995; 171–9.
24. Sasagawa S, Shimizu Y, Nagaoka T, et al. Dienogest, a selective progestin, reduces plasma estradiol level through induction of apoptosis of granulosa cells in the ovarian dominant follicle without follicle-stimulating hormone suppression in monkeys. *Endocrinol Invest* 2008; 31: 636–41.

Фентиконазола нитрат для лечения вульвовагинита: эффективность, безопасность и переносимость однограммовых овулей, применяемых на протяжении короткого двухдневного режима

J. Fernández-Alba, A. Valle-Gay, M. Dibildox, J.A. Vargas, J. González, M. García, L.H. López и Мексиканская исследовательская группа FENTIMEX

Нами оценен фентиконазола нитрат в проспективном открытом многоцентровом предварительном исследовании. В нем приняла участие 101 сексуально активная женщина (согласно протоколу – от 16 до 61 года) с наличием вульвовагинита, включающего одну или смешанные инфекции (*Candida albicans*, *Trichomonas vaginalis* и/или *Gardnerella vaginalis*). Фентиконазола нитрат (1 г) в виде вагинальных суппозитория вводи́ли по одному разу в первый и третий дни. Эффективность (непрерывная фазоконтрастная микроскопия вагинальных мазков и/или микробиологической культуры) на 8-й день составляла 90% (*Candida albicans* – 26/29; $p < 0,001$), 70% (*Trichomonas vaginalis* – 7/10, $p = 0,161$), 67% (*Gardnerella vaginalis*, 22/33; $p < 0,009$) и 45% (смешанные инфекции, 13/29; $p = 0,001$). Через 28 дней рецидивы составляли: 0% – для кандидоза и трихомониаза, 27% (6/22) – для вагинальной гарднереллы и 23% (3/13) – для смешанных инфекций. В целом уничтожение патогенных микроорганизмов было достигнуто у 67% участницы исследования, частота рецидивов – всего 16%. Сумма баллов оценки симптомов уменьшилась с 7 (исходные данные) до 1,7 (8-й день) и 0,71 (28-й день) – $p < 0,001$. Лечение хорошо переносилось и было безопасным.

Результаты нашего предварительного исследования показывают, что интравагинальное применение фентиконазола нитрата (1 г) на протяжении двух дней является подходящим первичным лечением вульвовагинита. При этом достигнута удовлетворительная эффективность в отношении наиболее распространенных патогенов и низкая частота ранних рецидивов с сохранением антибиотиков для пациенток с неблагоприятным исходом лечения или рецидивом инфекции. Наши результаты должны способствовать дальнейшим исследованиям в более крупных и хорошо контролируемых клинических исследованиях.

Вульвовагинит – это часто диагностируемый клинический синдром, который поражает около 75% всех женщин, по крайней мере, 1 раз в жизни. Он развивается в случае изменения вагинальной микрофлоры в результате интродукции патогенов или модификации вагинальной среды, которая способствует размножению патогенов. На возникновение вульвовагинита влияют иммунология влагалища, сексуальное поведение, беременность, гормональные или другие методы контрацепции, гормональное воздействие менструального цикла, а также психологические факторы [1–4].

Симптомами вульвовагинита являются сильный зуд и раздражение вульвы, выделения из половых путей, поверхностная диспареуния и болезненность мочеиспускания. Признаками вульвовагинита являются эритема, трещины, отеки. Для дифференциальной диагностики вульвовагинита необходимо иметь ориентированную историю болезни, ре-

зультаты медицинского осмотра, а также лабораторные данные, включая микроскопию [6–8].

Тремя наиболее распространенными причинами вульвовагинита являются бактериальные, трихомонадные и грибковые вагинальные инфекции. Основная бактериальная инфекция – это вагинальная гарднерелла^{2,3,9,10}. Трихомонадный вагинит вызывает протозойная вагинальная трихомонада^{5,11}. Наиболее распространенная причина грибкового вагинита – грибы *Candida albicans* [12, 13].

Лечение вульвовагинита основывается на исходном этиологическом анализе¹⁴. Оральный или внутривлагалищный метронидазол способствует 80–90% излечению бактериального вагиноза и трихомониаза; местное применение 2% клиндамицина оказывает такой же эффект на бактериальный вагиноз¹⁵. Но несмотря на незамедлительное прекращение воспалительных явлений после применения антибиотиков, ранний рецидив наблюдается при всех видах лечения. При кандидозе более чем 90% симптомов болезни можно купировать с помощью местных противогрибковых средств. К ним относятся фентиконазол, терконазол, кетоконазол, изоконазол, тиоконазол, миконазол, клотримазол и нистатин, используемые в виде вагинальных свечей/таблеток или крема. Их применяют от 3 до 7 дней [5, 16, 17].

Однако увеличение количества смешанных вагинальных инфекций создает терапевтическую проблему, поскольку иногда такие инфекции нужно лечить с помощью нескольких препаратов (особенно, когда бактериальный вагиноз вызван вагинальной трихомонадой и/или грибами *C. albicans*) [18]. Среди причин распространения смешанных вагинальных инфекций не последнее место занимают злоупотребление антибиотиками с последующим появлением устойчивых штаммов, а также повышенная доступность и неправильное употребление противогрибковых препаратов, продаваемых без рецептов. Злоупотребление такими препаратами может осложнить не только определение правильного диагноза, но и само лечение [4, 19, 20].

Предыдущие исследования показали, что дериват имидазола – фентиконазола нитрат – α -(2,4 дихлорфенил- β , N-имидазол-этил) 4-фенилтиобензол этилнитрат (Lomexin[®], Recordati S. p. A., Милан, Италия) может быть подходящим средством широкого спектра действия первой линии для лечения наиболее распространенных вульвовагинальных инфекций. Исследования *in vitro* показали, что фентиконазол не только имеет превосходную противогрибковую активность широкого спектра, но и является эффективным средством в отношении вагинальных трихомонад и грамположительных бактерий, таких как вагинальные гарднереллы. Несколько клинических исследований показали, что местное применение фентиконазола нитрата приводит к высоким показателям эффективности лечения вульвовагинального кан-

Результаты лечебного цикла у пациенток и их половых партнеров

Лекарство/лечебный цикл	<i>Candida albicans</i>	<i>Trichomonas vaginalis</i>	<i>Gardnerella vaginalis</i>	Смешанные инфекции
Лечение пациенток - суппозитории фентиконазола	По 1 г 2 раза	По 1 г 2 раза	По 1 г 2 раза	По 1 г 2 раза
Лечение половых партнеров - фентиконазола крем 2%	5 г вечером			5 г вечером
Лечение половых партнеров - тинидазол		2 г per os		2 г per os

дидоза с высокими результатами переносимости и безопасности этого препарата, а также с небольшой частотой ранних рецидивов и минимальной (1,8%) соматической абсорбцией.

Тем не менее данных о клинической эффективности фентиконазола при лечении вульвовагинита с наличием негрибковых патогенов мало. И хотя уже предоставленные данные являются обнадеживающими, они главным образом касаются трихомонадного вагинита. Ни одно из этих исследований не рассматривало частоту рецидивов инфекций, и только одно из них касалось смешанных инфекций. Данных о клинической эффективности фентиконазола при лечении бактериального вагинита нет.

Именно это подтолкнуло нас к дальнейшим исследованиям эффективности интравагинального Фентиконазола нитрата (1 г), вводимого в ультракоротком двухдневном режиме, для лечения вульвовагинита, вызванного одиночными или смешанными инфекциями.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Этика

Это исследование было проведено в соответствии с исправленной Хельсинкской декларацией; согласие на проведение этого исследования было получено от соответствующих комиссий по вопросам этики для каждого исследователя и/или центра. Пациентки были осведомлены о природе этого клинического исследования, а также о возможном риске; перед участием в исследовании они предоставили письменное согласие.

Пациенты и план исследования

Это исследование было проспективным и многоцентровым. В нем приняли участие сексуально активные амбулаторные пациентки в возрасте от 16 лет до 61 года, с намерением лечиться $n=116$, а в соответствии с протоколом – $n=101$.

Критериями отбора были: подтвержденный гинекологическим исследованием, а также фазово-контрастной микроскопией и микробиологической культурой вагинального мазка диагноз вульвовагинита.

Критерии недопущения: беременные или кормящие грудью женщины; пациентки, принимающие иммуносупрессорные препараты; женщины, страдающие диабетом, сердечно-сосудистыми, печеночными, почечными и другими известными заболеваниями, а также болезнями, передающимися половым путем (сифилис, гонорея, вирус папилломы человека, вирус иммунодефицита человека); женщины с беспорядочными сексуальными связями, алкогольной или наркотической зависимостью. Не допускались пациентки, исходные лабораторные результаты которых не соответствовали средним показателям, а также те, кто за последние 2 мес принимал участие в других клинических исследованиях.

Схема лечения

Каждая пациентка получила 2 интравагинальных суппозитория (1 г фентиконазола в свечке) в блистерной упаковке. Суппозитории вводили: первую – в первый день, вторую – на третий день.

Как представлено в табл. 1, половые партнеры пациенток, страдающих кандидозом и смешанными инфекциями, получили 2% крем фентиконазола и нанесли его на кожу

полового органа на протяжении 3 последовательных дней. Жалобы этих мужчин на прописанный крем уточняли с помощью прямого опроса, а также нами проверялось, сколько крема оставалось в тубике. Сексуальных партнеров пациенток с диагнозом трихомонады и смешанные инфекции попросили принять внутрь одну дозу 2 г тинидазола (4 таблетки по 500 мг); в соответствии с лечебными рекомендациями их информировали о возможном побочном эффекте дериватов имидазола, а также о взаимодействии с алкоголем. Всем пациенткам сообщили о важности сексуального воздержания на протяжении исследования (с первого по восьмой день); после этого стимулировали использовать презервативы во время коитуса.

Микробиология

Образцы вагинальных выделений брали перед началом лечения, а также на 8-й и 28-й день лечения. Проверяли интравагинальный pH (лакмусовая бумага), проводили тест Фишера, а также прямую фазово-контрастную микроскопию (чтобы выявить мобильные трихомонады или другие возбудители инфекций такие, как грибы *C. albicans*). Кроме того, образцы были окрашены по Граму и оценены согласно стандартизированной процедуры Nugent's [33]. Были замечены специфические клеточные изменения, вызванные этими патогенами.

Образцы для микологического оценивания были искусственно выращены в MICOSEL BBL® и агаровых чашках Сабуро. Образцы для бактериального исследования были выращены в агаровых чашках Difco® за 72 ч с использованием селективной и неселективной культурной среды для грибов *C. albicans*, вагинальной гарднереллы и анаэробов (*Provetella*, *Mobiluncus* и бактероиды).

Оценивание эффективности и безопасности

Уничтожение и возможный рецидив патогенов определяли на 8-й и 28-й дни прямой фазово-контрастной микроскопией вагинальных мазков и/или микробиологическим исследованием культуры. В случае, когда какой-нибудь патоген оставался или же сохранялся один или несколько симптомов, лечение считалось неудачным. Таких пациентов лечили согласно мнению исследователя.

Симптомы (неприятный вагинальный запах, местный зуд, жжение, выделения из влагалища и болезненное мочеиспускание) были оценены в начале исследования, а также на 8-й и 28-й день в соответствии со шкалой Лайкерта следующим образом: 0 – никаких, 1 – легкие, 2 – средние, 3 – тяжелые. В эти же дни исследователи определяли и другие признаки (эдема, эритема).

Лабораторные характеристики

Лабораторные исследования образцов крови и мочи включали гематологию, а также биохимические методы. Последующего диспансерного наблюдения за этими параметрами не было.

Безопасность

Безопасность фентиконазола нитрата оценивалась у всех пациенток, принимали во внимание любой симптом и/или вульвовагинальную эритему и десквамацию.

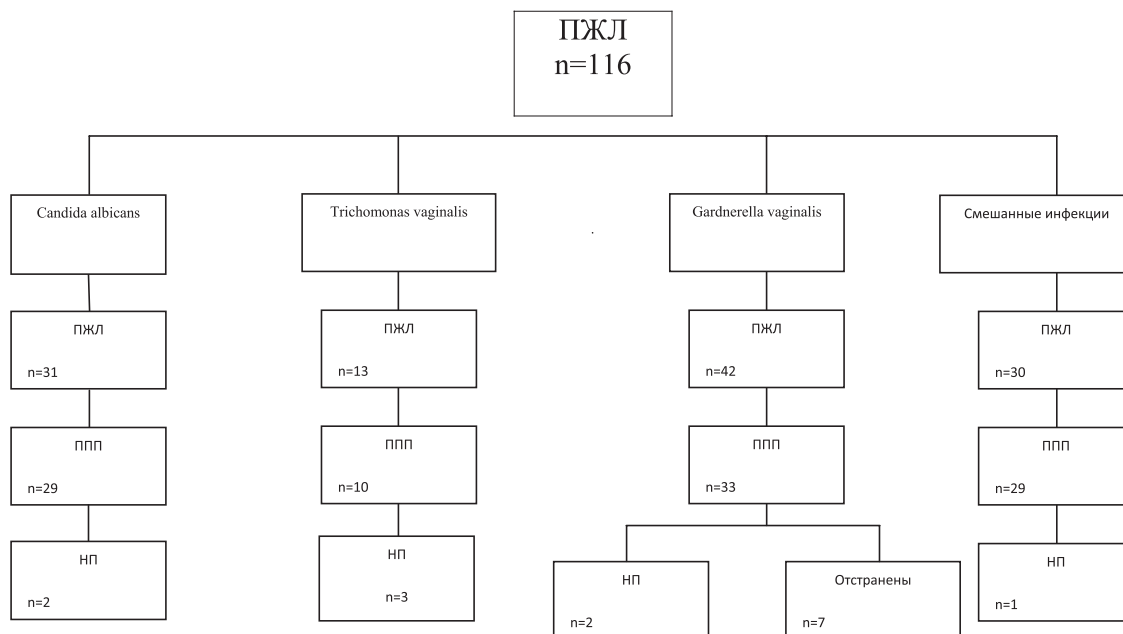


Рис. 1. Распределение пациенток в исследовании
 ПЖЛ – пациентки, желающие лечиться; ППП – пациентки по протоколу; НП – нарушительницы протокола.

Статистический анализ

Статистическая оценка производилась с помощью SPSS (статистического пакета для социальных наук; 8, 1997). Различия между группами были проанализированы с помощью одностороннего дисперсионного анализа или же ANOVA, а после этого с помощью многократного сравнения по методу Фишера. Уничтожение и частота рецидивов подсчитывались с помощью теста МакНемера.

Признаки и симптомы вульвовагинита, индивидуальные и общие итоги были подсчитаны для каждого визита в соответствии со шкалой интенсивности Лайкерта и с использованием ANOVA для повторных измерений. Апостериорное сравнение было проведено с использованием метода Фишера. Для каждой процедуры был установлен статистический предел для отторжения нулевой гипотезы при статистически значимом уровне $p < 0,05$.

Статистический анализ демографических данных, начальных сравнений, переносимости и безопасности основан на всех пациентах, желающих лечиться. Это означает, что они использовали по крайней мере одну дозу. Все остальные анализы основаны на пациентах, занесенных в протокол, а это пациенты, которые: а) закончили весь цикл лечения в соответствии с протоколом лечения или б) прекратили лечение из-за побочных эффектов фентиконазола нитрата. Иногда исследователи были абсолютно уверены, что побочные эффекты вызывал именно фентиконазол, иногда же сомневались в этом.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Из 116 участниц исследования (желающих лечиться) 7 были отстранены (рис. 1), поскольку их результаты мазка из влагалища или культуры микроорганизмов не соответствовали критериям отбора (не было никаких патогенов, только позитивная оценка Nugent) [33]. К тому же 8 нарушили протокол – преждевременно прекратили лечение по причинам, не связанным с исследуемым препаратом. Таким образом, по протоколу осталась 101 пациентка. Все пациентки соблюдали режим лечения и последующие посещения. Средние значения исследуемых лабораторных параметров не отклонялись от нормированных значений и не отличались между группами.

Для определения результатов пациенток поделили на 4 группы в зависимости от того, какие патогены обнаружили у них при прямой фазово-контрастной микроскопии или бактериологическим методом. Таким образом, у 29 пациенток обнаружили грибы *C. albicans*, у 10 – вагинальную трихомонаду, у 33 – вагинальную гарднереллу и у 29 – смешанные вагинальные инфекции (см. рис. 1).

В группе со смешанными инфекциями все 29 пациенток имели вагинальную гарднереллу и только 2 из 29 имели все три патогена. Наиболее часто встречалась комбинация вагинальной трихомонады с гарднереллой – у 19, после нее – грибы *C. albicans* с вагинальной гарднереллой – у 8.

УНИЧТОЖЕНИЕ И ЧАСТОТА РЕЦИДИВОВ

В табл. 2 подведены итоги эрадикации и частоты рецидивов, оцененные на 8-й и 28-й дни после начала лечения. Учитывая всех пациенток по протоколу, ультракороткий цикл лечения двумя суппозиториями по 1 г фентиконазола нитрата (1 использован в первый день лечения, второй – на третий день) вызвал эрадикацию у 67% пациенток с общей частотой рецидивов 16%.

Уничтожение выражено в процентах и в [95% доверительном интервале]; n – число участвующих пациенток; p –

Таблица 2

Частота рецидивов инвазивных агентов (у пациенток по протоколу)

Возбудитель	Эрадикация (8-й день)	p	Рецидив (28-й день)
Candida albicans	90% [72,6 - 97,8] (n=26/29)	<0,001	0% (0/26)
Trichomonas vaginalis	70% [34,7 - 93,3] (n= 7/10)	= 0,161	0% (0/7)
Gardnerella vaginalis	67% [48,1 - 82,0] (n = 22/33)	= 0,009	27% (6/22)
Смешанные инфекции	45 % [26,4 - 64,3] (n = 13/29)	= 0,001	23% (3/13)
Пациентки по протоколу	67% [57,3 - 76,3] (n = 68/101)	= 0,001	13% (9/68)

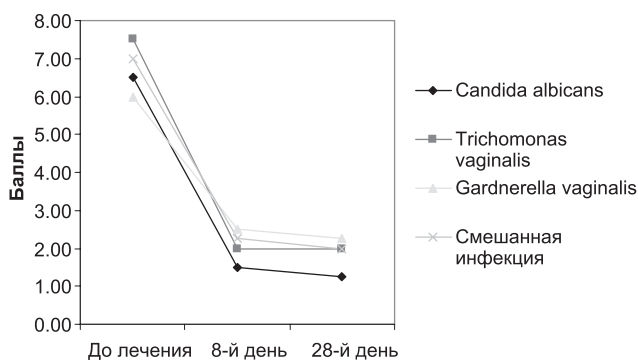


Рис. 2. Эффект от лечения фентиконазола нитратом (вагинальные суппозитории по 1 г, вводимые 1 раз в день, в первый и третий день) у пациенток с одним или многими возбудителями. Симптомы зуд, жжение, вагинальные выделения, диспареуния отмечались в начале исследования; на 8-й и 28-й день: 0 – отсутствуют, 1 – легкая степень, 2 – средняя, 3 – тяжелая

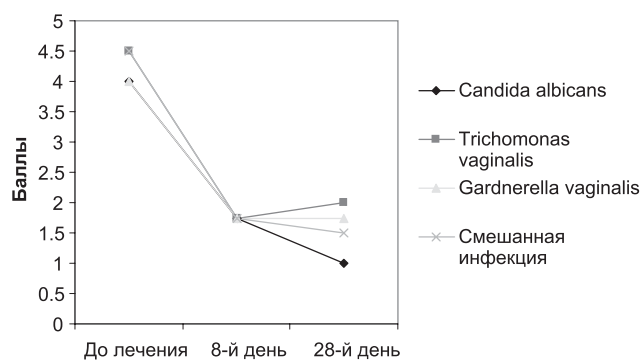


Рис. 3. Эффект от лечения фентиконазола нитратом (вагинальные суппозитории по 1 г, вводимые 1 раз в день в первый и на третий день) у пациенток с одним или многими возбудителями. Симптомы водянка (отек), эритема отмечались в начале исследования, на 8-й и 28-й день: 0 – отсутствуют, 1 – легкая степень, 2 – средняя, 3 – тяжелая

уровень значимости (альфа – 0,05), подсчитанный с помощью теста МакНемара (сравненные перед и после лечения).

Короткий курс лечения двумя вагинальными капсулами по 1 г фентиконазола нитрата (первую вводили в первый день, вторую – на третий день) ликвидировал патогенный микроорганизм(ы) у 67% больных, повторных случаев заболевания – 16%.

Анализ данных в группах показывает, что самый высокий уровень эрадикации возбудителя без повторного заболевания прослеживался как в группе с *C. albicans*, так и в группе с *Tr. vaginalis* (см. табл. 2). В группе со смешанной инфекцией ликвидировать все три возбудителя удалось лишь в 45% случаев (13/29); 3 из этих пациенток снова заразились обоими возбудителями – *Tr. vaginalis* и *G. vaginalis*, 1 – *G. vaginalis* и 1 – *Tr. vaginalis* (см. табл. 2). Оставшиеся 16 пациенток в смешанной группе не поддались лечению. При этом у 12 (41%) из них прослеживалось частичная эрадикация, никакой реакции на препарат не показали 4 из 29 больных (14%).

Влияние лечения на симптомы и признаки вульвовагинита

Во всех исследуемых группах наблюдалось исчезновение симптомов вульвовагинита (дни 8-й и 28-й) (рис. 2 и 3) и было статистически значимо при сравнении исходных и заключительных результатов в общей группе пациенток, завершивших участие в исследовании в соответствии с протоколом (рис. 4).

Влияние лечения на внутривагинальный уровень pH

В начале исследования внутривагинальный pH был 6,03. Несмотря на предыдущие доклады и наши ожидания, внутривагинальный pH особо не отличался во всех 4 группах. Также не наблюдалось значительных изменений pH как реакции на лечение не в одной из групп, даже если учитывать только тех пациенток, у которых была эрадикация возбудителя (8-й день) и не возникло рецидива (28-й день).

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ

Пациентки хорошо переносили лечение фентиконазолом. Только у 1 (1/116; 9%) проявилась реакция, которая была оценена исследователями как «не имеющая отношения» к исследованию препарата. На самом деле – это побочная реакция (усиление вагинального жжения) наблюдалась еще на первичном этапе. Первичный диагноз у этой пациентки – комплексный вагиноз с выделением культур гарднереллы и микоплазмы гоминис; внутривагинальный pH 8. Ос-

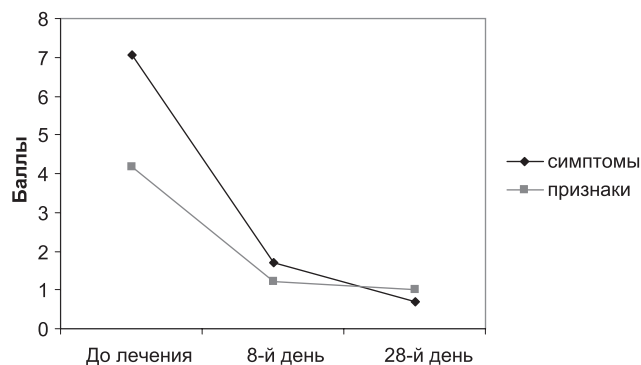


Рис. 4. Итоговые показатели. Эффект от лечения фентиконазола нитратом (вагинальные суппозитории по 1 г, вводимые 1 раз в день в первый и третий день) у пациенток с одним или многими возбудителями. Купирование симптомов и признаков, перечисленных на рис. 2 и 3, на 8-й и 28-й день от начала лечения. Показатели достоверно отличались от исходных ($p < 0,001$; ANOVA-анализ)

мотр на 8-й день показал все еще позитивную культуру гарднереллы; по этой причине пациентка была признана непригодной для исследования, и ей было назначено лечение под присмотром врача.

ОБСУЖДЕНИЕ

Это исследование является первым и единственным, которое направлено на изучение клинической эффективности фентиконазола при лечении всех трёх этиологических факторов, которые чаще всего способствуют развитию вульвовагинита, самостоятельно либо вместе с другими патогенными инфекциями, в том числе и гарднерелла. Кроме того, одним из важнейших аспектов оценки клинической эффективности является то, что это исследование предназначено для систематического определения средней частоты рецидивов инфекции после успешной эрадикации возбудителей при лечении одиночных и смешанных типов инфекций (*Tr. vaginalis*, *G. vaginalis*) фентиконазолом.

Выбор, в какой форме принимать препарат – в виде крема либо в виде вагинальных свечей, зависит только от предпочтений самого пациента. Когда мы решили применить курс лечения, состоящий из 2 доз препарата (внутриваги-

нальное введение суппозитория по 1 г 1 раз в день в течение 2 дней), то учли результаты всех предыдущих исследований.

Чрезвычайно успешным является лечение вульвовагинального кандидоза при помощи применения от 200 мг до 1 г препарата в виде вагинального крема либо свечей ежедневно в течение трех дней.

Для лечения трихомоноза применяли однократную дозу либо ежедневное применение 600 мг или 1 г препарата в течение 2 дней. В двух из этих исследований более эффективным оказывалось применение 1 г препарата, хотя разница не была значительной. В другом исследовании применение 1 г препарата было значительно эффективнее при лечении трихомоноза, чем доза в 600 мг (64% против 28%). Некоторые пациенты, на которых не действовала однократная доза 600 мг, по истечении 7 дней приняли вторую дозу, которая была эффективной.

В данном исследовании на 8-й день после начала двухдневного курса лечения у 90% пациенток наблюдалось полное уничтожение кандидоза, у 70% – трихомоноза и у 67% – гарднереллеза, но только в том случае, если эти патогены были единственными, которые вызвали инфекцию. У пациенток, у которых инфекция была вызвана несколькими возбудителями, уровень снижения кандидоза составил 90%, трихомоноза – 62% и гарднереллеза – 59%.

Стоит ли проходить курс лечения партнеру женщине, у которой диагностировали вагинит, до сих пор остается спорным вопросом. В нашем исследовании партнеры проходили лечение в зависимости от типа патогена, использовали либо крем фентиконазола, либо пероральные таблетки тинидазола (см. табл. 1). Возможно, именно это и помогло сократить среднюю частоту рецидивов, как и утверждается во многих публикациях Форна. Во время очередного обследования на 28-й день после первичного введения препарата рецидив наблюдался только у тех пациенток, у которых изначально была диагностирована гарднерелла (27%, или 6/22) и у тех, у которых была смешанная инфекция (23%, или 3/13).

Результаты нашего исследования соответствуют результатам предыдущих исследований эффективности фентиконазола при лечении кандидоза и трихомоноза как единственной инфекции – возбудителя вульвовагинита. В группе смешанных инфекций мы получили такие же результаты, хотя в более поздних исследованиях использовались разнообразные комбинации возбудителей: все пациенты были инфицированы *Tr. vaginalis*, в большинстве случаев вместе с *C. albicans* (либо одним – 31/71), либо в комбинации с другим неспецифическим возбудителем (26/71). В

нашей группе смешанных инфекций у всех пациенток была *G. vaginalis* в основном с *Tr. vaginalis* (19/29) или с *C. albicans* (8/29). Такой высокий уровень гарднереллы в комбинации с другими инфекциями соответствует результатам предыдущих исследований.

Смешанная инфекция является огромным испытанием для медиков. Такого рода инфекция влияет на иммунную систему и тем самым делает долгосрочный курс лечения еще более сложным. В наше время обычным является лечение вульвовагинита при помощи стероидов, противогрибковых средств и антибиотиков. Такой подход позволяет максимально уничтожить все патогены, снижает количество проведенных лабораторных тестов и обеспечивает быстрое избавление от симптомов. Хотя такое лечение может вызвать аллергическую реакцию и побочные эффекты. Кроме того, хотя монотерапия смешанных инфекций при помощи пероральных антибиотиков, таких как метрониклазол (принимается от 2 до 4 дней или прием продолжается еще 4 дня), первоначально имеет достаточно хорошие результаты – до 95%, после 4 нед эти показатели падают до 80% в открытых исследованиях и до 70% – в закрытых.

Результаты нашего исследования подтверждают идею Перити и др., что нитрат фентиконазола можно использовать как монотерапию первой линии для лечения вульвовагинита, предотвращая использование антибиотиков и противогрибковых препаратов у пациентов с рецидивом или прекращением лечения. Лечение овулями фентиконазола, содержащими 1 г препарата, в течение 2 дней является безопасным и удобным для пациентов. Результаты исследования показали эффективное и длительное уничтожение кандидоза и достаточно эффективное уничтожение трихомоноза и гарднереллеза. Уровень рецидивов, особенно у пациентов с изначально диагностированным кандидозом или трихомонозом, был достаточно низким. В общем, возбудители были уничтожены у 67% пациентов, задействованных в исследовании, а уровень рецидивов составил 16%. Результаты нашего исследования должны вызвать интерес к дальнейшему изучению этого подхода в большем и лучше контролируемом клиническом исследовании. Оптимальный курс лечения все еще не установлен, например, следует выяснить, будет ли эффективной третья доза 1 г препарата на 7–8-й день для лечения трихомоноза или гарднереллеза, а особенно – смешанных инфекций. Напоследок мы бы хотели провести большое исследование для сравнения эффективности применения фентиконазола и метронидазола при лечении инфекций смешанного типа.

(Список литературы находится в редакции)

ЛОМЕКСИН

фентиконазол

*Якість
лікування,
доведена до
досконалості*



*Швидкий
старт*

*Максимальний
комфорт для пацієнтів*

*Незмінно
високий результат*

Краще рішення в лікуванні вагінального кандидозу



Реклама лікарських засобів. Капсули вагінальні. Склад: діюча речовина: фентиконазол; в 1 капсулі міститься фентиконазолу нітрату 200 мг або 600 мг. Фармакотерапевтична група. Протимікробні та антисептичні засоби, що застосовують в гінекології. Показання до застосування. Кандидоз слизової оболонки жіночих статевих органів. Категорія відпуску. За рецептом. Р.П. МОЗ України №UA/6094/01/01, №UA/6094/01/02 від 19.03.2007. Виробник. Рекордаті С.п.А., Мілан, Італія. Крем. Склад: діюча речовина: фентиконазол; в 1 г крему міститься фентиконазолу нітрату 20 мг. Фармакотерапевтична група. Протигрибкові препарати для місцевого застосування. Показання до застосування. Профілактика і лікування грибкової, бактеріальної та змішаної інфекції шкіри і слизових оболонок статевих органів. Умови зберігання. Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі не вище 25°C. Категорія відпуску. За рецептом. Р.П. МОЗ України №UA/6094/02/01 від 25.05.2007. Виробник. Рекордаті С.п.А., Мілан, Італія. Повна інформація про застосування лікарських засобів міститься в інструкціях-вкладишах. Представництво «ФІК Медикаль» в Україні: вул. Прорізна, 22, офіс 3, м. Київ, Україна. Тел. (044) 238-63-06.

Современные принципы применения антибиотиков у беременных

Б.Г. Коган, Г.Д. Гордеева, Е.Н. Белокурова

Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Для профилактики и лечения инфекционных осложнений в акушерстве существует множество антимикробных препаратов, количество которых все время растет. К их числу относятся современные антибиотики, которые, наряду с высокой антимикробной активностью, обладают оптимальными фармакокинетическими свойствами, хорошей переносимостью, а некоторые из них – также иммуномодулирующим действием. Однако особенности женского организма во время беременности и наличие внутриутробного плода делают выбор лечебного препарата очень ответственным в силу возможности его трансплацентарного перехода и возможного неблагоприятного влияния на плод. Производство и выпуск новых антибиотиков ставит новые задачи и требует периодического пересмотра стратегии и тактики антибиотикотерапии у беременных.

Проблема профилактики и лечения материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, обусловленной инфекционными осложнениями у беременных, продолжает оставаться актуальной в современной акушерской науке и практике. Во всем мире отмечается увеличение частоты этих осложнений в общей популяции беременных, а в структуре материнской смертности они занимают одно из первых мест. По данным В.В. Абрамченко [1], только 10–20% беременных не принимают лекарств, 40–60% используют их в I триместре. Среди этих лекарственных препаратов находятся и антибиотики.

Общезвестным фактом является возможность инфицирования внутриутробного плода различными патогенными микроорганизмами при наличии инфекционного очага у беременной в различных органах и тканях. Возбудители внутриутробных инфекций чаще всего попадают в кровь и ткани плода трансплацентарно, однако заражение плода может произойти и в результате первичного инфицирования амниотической жидкости, куда патогенные микроорганизмы попадают восходящим путем из влагалища. Плод, ассимилируя инфицированные околоплодные воды через кожу, пищеварительный тракт, а иногда и трахеобронхиальное дерево, инфицируется вторично. Это приводит к различным проявлениям внутриутробной инфекции, вплоть до антенатальной гибели.

Проблема рациональной антибиотикотерапии беременных представляется достаточно трудной. Это связано с большим количеством существующих и вновь создаваемых антибактериальных препаратов, с изменяющимся спектром возбудителей инфекционных заболеваний, смешанной аэробно-анаэробной инфекцией, увеличением частоты инфекций, передающихся половым путем, а также с резистентностью микроорганизмов.

Другой не менее важной проблемой антибиотикотерапии у беременных является многогранное, а зачастую и неблагоприятное, воздействие антибактериальных препаратов на внутриутробный плод и его развитие, что не позволяет применять на практике целый ряд эффективных антибиотиков.

Следует отметить, что практикующие врачи, особенно не связанные с акушерской практикой, далеко не всегда достаточно хорошо знакомы с принципами и методами рацио-

нальной антибиотикотерапии беременных. Кроме того, до настоящего времени существуют разноречивые точки зрения о показаниях к применению антибиотиков, о выборе препарата, времени и методах его введения.

Особенности фармакокинетики антибиотиков у беременных

Для большинства антибиотиков характерна прямая зависимость между концентрацией вещества в крови беременной и его содержанием (а также содержанием его метаболитов) в биологических жидкостях организма. В организме беременных происходит ряд физиологических изменений: увеличивается объем циркулирующей крови, повышается выделительная функция почек за счет увеличения клубочковой фильтрации и усиления почечного кровотока. Наблюдается снижение тонуса пищеварительного тракта, повышается печеночный метаболизм. При беременности значительно уменьшается концентрация протеинов в крови преимущественно за счет фракции альбуминов.

Все эти изменения оказывают существенное влияние на фармакокинетику антибактериальных препаратов, воздействуя на процессы адсорбции, распределение в крови и органах, элиминации из организма. Так, увеличение объема внутрисосудистой и тканевой жидкости приводит к увеличению объема распределения, уменьшению концентрации препарата в сыворотке крови. Увеличение метаболической активности печени приводит к более активному разрушению антибиотиков, а уменьшение подвижности кишечника – к уменьшению скорости всасывания препарата из пищеварительного тракта. Увеличение почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации приводит к увеличению почечного клиренса. Все это может приводить к необходимости изменения доз препаратов или интервалов введения.

На фармакокинетику антибиотиков во время беременности могут оказывать влияние и свойства самих препаратов. В зависимости от возможности поддерживать уровень в крови антибиотики можно разделить на две группы: препараты, уровень которых в крови беременных заметно снижается (на 10–15%); антибиотики, уровень которых у этого контингента пациенток не изменяется (табл. 1).

В большинстве случаев физиологические изменения, развивающиеся при беременности, способствуют уменьше-

Таблица 1

Изменение уровня антибиотиков в крови беременных

Антибиотики, уровень которых снижается на 10-15%	Антибиотики, уровень которых не изменяется
Ампициллин Метициллин Цефалексин Цефалотин Гентамицин Канамицин Тобрамицин Сизомицин Эритромицин	Цефалоридин Клиндамицин Левомецетин

нию концентрации антибиотиков в крови и органах по сравнению с небеременными, особенно это проявляется после 30 нед гестации. Учитывая этот факт, не следует при назначении антибиотиков в поздние сроки беременности снижать их дозу или удлинять интервалы между введениями. Если диапазон между терапевтической и токсической дозой достаточно высок (пенициллины, цефалоспорины), то можно применять высокие дозы препаратов без риска развития выраженных побочных реакций.

Особенности трансплацентарного перехода антибиотиков

При использовании любого антибиотика у беременных необходимо учитывать возможность его перехода от матери к плоду и попадание в плаценту, органы плода и амниотическую жидкость.

Перенос химических соединений через плаценту происходит в обоих направлениях, но поток от матери к плоду преобладает.

Основной путь перехода антибиотиков к плоду – простая диффузия через плаценту, которая осуществляется вследствие разницы концентрации препарата в сыворотке крови матери и плода. Степень диффузии антибиотиков через плаценту в значительной мере зависит от срока беременности, поскольку на протяжении беременности увеличивается количество ворсинок хориона, поверхность плацентарной мембраны, усиливается кровообращение. Так, в ворсинках хориона обнаруживается 10–20% введенного матери количества большинства антибиотиков, а к концу беременности в плаценте определяется 20–30% введенной дозы. С увеличением срока беременности истончается плацентарная мембрана. Тканевой слой, находящийся между капиллярной сетью плода и материнским кровотоком, уменьшается от 25 мк в ранние сроки беременности до 2 мк в конце ее. Это приводит к увеличению проницаемости плаценты для лекарственных веществ, в частности антибиотиков, с увеличением срока беременности. Так, антибиотики группы цефалоспоринов в значительно больших количествах переходят к плоду в III триместре беременности, чем в I и II. Такая же зависимость степени диффузии через плаценту от срока беременности отмечается практически для антибиотиков всех групп. У большинства антибиотиков индекс проникновения через плаценту составляет 50%, что свидетельствует об определенной барьерной функции ее в отношении данной группы фармакологических препаратов. Следует также учитывать тот факт, что различные заболевания беременной, при которых изменяется проницаемость плаценты (гестоз, сахарный диабет, сердечно-сосудистая патология, анемии и др.), могут значительно изменить и степень диффузии антибиотиков через плаценту.

Кроме того, играет роль способность антибиотиков связываться с белками крови. Через плаценту проходят только несвязанные молекулы препарата, поэтому чем большая часть антибиотиков связывается белками крови матери, тем меньше он попадает в организм плода. Таким образом, антибактериальные средства с высокой степенью связывания проходят через плаценту в ограниченном количестве и пригодны для лечения заболеваний у матери. Так, отношение максимальных концентраций в сыворотке крови матери и плода для эритромицина 0,1 и менее, что позволяет без особого риска для плода применять его у матери. Высокая степень связывания с белками крови наблюдается у оксациллина, диклоксациллина, из чего следует, что они пригодны для лечения заболеваний у матери. Напротив, низкая степень связывания с белками крови, характерная для ампициллина, карбенициллина, клиндамицина, аминогликозидов, способствует их высокой проницаемости через плаценту, что сле-

дует учитывать при выборе антибактериальных препаратов для лечения внутриутробно инфицированного плода.

Параплацентарный переход антибиотиков к плоду

Переход антибиотиков из организма беременной к плоду может осуществляться не только через плаценту, но и параплацентарно (через плодные оболочки). При параплацентарном пути лекарственные препараты попадают из амниотической жидкости в легкие (аспирация) и пищеварительный тракт (заглатывание околоплодных вод) плода. Элиминация антибиотиков осуществляется путем выведения их в околоплодные воды, откуда препарат путем резорбции и заглатывания вновь может попасть к плоду. При этом концентрация в организме плода может стать выше, чем в организме матери. Вследствие сниженной элиминации из организма плода более высокий уровень лекарственного вещества, вводимого матери перед родами, может наблюдаться и у новорожденного, например при применении ампициллина.

Особенности фармакокинетики антибиотиков у плода

Различная чувствительность плода и матери к лекарственным препаратам, в том числе и к антибиотикам, обусловлена особенностями их фармакокинетики. Важную роль играют такие факторы, как высокая чувствительность органов и тканей плода в период органогенеза, сниженная способность печени плода метаболизировать лекарственные средства из-за низкой активности ферментных систем, обеспечивающих ее детоксикационную функцию.

Распределение лекарственных средств в организме плода зависит от таких факторов, как особенности кровообращения плода, проницаемость тканевых мембран, степень связывания с белками сыворотки крови плода, характер метаболизма в его организме.

Вследствие особенностей кровообращения плода происходит повторное поступление антибиотиков в его организм. Первоначально лекарственные препараты поступают в пупочные артерии к плаценте, откуда через пупочную вену вновь поступают к плоду. Приблизительно 40–60% лекарственного препарата переходит через венозный проток к сердцу без попадания в печеночную циркуляцию.

Особенности фармакокинетики лекарственных препаратов у плода обусловлены также неодинаковой степенью их связывания белками сыворотки крови матери и плода. Низкая способность белков сыворотки крови плода связывать лекарственные препараты приводит к более низкой их концентрации в крови плода, чем в крови матери.

На фармакокинетику антибиотиков в организме плода существенное влияние оказывают эндокринные факторы, ферментативные системы плода. Печень плода человека содержит ферменты, окисляющие лекарственные средства уже на 12–14-й неделе беременности. В то же время следует подчеркнуть низкую метаболическую активность печени плода в отношении ряда лекарственных средств. Так, установлена низкая метаболизирующая способность печени плода в отношении левомицетина.

Преобладающая часть антибиотиков выводится из организма почками. Вследствие незрелости систем элиминации, у плода это осуществляется значительно медленнее, чем из организма матери. В результате антибактериальные препараты могут накапливаться в тканях, при этом уровень их в сыворотке и тканях плода увеличивается при повторных введениях антибиотиков матери. Такая возможность особенно велика, если интервалы между введениями непродолжительны. Если уровень антибиотика в крови и тканях плода превышает его содержание в организме матери, возможна обратная диффузия, в результате чего устанавливается опре-

Применение антибиотиков при беременности

Противопоказаны (группа I)	Применяются с осторожностью (группа II)	Применение безопасно (группа III)
Тетрациклины Фторхинолоны Хлорамфеникол Триметоприм Стрептомицин	Аминогликозиды Клиндамицин Кларитромицин Рифампицины Ванкомицин Имипенем/Целастатин	Пенициллины Цефалоспорины Эритромицин (основание) Макролиды Азалиды Карбапенемы (кроме Имипенема)

деленное равновесие между содержанием антибактериального препарата в организме матери и плода.

Таким образом, фармакокинетика антибиотиков в организме плода качественно и количественно отличается от их всасывания, распределения, метаболизма и экскреции в организме беременной.

Действие антибиотиков на плод

Особенно важным аспектом применения антибиотиков у беременных является возможность их влияния на плод. Различают прямое и опосредованное влияние антибактериальных препаратов на плод. При этом выделяют следующие виды повреждения плода: тератогенный эффект (развитие аномалий плода), эмбриолетальный эффект (гибель эмбриона), эмбрио- и фетотоксический эффект (функциональные нарушения отдельных клеточных систем или органов эмбриона или плода).

Реакция эмбриона (до 11-й недели беременности) или плода (после 12 нед беременности) на воздействие лекарственных средств в значительной мере определяется стадией эмбриогенеза, развитием плаценты из элементов хориона (после 12 нед беременности).

Чувствительность эмбриона к антибактериальным препаратам различна в разные стадии эмбриогенеза. Такими критическими периодами являются преемплантационный, имплантации, постимплантационный и органогенеза. Наиболее опасен постимплантационный период, когда начинается дифференциация органов и тканей. Преемплантационный период развития менее чувствителен к действию антибиотиков.

Изучение действия антибиотиков на эмбрионы, культивируемые *in vitro*, показали, что они не обладают тератогенным действием. Вместе с тем, некоторые антибиотики могут оказывать эмбриотоксическое действие. Так, аминогликозиды повреждают VIII пару черепно-мозговых нервов, что влечет за собой нарушение развития органа слуха. Тетрациклины, откладываясь в костной ткани, нарушают развитие зубов и рост плода. Левомецетин может вызвать апластическую анемию.

Влияние антибиотиков после 12 нед беременности определяется фетотоксическим действием.

Существует классификация, разделяющая лекарственные вещества по степени их токсического влияния на плод на 5 категорий:

- *категория А* – нет фетального риска, доказана безопасность для применения во время беременности;
- *категория В* – фетальный риск не установлен при исследованиях на животных и у человека, но опыт применения небольшой, клинические испытания не завершены;
- *категория С* – в опытах на животных имелись токсические эффекты, клинические испытания не завершены;
- *категория D* – доказана возможность фетального риска, требуется дальнейшее изучение препарата;
- *категория X* – доказан высокий фетальный риск, противопоказано применение при беременности.

Согласно этой классификации, к категории А относятся пенициллины, цефалексин, цефалотин, эритромицин; к категории В – азтреонам, амоксициллин+клавулоновая кислота, цефалоспорины (кроме тех, что относятся к категории А), азитромицин, ванкомицин; к категории С – имипенем, кларитромицин, клиндамицин, линкомицин, хлорамфеникол; к категории D – аминогликозиды, тетрациклины, тобрамицин, канамицин.

Для рационального использования антибиотиков во время беременности с учетом побочного действия на мать, плод и новорожденного антибиотики разделяют на 3 группы:

- *группа I* – антибиотики, применение которых при беременности противопоказано;
- *группа II* – антибиотики, которые следует применять с осторожностью, учитывая соотношение вреда и пользы;
- *группа III* – антибиотики, применение которых при беременности безопасно (табл. 2).

Характеристика отдельных групп антибиотиков

Антибиотики, применяемые в акушерской практике, не должны при хорошем клиническом эффекте оказывать отрицательного влияния как на материнский организм, так и на плод. Особенно тщательно эти требования должны учитываться при необходимости применения антибиотиков в ранних сроках беременности.

Пенициллины. Все препараты этой группы лишены эмбриотоксических и тератогенных свойств и могут быть применены как для лечения общих инфекционных заболеваний у беременных, так и для терапии хориоамнионита и внутриутробных инфекций плода. Степень перехода через плаценту от матери к плоду препаратов этой группы определяется уровнем связывания белками крови. Природные пенициллины (бензилпенициллин, бициллин) мало связываются белками крови. Они обнаруживаются в крови и тканях плода в высоких концентрациях. До настоящего времени они используются для лечения гонореи и сифилиса у беременных.

В связи с преобладанием в последние годы пенициллиноустойчивых штаммов стафилококков, являющихся одним из основных возбудителей инфекции у беременных и рожениц, чаще используются полусинтетические пенициллины, которые разделяются на пенициллиназоустойчивые и аминопенициллины.

Пенициллиназоустойчивые пенициллины (метициллин, оксациллин, флоксациллин, диклоксациллин, флуоксациллин) обладают высокой степенью связывания с белками крови и обнаруживаются в крови и тканях плода в менее высоких концентрациях, чем природные пенициллины. При этом метициллин (связывается белками на 40%) значительно быстрее, чем диклоксациллин (связывается белками на 96%), поступает через плаценту к плоду и в больших количествах накапливается в амниотической жидкости. Различная степень трансплацентарного перехода пенициллиназоустойчивых пенициллинов должна учитываться при выборе антибиотиков для лечения хориоамнионита и внутриутробных инфекций плода. Так, например, назначение диклоксацилина с этой целью малоэффективно.

Для оксациллина характерно высокое накопление в тканях плаценты, в амниотической жидкости, более медленное выделение из организма плода, что отдает ему преимущества при лечении хориоамнионита. Оксациллин не имеет тератогенного и эмбриолетального эффекта.

Пенициллиназоустойчивые пенициллины имеют побочное действие, которое проявляется возникновением интерстициального нефрита, холестаза, повышением активности аминотрансфераз и нейтропении, что несколько ограничивает их использование в повседневной акушерской практике.

Аминопенициллины (ампициллин, амоксициллин), а также их сочетания с ингибиторами бета-лактамаз (амоксициллин + клавулоновая кислота в виде препарата Амокил-К или ампициллин + сульбактам, к примеру, Амписульбин) активно проникают через плаценту и обнаруживаются в крови плода в концентрациях, достаточных для антимикробного действия.

Ампициллин проникает через плаценту (индекс проницаемости составляет 60%), концентрация в крови плода может быть такая же, как и в крови матери. Антибиотик обладает способностью накапливаться в амниотической жидкости после того, как его содержание в крови плода значительно снижается (через 6–8 ч). При внутриутробной гибели плода концентрация ампициллина в амниотической жидкости снижается на 80%. Учитывая, что ампициллин достаточно активно накапливается в тканях плода, при беременности не следует превышать среднестатистические дозы препарата. Высокие дозы опасны для плода из-за возможности развития желтухи, снижения массы тела плода.

Амоксициллин – с белками крови связывается около 17%, благодаря чему легко проникает через плаценту, отрицательного влияния на плод не имеет. Применяется в акушерской практике при ангинах, пневмониях, пиелонефритах, уретритах, энтероколитах, гонорее, бактериурии у беременных.

Учитывая высокую степень трансплацентарного перехода, полусинтетические пенициллины могут быть использованы как для лечения инфекций у беременных, так и при хориоамнионите, внутриутробных инфекциях плода, вызванных чувствительными штаммами микробов. При этом предпочтение следует отдавать аминопенициллинам.

Цефалоспорины. Экспериментальные и клинические данные свидетельствуют об отсутствии тератогенных и эмбриотоксических свойств у цефалоспоринов первого и второго поколений, у некоторых препаратов третьего поколения. Антибиотики этой группы хорошо переходят через плацентарный барьер. Степень трансплацентарного перехода цефалоспоринов в значительной мере определяется сроком беременности: в первые месяцы она невысока и возрастает к концу беременности. Так, степень трансплацентарного перехода цефтазидима (Цефтам) в III триместре беременности возрастает почти в 3 раза. Цефалоспорины разных поколений также имеют разную степень проникновения через плаценту.

Среди цефалоспоринов третьего поколения следует выделить цефоперазон (Гепацеф), который можно без ограничений использовать в период беременности. Этот препарат в большей степени, чем другие цефалоспорины III поколения (за исключением цефтазидима), проникает через плаценту. Отрицательного влияния на плод не выявлено. Из организма цефоперазон выводится двумя путями: с мочой и желчью (как и цефтриаксон). Это означает, что при лечении почечной недостаточности коррекции этих антибиотиков не требуется. В то же время цефтриаксон может вызывать холестаз и псевдохолелитиаз, что стоит учитывать при ведении беременных с заболеваниями желчевыводящих путей.

При введении беременным терапевтических доз цефалоспоринов в крови плода создаются концентрации препаратов, превышающие минимально подавляющие для возбудителей внутриутробных инфекций. Некоторые цефалоспорины (цефалотин, цефалоридин) обладают способностью к повышенному накоплению в амниотической жидкости, что следует учитывать при лечении хориоамнионита.

Таким образом, цефалоспорины относятся к антибиотикам, которые можно применять при беременности в различные сроки.

Макролиды. Неблагоприятного действия на мать и плод антибиотики этой группы не оказывают. Они проходят через плаценту, но уровень их в крови плода низкий, также как и в амниотической жидкости.

Среди антибиотиков этой группы наиболее полно изучен и широко использовался в акушерской практике эритромицин. В настоящее время установлено, что при сходной клинической эффективности полусинтетические макролиды второго поколения обладают преимуществом перед эритромицином. У них более длительный период полувыведения, что позволяет применять их с более длительными интервалами введения (1–3 раза в сутки). Кроме того, полусинтетические макролиды лучше проникают в ткани и дольше там удерживаются, а также отличаются хорошей переносимостью.

Из этой группы препаратов в акушерстве широко применяется спирамицин, который отличается полной безопасностью при использовании во время беременности. Связывание с белками плазмы слабое и не превышает 10%. Возможно его применение при хронической почечной недостаточности без изменения дозы. Общепринятым показанием для назначения спирамицина у беременных является токсоплазмоз, а также хламидиоз.

При лечении урогенитальной хламидийной инфекции у беременных широко используется джозамицин, который включен в европейские стандарты лечения данной патологии в период гестации. Джозамицин хорошо проникает через биологические мембраны благодаря высокой липофильности, а также в фагоциты. Концентрация препарата в полиморфноядерных лейкоцитах человека, моноцитах, альвеолярных макрофагах в 20 раз выше, чем в межклеточном пространстве. Для фармакокинетики джозамицина характерно быстрое распределение во внесосудистом пространстве и создание высокой концентрации в тканях и клетках.

Кларитромицин обеспечивает наиболее высокие тканевые концентрации (в 10–100 раз выше плазменных). Антимикробная активность кларитромицина осуществляется не только за счет основного препарата, но и благодаря его активному метаболиту – 14-гидрооксидному эпимеру, что объясняет расширение спектра антимикробного действия *in vivo*. Кларитромицин является единственным макролидом, который имеет активный метаболит с микробиологической точки зрения, что объясняет его высокий постантибиотический эффект. Некоторыми авторами рекомендуется применение для лечения хламидиоза при беременности кларитромицина, хотя инструкции по применению препарата рекомендуют назначать этот антибиотик при беременности по абсолютным показаниям.

Азалиды. Основным представителем этой группы препаратов является азитромицин. В исследованиях на животных неблагоприятного воздействия азитромицина на плод не выявлено даже при назначении доз, многократно превышающих терапевтические для людей.

Опубликованы результаты нескольких проспективных исследований, специально предпринятых для изучения эффективности и безопасности применения азитромицина для лечения хламидиоза у беременных. Согласно данным этих

исследований, азитромицин имеет равную или даже большую эффективность в лечении хламидиозной инфекции у беременных по сравнению с другими антибиотиками (эритромицином, амоксициллином). При этом подчеркивается лучший комплаенс при использовании азитромицина и меньшее число побочных эффектов [8].

Доказанная безопасность и хорошая переносимость азитромицина (Азимед) позволили рекомендовать его по показаниям для лечения беременных. Так, для лечения хламидиоза у беременных рекомендуют применять азитромицин (Азимед) в дозе 1 г однократно [15], по 0,5 г 1 раз в сутки в течение 5 дней [3].

Аминогликозиды. Исследования, проведенные на животных, а также данные, полученные в клинике, свидетельствуют об отсутствии тератогенного действия антибиотиков данной группы. Однако многие из них имеют фетотоксический эффект в виде ото- и нефротоксического воздействия. Так, доказана опасность применения при беременности стрептомицина, амикацина, нетилмицина, тобрамицина.

Антибиотики этой группы хорошо проникают через плаценту, в значительном количестве накапливаются в крови плода, амниотической жидкости, тканях плаценты. Учитывая высокий риск фетотоксического эффекта, применение аминогликозидов при беременности возможно только при тяжело протекающих инфекционных процессах и устойчивости к другим антибиотикам. В остальных случаях от применения аминогликозидов у беременных следует воздержаться.

Левомецетин. Антибиотик способен вызывать тяжелые осложнения у матери и плода. Доказано фетотоксическое действие левомецетина: у новорожденных, матери которых во время беременности принимали левомецетин, наблюдаются цианоз, рвота, расстройства дыхания, гипотермия, лейкопения, гипопластическая анемия. Летальность новорожденных в этих случаях может достигать 40%.

Учитывая, что левомецетин легко проникает через плаценту, накапливается в крови плода до 30–70% от максимального его содержания в крови матери, назначение данного антибиотика беременным противопоказано.

Тетрациклины. Препараты группы тетрациклина оказывают выраженное эмбриотоксическое действие, проявляющееся в нарушении развития скелета плода и зубной ткани. Действие тетрациклинов на рост скелета начинает проявляться во II триместре беременности, когда возникают центры окостенения. Тетрациклины свободно проходят через плаценту, их концентрация в крови плода колеблется в пределах от 25 до 75% от уровня в крови матери. Применение тетрациклинов у беременных противопоказано.

Линкозаминь. Группа линкозаминь представлена линкомицином и его полусинтетическим производным клиндамицином. Препараты этой группы хорошо проникают через

плаценту к плоду на всех этапах беременности. При этом в органах плода (печени, почках, легких) создается концентрация препарата более высокая, чем в фетальной крови. В околоплодные воды препараты переходят в ограниченном количестве. Однако информация о действии линкозаминь на плод недостаточная, поэтому применять их при беременности следует с осторожностью.

Имипенем. В эксперименте на животных установлено, что имипенем не обладает тератогенным или фетотоксическим эффектом. Клинические исследования также не обнаружили какого-либо отрицательного воздействия на плод. Однако недостаточная изученность препарата в практике применения у беременных заставляет с осторожностью назначать его этой группе больных – только по жизненным показаниям.

Противогрибковые антибиотики. Нистатин – один из первых полиеновых антибиотиков. Препарат почти не всасывается в пищеварительном тракте и большая его часть выводится вместе с калом. Биодоступность нистатина не превышает 3–5%. Препарат широко используется у беременных и не оказывает отрицательного влияния на плод. Натамицин – противогрибковый пентаеновый антибиотик, малотоксичен, может применяться во время беременности.

Таким образом, представленная информация свидетельствует о большом количестве современных антибиотиков, которые можно применять у беременных. Особенности фармакокинетики данной группы антибактериальных препаратов у беременных диктуют необходимость наличия достаточных знаний у акушеров и врачей других специальностей о подборе антибиотика для конкретных целей, выборе дозы, режима введения, оценке риска для матери и плода в конкретных условиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамченко В.В., Башмакова М.А., Корхов В.В. Антибиотики в акушерстве и гинекологии. – СПб.: СпецЛит, 2000. – 215 с.
2. Башмакова М.А., Савичева А.М. Особенности акушерских инфекций // Вестн. Рос. Ассоциации акушеров-гинекологов. – 1997. – № 3. – С. 78–81.
3. Венцківський Б.М. та співавт. Інфекції та вагітність. – 2007. – Одеса: ОКФА, 2007. – 362 с.
4. Гуртовой Б.Л., Кулаков В.И., Воропаева С.Д. Применение антибиотиков в акушерстве и гинекологии. – М.: Русфармамед, 1996. – 140 с.
5. Лещинский П.Т., Корниец Н.Г., Макагонова В.В., Ковалева Е.В. Современные принципы антибактериальной терапии в акушерстве: Метод. рекоменд. – Луганск, 2001. – 28 с.
6. Перинатальные инфекции /Под ред А.Я. Сенчука, З.М. Дубоссарской. – М.: МИА, 2005. – 315 с.
7. Роговая О.Н. Современные подходы к антибиотикотерапии при беременности, в родах и в послеродовом периоде // Мед.-соц. пробл. семьи. – 2003. – Т. 8, № 2. – С. 69–72
8. Adair C.D. Chlamidia in pregnancy: A randomized trial of azithromycin and erythromycin // Obstet. Gynecol. – 1998. – V. 91, № 2.
9. Hedstrom S., Martens M.G. Antibiotics in pregnancy // Clin. Obstet. Gynecol. – 1993. – V. 34, № 4. – P. 886–892.

Опыт клинического применения препарата Сорбифер Дурулес для лечения больных с железодефицитной анемией

С.А. Гусева

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Приведены результаты клинического применения нового лекарственного средства пролонгированного действия СОРБИФЕР ДУРУЛЕС («Egis», Венгрия) у 18 женщин с железодефицитной анемией. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности и хорошей переносимости препарата. СОРБИФЕР ДУРУЛЕС может быть рекомендован к широкому использованию в лечении больных с железодефицитной анемией.

Ключевые слова: СОРБИФЕР ДУРУЛЕС, железодефицитная анемия, лечение, эффективность.

Железодефицитная анемия (ЖДА) характеризуется нарушением синтеза гемоглобина вследствие дефицита железа. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в различных странах мира, ЖДА отмечают у 50% женщин детородного возраста, 30% мужчин, 65% детей и подростков. Все они нуждаются в ферропрофилактике и ферротерапии.

Причины развития ЖДА разные, но наиболее частыми из них являются:

- хронические кровотечения различной этиологии;
- нарушение всасывания в кишечнике поступающего с пищей железа;
- повышенная потребность в железе в период беременности, лактации и роста.

В многочисленных исследованиях установлено, что железо – важный элемент, входящий в состав многих ферментов, обеспечивающих окислительно-восстановительные процессы в клетках, а также антибактериальную защиту организма.

При снижении содержания железа в организме происходит нарушение трофики многих органов и тканей, проявляющееся типичным и свойственным только для ЖДА сидеропеническим синдромом.

Лечение ферропрепаратами направлено на быстрое и без побочных эффектов восстановление уровня гемоглобина и пополнения депо железа. Для этого целесообразно использовать препараты железа, соответствующие следующим требованиям:

- оптимальное количество двухвалентного железа в сочетании с органическими кислотами, способствующими его всасыванию;
- пролонгированное действие и минимальное количество неблагоприятных эффектов.

Однако не все применяемые в настоящее время препараты данной группы соответствуют этим критериям. Новое лекарственное средство – СОРБИФЕР ДУРУЛЕС (производства «Egis», Венгрия) по исходным данным отвечает предъявляемым требованиям. В нем содержится оптимальная доза двухвалентного железа (100 мг) в сочетании с аскорбиновой кислотой (60 мг), которая усиливает всасывание железа. Пролонгированное действие препарата обеспечивается уникальной технологией его производства (Дурулес). Дурулес изготавливают из биологически индифферентного искус-

ственного вещества. Его матриксная структура, в которую инкорпорированы действующие вещества, имеет пористое строение. Железо и аскорбиновая кислота постоянно выделяются из этой структуры как только препарат попадает в среду, содержащую жидкость. Всасывание препарата происходит равномерно и постоянно в течение 6–8 ч. Опустевший пористый пластик (матрикс) выводится из организма.

Цель данной работы – изучение эффективности препарата СОРБИФЕР ДУРУЛЕС у больных с железодефицитной анемией.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Наблюдали 18 пациенток с ЖДА в возрасте от 32 лет до 41 года (в среднем $36,5 \pm 2,12$ года). Изучали действие препарата на основании:

- оценки эффективности по данным клинического (количество эритроцитов, ретикулоцитов, цветовой показатель, гематокрит, уровень гемоглобина) и биохимического (уровень железа в сыворотке крови) анализов крови до и во время лечения;
- индивидуальной переносимости препарата (возникновение осложнений, частота и характер побочных реакций).

Препарат назначали по 1 таблетке 2 раза в день за 30 мин до еды. Длительность наблюдений больных составила 4 нед.

До лечения больные жаловались на общую слабость, головную боль и головокружение, у 13 (72,2%) отмечен сидеропенический синдром (извращение обоняния и вкуса, дистрофия ногтей), у 4 (22,2%) – характерные изменения слизистой оболочки языка.

До начала терапии у всех больных отмечали достоверное по сравнению с показателями у 20 здоровых лиц (контрольная группа) уменьшение количества эритроцитов, ретикулоцитов, снижение уровня гемоглобина, цветового показателя и гематокрита. Кроме того, установлено значительное (у большинства больных более чем в 2 раза) снижение концентрации железа в сыворотке крови.

Через 1 нед после лечения у 80% больных отмечено улучшение самочувствия, однако по результатам анализа данных лабораторных исследований достоверных изменений параметров крови как по сравнению с исходными, так и с данными у здоровых лиц не было (таблица).

Через 2 нед после терапии СОРБИФЕРОМ ДУРУЛЕС общее состояние больных значительно улучшилось: уменьшилась головная боль, улучшились аппетит и сон. Выявлена положительная динамика уровня гемоглобина, цветового показателя. Количество эритроцитов, величина гематокрита и содержание железа в сыворотке крови практически не отличались от исходных, однако количество ретикулоцитов достоверно увеличилось и превышало не только исходные данные, но и показатели у здоровых лиц. При морфологическом исследовании мазков периферической крови выявлено повышение регенераторной функции в отношении выработки эритроцитов, которое проявилось повышением процента базофильно окрашенных эритроцитов.

Изменение параметров крови у больных с ЖДА при лечении препаратом Сорбифер Дурулес

Показатель	Здоровые лица, n=20	Больные с ЖДА, n=18				
		До лечения	Через 1 нед	Через 2 нед	Через 3 нед	Через 4 нед
Гемоглобин, г/л	132±0,19	101±4,71 *	104±5,18*	116,6±5,65	120±4,71	132,4±4,7**
Количество эритроцитов, ×10 ¹² /л	4,1 ±0,04	3,7±0,04*	3,75±3,8*	3,8±0,007*	3,9±0,02*	4±0,09**
Цветовой показатель	0,94±0,04	0,78±0,009*	0,8±0,02*	0,85±0,02*	0,93±0,009	0,98±0,02**
Количество ретикулоцитов	1,1±0,04	0,86±0,07*	1,75±0,14*	1,17±0,07	1,07±0,06	1,02±0,06
Гематокрит	0,38±0,009	0,32±0,004*	0,33±0,004*	0,34±0,002*	0,35±0,002*	0,38±0,002**
Концентрация железа в сыворотке крови, ммоль/л	22,6±3,18	10,16±0,58*	10,48±0,61*	10,85±0,54*	12,84±0,61*	17,1±0,58**

Примечания: * – достоверность изменений по сравнению с показателями у здоровых лиц; ** – достоверность изменений по сравнению с показателями до лечения.

Через 3 нед после начала терапии СОРБИФЕРОМ ДУРУЛЕС жалобы больных практически отсутствовали. По данным лабораторных исследований, у большинства пациентов нормализовался уровень гемоглобина, однако у 4 составил 110–114 г/л, что и обусловило при статистической обработке материала недостоверное по сравнению с исходными данными его повышение. К концу 3-й недели количество эритроцитов, гематокрит и концентрация железа в сыворотке крови были ниже показателей в норме.

Через 4 нед после лечения общее состояние больных было удовлетворительным, жалоб не было, исчезли проявления сидеропенического синдрома (изменения кожи, слизистой оболочки языка). Результаты сравнительного анализа показателей крови свидетельствовали о нормализации к концу 4-й недели терапии уровня гемоглобина, количества эритроцитов, цветового показателя и гематокрита, достоверном повышении уровня железа в сыворотке крови.

Только у 1 (5,5%) больной на третий день терапии появилась непродолжительная боль в эпигастриальной области, однако это не послужило причиной отмены препарата.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности применения препарата СОРБИФЕР ДУРУЛЕС для лечения больных с ЖДА при низкой частоте побочных реакций. Повышение уровня гемоглобина отмечено уже со 2-й недели лечения, а его нормализация – к 4-й. К концу курса терапии СОРБИФЕРОМ ДУРУЛЕС отмечали, что уровень железа в сыворотке крови достоверно повысился, хотя и оставался ниже физиологической нормы, что, очевидно, обусловлено недостаточно длительным приемом препарата.

Полученные нами результаты согласуются с данными других исследователей (Л.И. Дворецкий, 1997, 1998), которые свидетельствуют о нормализации концентрации железа в сыворотке крови только через 6–8 нед после начала лечения.

Редкие побочные реакции, наблюдаемые у больных, обусловлены медленным всасыванием ионов железа из по-

ристого матрикса, вследствие чего практически не возникает раздражения слизистой оболочки желудка.

Полученные результаты позволяют утверждать, что СОРБИФЕР ДУРУЛЕС – эффективный противонаемический препарат, который можно рекомендовать для широкого использования в лечении больных с ЖДА.

Досвід клінічного застосування препарату СОРБІФЕР ДУРУЛЕС для лікування хворих із залізодефіцитною анемією
С.А. Гусєва

Наведені результати клінічного застосування нового лікарського засобу пролонгованої дії СОРБІФЕР ДУРУЛЕС («Egis», Угорщина) у 18 жінок із залізодефіцитною анемією. Отримані дані свідчать про високу ефективність і добру переносимість препарату. СОРБІФЕР ДУРУЛЕС може бути рекомендований до широкого застосування в лікуванні хворих із залізодефіцитною анемією.

Ключові слова: СОРБІФЕР ДУРУЛЕС, залізодефіцитна анемія, лікування, ефективність.

The experience of clinical application of SORBIFER DURULES in patients with iron deficiency anemia
S.A. Guseva

The article represents the experience of clinical application of a new preparation with prolonged action SORBIFER DURULES («Egis», Hungary) in 18 women with iron deficiency anemia. Obtained results indicate on high efficiency and good tolerability of preparation. SORBIFER DURULES can be recommended to broad application in the treatment of patients with iron deficiency anemia.

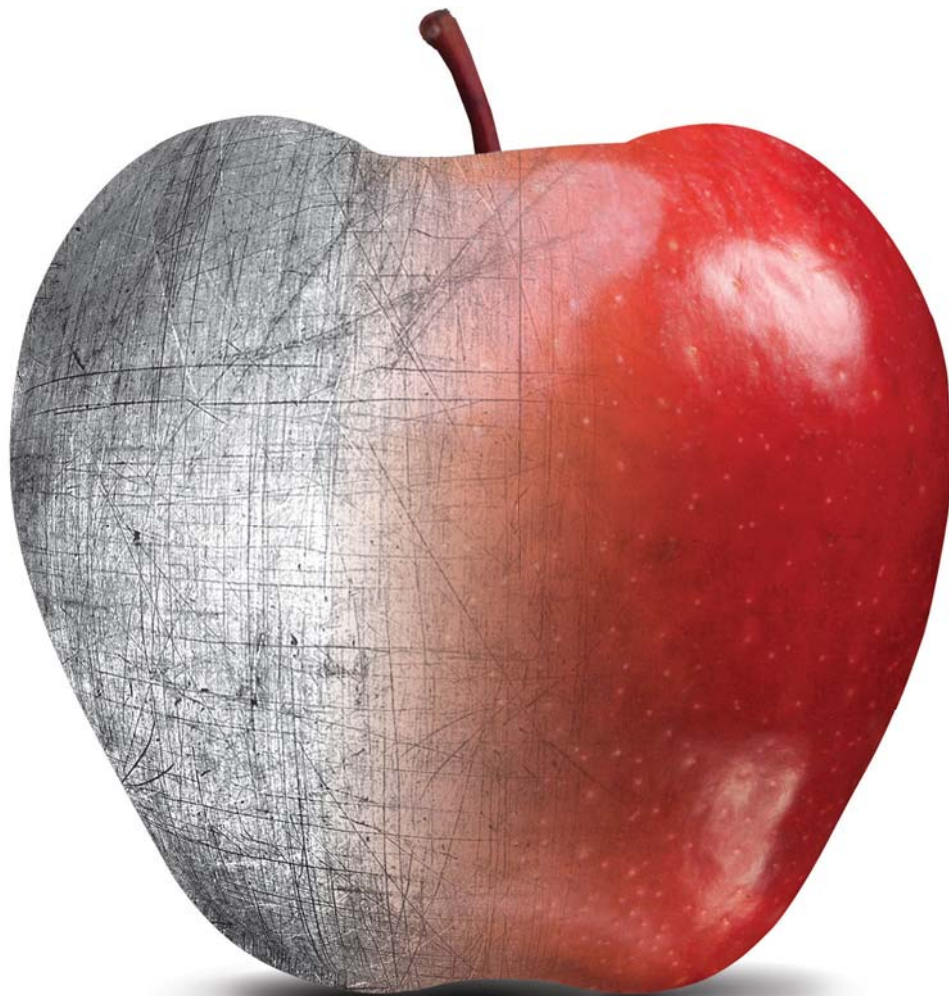
Key words: SORBIFER DURULES, iron deficiency anemia, treatment, efficacy.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дворецкий Л.И. (1997) Железодефицитные анемии. Рос. мед. журн., 5: 1234–1242.
2. Дворецкий Л.И. (1998) Железодефицитные анемии. Нью-диамед, Москва.

(Український медичний часопис, № 3 (17))

Сорбіфер Дурулес®



Сорбіфер Дурулес® - еталонний препарат завдяки унікальній технології Дурулес® для лікування і профілактики залізодефіцитних станів, у тому числі у вагітних та жінок, що годують

Висока терапевтична ефективність завдяки оптимальній дозі заліза (II) та аскорбінової кислоти у поєднанні із технологією повільного вивільнення

Одна упаковка препарату Сорбіфер Дурулес® містить курсову дозу елементарного заліза*

*таблетки №50, елементарного заліза в упаковці - 5000 мг
Р.П. МОЗ України .Н.Р.УА/0498/01/01 від 12.02.2009

Рак шийки матки і вагітність: клінічне спостереження

Т.Є. Ткачук, Я.М. Токарчук

Волинський обласний онкологічний диспансер
Луцький пологовий будинок, м. Луцьк

У статті наведено клінічне спостереження хворої 30 років з поєднанням плоскоклітинного без ороговіння раку зовнішньої частини каналу шийки матки ст. Іb pT1bN0M0G3, клінічна група II та вагітності 14 тиж. Описана діагностика та успішне комбіноване лікування – розширена екстирпація матки з придатками та верхньою третиною вагіни та препарату Альфарекін® (Alpharekin® – interferonum ALPHA – інтерферон людський рекомбінантний альфа-2b), який має три основні види біологічної активності: антивірусну, імуномодуючу та протипухлинну, що дозволяє сподіватися на тривалий позитивний прогноз.

Ключові слова: рак шийки матки, вагітність, Альфарекін®.

Рак шийки матки (РШМ) – найбільш поширена злоякісна пухлина в жінок репродуктивного віку. Щорічно реєструється близько 500 000 нових випадків РШМ, у той же час майже 250 000 жінок помирає від карциноми даної локалізації. Ранній початок статевого життя (14–17 років), коли епітелій шийки матки ще не дозрів і не може протистояти бактеріальному, фізичному та хімічному впливу, часта зміна статевих партнерів, аборти і пологи в юному та молодому віці, паління, захворювання, які передаються статевим шляхом (вірус папіломи людини, гонорея, хламідіоз, трихомоніаз тощо), зумовлюють збільшення захворювання на РШМ у молодих жінок (18–35 років) репродуктивного віку.

Злоякісні пухлини органів репродукції, які поєднуються з вагітністю, спостерігаються досить рідко і становлять для карциноми шийки матки 0,5–3,1%, яєчників – 1,5–5%, молочної залози – 7,3–14%. РШМ становить 44,2% від загальної кількості злоякісних пухлин у вагітних – 3 випадки на 10 000 вагітностей, а з урахуванням раку in situ – 17 випадків на 10 000 вагітностей [1].

Надаючи важливе значення питанням, що постають у разі поєднання РШМ та вагітності, враховуючи, що в цій проблемі збігаються інтереси матері та можливості народження дитини, слід визнати, що протягом понад тридцяти років лишається постійною кількість уперше виявлених хворих з РШМ, що поєднуються з вагітністю [2]. Це свідчить про неефективність вторинної профілактики РШМ.

Важлива біологічна особливість злоякісної пухлини і вагітності полягає у поєднанні некерованого клітинного росту, який властивий злоякісним новоутворенням, та керованого – фізіологічного при вагітності. Інша особливість полягає в тому, що гормонально-метаболічні зміни та зниження клітинного імунітету, спрямовані на збереження вагітності, негативно впливають на клінічний перебіг, метастазування та прогноз злоякісної пухлини [1].

Наявність раку репродуктивної системи та злоякісного новоутворення лобової локалізації передбачає рішення проблем як онкологічного, так і акушерського напрямку. Важливі оцінка можливості переривання або збереження вагітності та вибір адекватного методу лікування, що може забезпечити життя і здоров'я жінці.

За наявності РШМ у стадії ТІ у поєднанні з вагітністю частота виявлення метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах таза сягає 30% [1, 5, 6]. Це змушує щонайшвидше прийняти рішення та почати адекватне лікування.

Стандартні онкологічні та акушерські лікувальні підходи за наявності карциноми, які існують у поєднанні з вагітністю, не можуть бути дотримані повною мірою і вимагають індивідуального підходу. У той же час у разі поєднання вагітності з РШМ у ранніх стадіях не виявлено суттєвої різниці 5-річної виживаємості порівняно з лікуванням аналогічних стадій у невагітних хворих [7–10].

Пацієнтки, в яких діагностовано рак на фоні вагітності, – найбільш складний контингент хворих як у лікувальному, так і психологічному плані, адже поєднання РШМ та вагітності змушує робити вибір між ризиком для життя матері та можливістю народження майбутньої дитини.

Клінічне спостереження РШМ у вагітної жінки

Хвора С., 30 років. Поступила в гінекологічне відділення онкологічного диспансеру з діагнозом плоскоклітинний без ороговіння рак зовнішньої частини каналу шийки матки ст. Іb T1bN0M0G3, клінічна група II. Вагітність 13–14 тиж. Із соматичного анамнезу відомо, що жінка перенесла вірусний гепатит у 5 років та апендектомію в 11 років. З гінекологічного анамнезу відомо, що пацієнтка розпочала статеве життя у віці 20 років. Мала двоє полів і не мала абортів. Після перших пологів була діагностована ерозія шийки матки, яку пацієнтка не лікувала. Після других пологів ерозію шийки матки лікувала за місцем проживання консервативно. Зі слів акушера-гінеколога, було констатовано одужання.

Третя вагітність була планова і бажана, у зв'язку з чим жінка відвідала акушера-гінеколога з метою констатації відсутності гінекологічної патології та можливості третьої вагітності і пологів. Отримала заключення: "Гінекологічної патології не виявлено". Через 2 міс у терміні гестації 6 тиж жінка звернулася до жіночої консультації для постановки на облік по вагітності, при цьому було взято мазок на атипові клітини для цитологічного дослідження і виявлено клітини плоскоклітинної карциноми. Для подальшого обстеження хвора була скерована до онкологічного закладу, де проведена кольпоскопія та прицільна біопсія. Морфологічне заключення – плоскоклітинний рак без ороговіння. Було виставлено діагноз – плоскоклітинний без ороговіння рак зовнішньої частини каналу шийки матки ст. Іb T1bN0M0G3, клінічна група II; вагітність 6 тиж. Хвора направлена на консультацію в "Інститут раку АМН України", де діагноз було підтверджено і рекомендовано за місцем проживання виконати розширену екстирпацію матки з придатками та верхньою третиною вагіни. Хвора була госпіталізована у гінекологічне відділення обласного онкологічного диспансеру. Під час госпіталізації хвора скарг не мала, але перебувала у пригніченому стані, пов'язаному з тяжким захворюванням та неможливістю народити бажану дитину. Дані гінекологічного огляду: зовнішні статеві органи без патологічних змін, вагіна вільна, шийка матки деформована після пологовими розривами, ерозована в першій-другій кольпоскопічних зонах, під час контакту кровоточить, склепіння вільні, тіло матки м'якувате, збільшене, як при вагітності 13–14 тиж, придатки матки не визначаються, парапервікальна клітковина не інфільтрована, крижово/маткові та кардинальні зв'язки не інфільтровані. При дообстеженні було діагностовано: наявність вірусу папіломи людини 16-го серотипу, хронічний коліт, залозистий поліп прямої кишки, нейроциркуляторна дистонія.



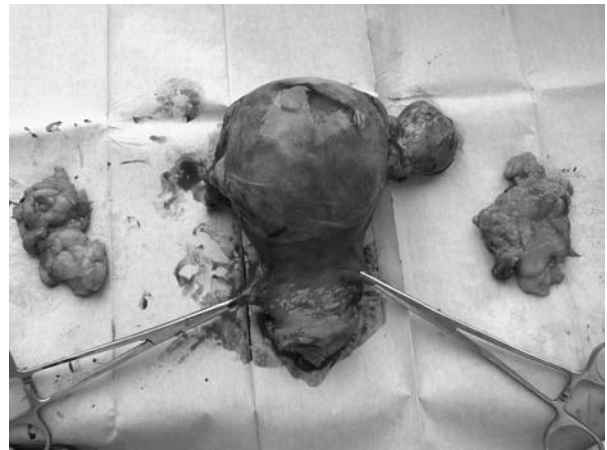
Мал. 1. Препарат після розширеної екстирпації матки з придатками та верхньою третиною вагіни



Мал. 2. Шийка матки з ураженням першої-другої кольпоскопічних зон



Мал. 3. Розріз препарату з плодовим яйцем та плацентою



Мал. 4. Плодове яйце відокремлене від ендометрія



Мал. 5. Препарат з не розтинним плодовим міхуром



Мал. 6. Плід

Хворій виконана розширена екстирпація матки з придатками та верхньою третиною вагіни. Дані огляду післяопераційного матеріалу: на розрізі – шийка матки деформована післяпологовими розривами, ерозована на 2/3 своєї площі, парацервікальної інфільтрації не візуалізується, в порожнині матки – плід, амніотичний мішок та плацента, що було розцінено нами, як плід у терміні гестації 13–14 тиж. На користь саме цього терміну свідчили такі ознаки: плід вільно плаває в амніотичній

рідині; пропорційне співвідношення кінцівок до розміру тулуба, шия і підборіддя чітко відокремлені від тулуба, почалося формування зовнішніх статевих органів плода, вони являють собою щось середнє між чоловічими та жіночими геніталіями, судини і органи добре проглядаються крізь дуже тонку шкіру, голова плода становить третину загального розміру, довжина плода 7,5 см, маса – 28 г, плацента сформована. Наведені ознаки клінічно дослідженого препарату дозволяють визначити

термін вагітності – 13–14 тиж [2, 3]. Морфологічне дослідження препарату визначило наявність плоскоклітинного без ороговіння раку зовнішньої частини каналу шийки матки з глибиною інвазії 0,22 см. Заключний клінічний діагноз: плоскоклітинний без ороговіння рак зовнішньої частини каналу шийки матки ст. Іb pT1bN0M0G3, клінічна група II. Вагітність 13–14 тиж (мал. 1–6).

У післяопераційний період на 7–8-му добу було знято шви, рана зажила первинним натягом. Враховуючи наявність вірусу папіломи людини, виявленого до операції, та притаманну поєднанню РШМ з вагітністю імуносупресію, було проведено етіопатогенетичне лікування, яке включало безпосередню дію на збудник хвороби, усунення його патогенної дії на організм, а також корекцію імунітету. Для цього застосовано Альфарекін® (Alpharekin® – interferonum ALPHA – інтерферон людський рекомбінантний альфа-2b). Альфарекін® має три основні види біологічної активності: антивірусну, імуномодельуючу та протипухлинну.

Механізм дії ґрунтується на зв'язуванні інтерферону зі специфічними рецепторами клітин організму, які пригнічують реплікацію вірусів, збільшують фагоцитарну активність макрофагів і специфічну цитотоксичність лімфоцитів відносно клітин-мішеней, інгібують проліферацію метастатичних клітин, внаслідок чого ініціюється каскад внутріклітинних реакцій і синтез ферментів.

Альфарекін® (інтерферон людський рекомбінантний альфа-2b) вводили внутрішньом'язово по 3 000 000 МО, розчиняючи вміст флакона ex tempore в 1 мл води для ін'єкцій, 1 раз на добу, курс – 10 днів. Терапія проводилась таким чином: до хірургічного лікування – 1 курс, після операції – ще 3 курси, інтервал між курсами – 30 днів. Уведення парентерально Альфарекіну супроводжувалося грипоподібним синдромом: підвищенням температури тіла, ознобом, болем у суглобах, головним та м'язовим болем, загальною слабкістю. Зазначені побічні ефекти спостерігалися тільки в 1–3-й день лікування, при тому день від дня зменшувалися та поступово зникали, не потребуючи медикаментозної корекції.

Проведення етіопатогенетичного лікування шляхом застосування препарату Альфарекін® (інтерферон людський рекомбінантний альфа-2b) дозволяє перервати патогенетичний ланцюг розвитку неопластичного процесу і сподіватися на покращання довготривалого прогнозу.

Спостереження протягом 3 міс не виявило рецидиву захворювання. Моніторинг триває.

Для своєчасної діагностики РШМ у вагітних потрібно неухильно дотримуватися алгоритму обстеження вагітних – проводити огляд шийки матки в дзеркалах під час взяття вагітної на облік у любому терміні вагітності з обов'язковим взяттям матеріалу для цитологічного дослідження на атипів клітини, як за наявності скарг на патологічні виділення з вагіни, так і без них. У разі виявлення на шийці матки візуальних змін необхідно виконувати кольпоскопію для виконання прицільної біопсії та визначення гістологічної структури патологічного вогнища. Кваліфіковане співставлення даних анамнезу, результатів кольпоскопічного, цитологічного та морфологічного досліджень дає можливість правильно оцінити існуюче захворювання і визначити адекватну лікувальну тактику. Прискорене прогресування пухлини під час вагітності потребує невідкладного проведення лікування РШМ, незалежно від терміну вагітності.

У разі поєднання РШМ і вагітності прогноз передбачити важко, але він при адекватному лікуванні не безнадійний. Підхід до вибору методу оперативного лікування у вагітних з операбельними стадіями РШМ строго регламентований. За наявності вагітності до 20 тиж вагітна матка видаляється одноментно з проведенням лімфаденектомії або без неї. Якщо великі розміри матки унеможливають виконання лімфаденек-

томії, то спочатку виконують екстирпацію матки з верхньою третиною вагіни, а потім лімфаденектомію.

У разі поєднання вагітності та РШМ у I триместрі адекватно виконання операції Вертгейма, не перериваючи вагітності попередньо методом кюретажу, що небезпечно виникненням дисемінації пухлини і несприятливими віддаленими результатами лікування.

Вагітність із притаманною їй імуносупресією, як вже зауважувалося, може несприятливо впливати на клінічний перебіг та прогноз злоякісної пухлини, в тому числі і РШМ. Погіршення прогнозу спостерігається, починаючи з II триместру, а також після пологів. Своєчасною діагностикою РШМ у вагітних вважається виявлення передінвазивного, мікроінвазивного (Ia) та раку Ib стадії в I триместрі вагітності.

Невчасна діагностика пов'язана з відсутністю в акушерів-гінекологів онкологічної настороженості та систематичних знань про дану онкологічну патологію, з недостатньо повним обстеженням хворої, а також з необґрунтованою відмовою від морфологічної верифікації діагнозу в разі звернення пацієнтки.

Найважливішим фактором якості діагностики та можливості адекватного лікування є час. Оптимальний час для лікування – I триместр вагітності, коли ще повністю не функціонує плацента та відсутнє зниження клітинного імунітету, яке виникає в II та III триместрах вагітності, коли, здавалося б, радикальне лікування не дає належного ефекту.

Історія хвороби даної пацієнтки свідчить про те, що для діагностики в неї РШМ до вагітності потрібно було кількома місяцями раніше під час звернення до лікаря провести відповідне обстеження із застосуванням розширеної кольпоскопії, взяттям мазків для цитологічного дослідження з шийки матки, цервікального каналу, провести прицільне морфологічне дослідження існуючої ерозивної поверхні шийки матки. Якісне обстеження хворої із застосуванням належних методів та їх адекватна оцінка дозволили б провести відповідне, можливо і органозберігаюче, лікування, а в майбутньому мати вагітність і народити здорову бажану дитину. Вагітність виникла на фоні карциноми, яка вже була і, не виключено, що її розвиток прискорив прогресування злоякісного процесу.

Значною мірою помилки пов'язані з неповним обстеженням хворої, тобто з неякісним оглядом у дзеркалах, неякісною кольпоскопією, неякісним забором мазків для цитологічного дослідження на наявність атипів клітин, неякісним взяттям матеріалу для гістологічного дослідження, а в тім і з некваліфікованим та невірним трактуванням отриманих результатів комплексного дослідження.

Для зменшення кількості помилок у разі виявлення РШМ у вагітних, а особливо за наявності передпухлинних та фонових захворювань шийки матки або в анамнезі, під час обстеження необхідно обов'язково використовувати весь наявний арсенал сучасних діагностичних засобів – кольпоскопію, прицільний забір мазків для цитологічного дослідження, прицільну біопсію з найбільш підозрілих на злоякісне ураження тканин шийки матки.

Недотримання цих принципів призводить до недооцінки патологічного процесу і, як наслідок, невірної лікувальної тактики. Обстеження, проведене хворій, дозволило вчасно діагностувати РШМ, але підготовка до лікування (уточнення морфологічної структури злоякісної пухлини та госпіталізація хворої) затримали лікування майже на 8 тиж, що не повинно бути, враховуючи важливість фактора часу для виконання адекватного лікування та забезпечення можливості позитивного довготривалого прогнозу.

Якісна диспансеризація хворих із фоновими та передраковими захворюваннями шийки матки, правильне їх обстеження і своєчасне та адекватне лікування – надійний шлях попередження РШМ у вагітних.

Alpharekin®
АЛЬФАРЕКИН®
рекомбинантный интерферон альфа-2b

**НОВОЕ КАЧЕСТВО
ДОБАВЛЯЕТ УВЕРЕННОСТИ
ОПРАВДЫВАЕТ ОЖИДАНИЯ**

**Альфарекин® – эффективный рекомбинантный
интерферон альфа-2b для применения в
комплексном лечении:**

- ⊗ Генитального герпеса
- ⊗ Хламидиоза
- ⊗ Уреаплазмоза и микоплазмоза
- ⊗ Папилломавирусной инфекции
- ⊗ Микст - инфекции



Рак шейки матки и беременность: клиническое наблюдение

Т.Е. Ткачук, Я.М. Токарчук

В статье приведено клиническое наблюдение больной 30 лет с сочетанием плоскоклеточного без ороговения рака наружной части канала шейки матки ст. Ib pT1bN0M0G3, клиническая группа II и беременности 14 нед. Описана диагностика и успешное комбинированное лечение – расширенная экстирпация матки с придатками и верхней третью влагалища и препарата Альфарекин® (Alpharekin® – interferon ALPHA – интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2b), имеющий три основных вида биологической активности: антивирусную, иммуномоделирующую и противоопухолевую, что позволяет надеяться на длительный позитивный прогноз.

Ключевые слова: рак шейки матки, беременность, Альфарекин®.

Cervical cancer and pregnancy: a case study

T. Tkachuk, Ya. Tokarchuk

The article provides a case study of a 30 year old patient with a stage 1b pT1bN0M0G3 non-keratinizing squamous cell carcinoma of the external part of cervical canal, clinical group II, and a 13 to 14 weeks pregnancy. The article describes the diagnostics and successful combined treatment: radical hysterectomy with removal of adnexa and upper third of the vagina combined with Alpharekin medication (Alpharekin® – interferon ALPHA, recombinant human interferon alpha-2b) possessing three main types of biolog-

ic activity: antiviral, immunomodulatory, and antitumor, which allows to expect a long-term positive prognosis.

Key words: cervical cancer, pregnancy, Alpharekin.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бохман Я.В., Урманчеева А.Ф., Декстер Л.И. Рак шейки матки и беременность // Злокачественные опухоли и беременность / Под ред. Н.П. Напалкова, Я.В. Бохмана, Р.И. Вагнера. – Л., 1981. – С. 91–105.
2. Вишневецкая Е.Е., Бохман Я.В. Ошибки в онкогинекологической практике. – Минск, 1994. – С. 6–24.
3. Кертис Г. Ваша беременность. Руководство для каждой женщины / Пер. с англ. А. Гарькавого. – М.: Фаир-пресс, 2001. – 432 с.
4. Эйзинберг А., Муркофф Х., Хатауэй С. 9 месяцев. Месяц за месяцем. В ожидании ребенка /Пер. с англ. И.А. Желуховцева. – М.: ООО "Издательство АСТ": ООО "Издательство Астрель", 2004. – 504 с.
5. Bristow R.E., Montz F.J. Cervical cancer and pregnancy // Cancer obstetrics and gynecology /Ed. By E.L. Trimble, C.L. Trimble. – 1998. – P. 157–175.
6. Nevin J., Soeters R., Dehaeck K. et al. Cervical carcinoma associated with pregnancy //Obstet. Gynecol. Surv. – 1995. – Vol. 50 – P. 228–239.
7. Hopkins M.P. and Morleu G.W. The prognosis and management of cervical cancer associated with pregnancy // Obstet. Gynecol. – 1992. – Vol. 80 – P. 9–13.
8. Method M.W. and Brest B.C. Management of cervical cancer in pregnancy // Semin. Surg. Oncol. – 1999. – Vol. 16 – P. 251–260.
9. Sood A.K., Sorosky J.I., Mayr N. et al. Radiotherapeutic management of cervical cancer complicating pregnancy: a case-control study // Gynecol. Oncol. – 1997. – Vol. 63 – P. 294–298.
10. Van der Vange N., Wevering J., Ketting B.W., et al. The prognosis of cervical cancer associated with pregnancy, a matched cohort study // Obstet. Gynecol. – 1995. – Vol. 85 – P. 1022–1026.

Эффективность современной негормональной посткоитальной контрацепции по результатам многоцентрового исследования

Е.В. Уварова¹, Б.А. Лордкипанидзе², П.Н. Кротин³, Е.А. Товстуха³, Т.В. Малашенкова⁴,
Ф.А. Байдуллина⁵

¹ФГУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Росмедтехнологий, г. Москва

²Центр планирования семьи и сексуального просвещения молодежи и подростков при родильном доме № 26, г. Москва

³Городской консультативно-диагностический центр «Ювента», г. Санкт-Петербург

⁴Женская консультация поликлиники № 7 Первореченского района, г. Владивосток

⁵Центр планирования семьи и репродукции при Республиканской больнице, г. Казань

Фарматека, № 14 — 2008, С. 62-67.

Представлены результаты открытого многоцентрового исследования клинической эффективности и переносимости препарата Гинеприсстон (мифепристон) в дозе 10 мг однократно как средства посткоитальной контрацепции в 4 федеральных округах России. По данным исследования, применение Гинеприсстона эффективно для предупреждения нежеланной беременности после незащищенного полового акта (НПА) в 97,8% случаев. Эффективность при применении препарата оставалась высокой вне зависимости от дня менструального цикла и времени, прошедшего от НПА. Препарат хорошо переносился и не нарушал существующего ритма менструаций у 67,7% женщин. Гинеприсстон может быть рекомендован в качестве средства посткоитальной контрацепции как девочкам-подросткам, так и женщинам репродуктивного возраста при НПА.

Этапы развития контрацепции

Идея борьбы с нежеланной беременностью так же стара, как и история человечества. Древние обряды предотвращения беременности были наивными и примитивными. Однако уже на заре формирования партнерских сексуальных отношений женщины умели предугадывать дни повышенной способности к зачатию и принимали меры борьбы с ним. Существуют ссылки, что в древних сирийских племенах вокруг женщин, имевших сокоупление в опасные для зачатия дни, обносился черный петух, кровь которого потом сжигалась на костре. На Руси для этих целей использовали черную курицу и в полночь обходили с ней вокруг осинового кола. В Древней Греции женщины, услаждавшие мужчин своим телом, после соития пили специально приготовленные настои из засушенных растений, корневищ и животных. В «Берлинском» папирусе (1300 г. до н.э.) рекомендовалось для предотвращения беременности до и после полового акта спринцевание раствором «мими», состав которого до сих пор не расшифрован. Подобные рекомендации были предложены Аристотелем (384–322 гг. до н.э.), Платоном и Гиппократом, который помимо пессариев рекомендовал женщинам спринцевание после коитуса собственной мочой.

Первые рукописные рекомендации по дифференцированному применению контрацептивных и abortивных средств принадлежат одному из признанных врачей-гинекологов античности Соранусу, практиковавшему во времена римских императоров Адриана и Трояна (98–138 гг. н.э.). Соранус описывает многочисленные растворы с фруктовыми кислотами и квасцами в качестве предохраняющих от зачатия средств. На древних страницах морального кодекса «Angel Pray» имеется запись, будто предупредить беременность может промывание отваром можжевельника, если его применяют сразу после полового акта. Предохранение и

предотвращение нежеланной беременности не считались безнравственными в Европе до V в., когда святой Августин объявил любые меры регуляции рождаемости богохульными и незаконными, призвав ограничить интимные отношения между мужчиной и женщиной только «детородством». Святая Церковь и Инквизиция чутко следили за личной жизнью прихожан, пресекая и наказывая их за любую безнравственную попытку выступить против законов Бога и Природы. Многодетная мать стала неотъемлемой частью образа «идеальной женщины» Старого Света, а материнство – общественным идеалом для среднего сословия. О простодушиях тогда никто и не задумывался. Даже английская королева Виктория имела девять детей.

Накопленные знания предков хранились за семью печатями, поэтому почти единственным способом разрешения проблемы с нежеланной беременностью вплоть до середины XX в. оставались неотложные спринцевания после сокоупления растворами слабых кислот, соды или просто водопроводной водой. В популярных брошюрах для женщин рекомендовались специальные физические упражнения и были нарисованы позы, способствующие, по мнению их авторов, скорейшему удалению спермы из половых путей женщины [7]. Если эти меры не помогали, приходилось, да и до сих пор приходится, делать аборт.

Посткоитальная контрацепция

Проблема предотвращения незапланированной беременности получила долгожданное решение с разработкой принципов посткоитальной контрацепции (ПК). Конечно, ПК трудно назвать контрацепцией в истинном значении этого понятия. Контрацепция подразумевает предотвращение зачатия, а методы посткоитального воздействия – предотвращение развития нежеланной беременности.

Механизмы действия ПК многообразны и зависят от веществ, применяемых для этих целей. Разнообразны и термины, используемые для обозначения ПК: аварийная, экстренная, пожарная, аларм-контрацепция и т. п. Одни средства для ПК преимущественно подавляют или отдалают овуляцию, нарушают процесс оплодотворения, способствуют ускорению или замедлению прохождения оплодотворенной яйцеклетки по маточной трубе, вызывают регресс желтого тела; другие – предотвращают имплантацию эмбрионального зачатка (бластоцисты) в эндометрий [1, 6, 28].

Метод ПК имеет минимум противопоказаний. К абсолютным относится мигрень с аурой, к относительным – указание на тромбоземболические состояния в анамнезе. Установленная беременность условно включается в список абсолютных противопоказаний, что подчеркивает бессмысленность применения ПК в подобной ситуации [13, 26].

ПК сегодня рекомендуют женщинам, у которых существует риск беременности не только при насильственном или навязанном незащищенном половом акте (НПА), но и при ошибке или халатности (пропуск приема таблетированных контрацептивов), а также при неудачах использования барьерной (разрыв или соскальзывание презерватива, смещение шейечного колпачка или влагилицной диафрагмы) или внутриматочной (внутриматочной спирали) контрацепции. В назначении ПК нуждаются женщины, редко живущие половой жизнью, у которых нежеланная беременность может возникнуть после непланируемого сексуального контакта без применения контрацептивных средств [1, 3, 4, 6]. Последняя ситуация достаточно типична в подростковой и молодежной среде [3, 5, 8–11]. Актуальность использования ПК у молодых женщин не вызывает сомнений, т. к., по данным Савельевой И.С. [17], до 68% первых половых контактов происходят без использования каких-либо мер предохранения.

История использования ПК началась в 1960-х гг. в США, когда Morris J. и van Wagenen G. применили высокие дозы диэтилстильбэстрола у изнасилованных женщин, находившихся в середине цикла. В результате эксперимента 89% женщин не забеременели, но у 10% возникла внематочная и у 1% – маточная беременность [20, 24, 25]. Через десять лет (1970) Yuzpe A.A. предложил применять комбинированные оральные контрацептивы (КОК) в количестве, обеспечивающем суммарную суточную дозу этинилэстрадиола 100 мкг, в интервале от 24 до 72 ч от момента НПА. Автор метода впервые обосновал необходимость двукратного приема КОК с интервалом в 12 ч, доказав на результатах многоцентровых исследований в Канаде высокую эффективность метода в отсутствие выраженных побочных эффектов [22, 23, 29]. Вместе с тем, по данным Trussel J. и Stewart F. (1992), 25% получивших ПК по методу Yuzpe все же забеременели [27]. Авторы объяснили полученные данные снижением эффективности применения КОК с целью ПК непосредственно перед овуляцией.

Со временем ассортимент средств и диапазон показаний к ПК расширились. В результате многоцентрового анализа результатов применения «постовуляторных методов и регуляции фертильности» специалистами Оперативной группы ВОЗ было установлено, что использование левоноргестрела в дозе 75 мкг без этинилэстрадиола более эффективно для профилактики нежеланной беременности после коитуса и легче переносится, чем аналогичная схема приема КОК по методу Yuzpe [15, 16, 18, 19, 21]. В последние годы в ассортимент ПК включен препарат, содержащий левоноргестрел в дозе 1,5 мг, для однократного применения после НПА [2, 19].

Дальнейшее развитие фарминдустрии сопровождалось поиском веществ для контрацепции с не известными ранее свойствами. Одним из таких веществ оказался блокатор прогестероновых рецепторов (RU486), позже названный мифепристоном [12].

Мифепристон был разработан во Франции в 1970–1980-х гг. учеными, изучавшими глюкокортикоидные рецепторы. Мифепристон [17 β-окси-11 β-(4-диметил-аминофенил)-17α-(1-про-пинил)-эстра-4,9-диен-3-он] является синтетическим производным норэтиндрона, активным при пероральном введении и обладающим высоким сродством к прогестероновым и глюкокортикоидным рецепторам.

Важно отметить, что блокада рецепторов прогестерона мифепристоном носит кратковременный и обратимый характер, в связи с чем не наблюдается неблагоприятных последствий в отношении менструального цикла и деторождения [14]. Максимальная концентрация препарата достигается через 1,5 ч после его приема. Абсолютная биодоступность составляет 69%. В плазме крови препарат на 98% связывается с белками: альбумином и кислым α₁-гликопротеином. Период полувыведения составляет 18 ч.

Первое клиническое исследование препарата в качестве abortивного средства было начато в Женеве в 1981 г. Изначально мифепристон в дозе 600 мг использовался для медикаментозного прерывания беременности, однако исследования, проводимые ВОЗ с 2000 г., показали высокую эффективность и безопасность применения 10 мг мифепристона для ПК [8].

Комплексный механизм действия мифепристона как средства ПК заключается в конкурентном ингибировании прогестероновых рецепторов, в результате чего нарушаются процессы овуляции и оплодотворения, происходит ускорение транспорта оплодотворенной яйцеклетки и снижается вероятность ее имплантации.

Как оказалось, механизм действия мифепристона различается в зависимости от дозы принимаемого препарата и фазы менструального цикла. Применение мифепристона в высоких дозах в фолликулярную фазу менструального цикла сопровождается снижением уровня эстрадиола, отсутствием пиковой секреции лютеинизирующего гормона (ЛГ), торможением роста фолликулов и блокадой овуляции. Применение низких доз препарата в фолликулярную фазу приводит лишь к селективному децидуальному превращению незрелого пролиферирующего эндометрия без нарушения синтеза гормонов, развития фолликулов и процесса овуляции, т. к. эндометрий более чувствителен к действию мифепристона, чем гипоталамус, гипофиз и полостные фолликулы IV–VIII классов.

Аналогичным образом мифепристон действует при назначении в раннюю лютеиновую фазу сразу после овуляции. Bygdeman M. и соавт., назначившие 18 женщинам-добровольцам мифепристон в дозе 200 мг через день после пика ЛГ, наблюдали лишь одну беременность за 80 суммарных циклов применения препарата [8]. Его назначение в середине лютеиновой фазы сопровождалось повышением выброса простагландинов, проницаемости капилляров и закономерных цитокиновых каскадов, индуцирующих усиление сократительной деятельности матки и отторжение эндометрия [6, 8, 28].

Под эгидой ВОЗ проведено сравнительное многоцентровое рандомизированное исследование результатов применения после НПА мифепристона в дозе 10 мг и левоноргестрела по 750 мкг двукратно и 1500 мкг – однократно.

В 15 клиниках планирования семьи 10 стран 4136 здоровым женщинам с регулярным менструальным циклом, обратившимся за ПК в течение 120 ч после одного эпизода НПА, рекомендован один из трех исследуемых препаратов. В числе обследованных было 1379 женщин, принявших левоноргестрел в дозе 1500 мкг однократно, 1377 женщин – 750 мг два раза в сутки и 1380 женщин – мифепристон в дозе 10 мг однократно.

После исключений, согласно критериям включения/исключения, в исследовании остались 3897 женщин. Беременность состоялась у 20 (1,5%) из 1303 женщины, получивших однократно 1500 мкг левоноргестрела, 22 (1,7%) из 1282 – две дозы левоноргестрела по 750 мкг и 18 (1,4%) из 1312 – 10 мг мифепристона. Во всех трех группах частота беременностей была в 1,6 раза выше у женщин, получивших препарат спустя 72 ч (2,4%), по сравнению с теми, кто получил лечение в течение 72 ч после НПА (1,5%), но разница была недостоверной (p=0,16). Тошнота отмечена у 15 и 14%, рвота – у 1 и 1%, головокружение у 9 и 10%, утомляемость у 15 и 14% женщин соответственно. Однако частота кровотечений была достоверно (p<0,0001) ниже после использования 10 мг мифепристона (19%), чем после применения левоноргестрел-содержащих препаратов (31%).

Согласно результатам исследования Webb и соавт., сравнивавших эффективность применения мифепристона с методом Yuzpe и назначением 600 мг даназола дважды через

Таблица 1

Возраст женщин, получивших Гинеприсстон в целях ПК в выбранных для многоцентрового исследования городах

Возраст, годы	Санкт-Петербург (n=30)	Казань (n=20)	Москва (n=20)	Владивосток (n=20)
Средний	18,5	28,8	22,5	23,0
Минимальный	15,0	18,0	17,0	18,0
Максимальный	25,0	38,0	29,0	28,0

Таблица 2

Причины обращения женщин для подбора экстренной контрацепции

Причины	Санкт-Петербург (n=30)	Казань (n=20)	Москва (n=20)	Владивосток (n=20)	Всего, n (%)
Не предохраняется от беременности	12	7	15	6	40 (44,4)
Неудачное применение презерватива	18	9	4	10	41 (45,6)
Неудачное применение других методов контрацепции	-	4	1	4	9 (10,0)

12 ч, частота прогрессирующей беременности составила 0,4, 1,3 и 3,5% соответственно. Кроме того, при применении мифепристона авторы отметили достоверно меньшее число побочных эффектов.

С 2004 г. мифепристон 10 мг зарегистрирован и разрешен для клинического применения в целях ПК в России как препарат Гинеприсстон (МИР-ФАРМ, Россия) в таблетках (10 мг).

Клиническое исследование эффективности и безопасности применения Гинеприсстона в дозе 10 мг в течение 72 ч после НПА у женщин в возрасте от 18 до 33 лет проведено Прилепской В.Н. и соавт. (2007). По данным авторов, эффективность использования мифепристона составила 100%, т.к. беременность не возникла ни у одной из 30 наблюдаемых женщин. Из побочных эффектов отмечены задержка ожидаемой менструации и удлинение 2–3 последующих менструальных циклов до 46 дней (у 16% женщин).

В инструкции по применению препарата указано, что противопоказанием к назначению мифепристона являются:

- наличие в анамнезе повышенной чувствительности к нему;
- надпочечниковая недостаточность и длительная глюкокортикоидная терапия;
- острая и хроническая почечная и/или печеночная недостаточность;
- наличие тяжелой экстрагенитальной патологии.

С осторожностью следует принимать мифепристон при нарушениях гемостаза (в т. ч. предшествующее лечение антикоагулянтами), при хронических obstructивных заболеваниях легких, в т. ч. при бронхиальной астме, в случаях тяжелой артериальной гипертензии, нарушений ритма сердца и сердечной недостаточности. В то же время препарат может назначаться для ПК у женщин, которым противопоказано применение КОК.

Обнадеживающие исследования Прилепской В.Н. и соавт. побудили к выполнению открытого многоцентрового научного исследования клинической эффективности и переносимости препарата Гинеприсстон (10 мг) как средства ПК в четырех федеральных округах России: Центральном (Москва), Северо-Западном (Санкт-Петербург), Приволжском (Казань) и Дальневосточном (Владивосток).

При выполнении исследования были поставлены и решены следующие задачи:

1. Установить клиническую эффективность однократного использования препарата Гинеприсстон в дозе 10 мг в течение 72 ч после НПА.

2. Оценить эффективность применения Гинеприсстона с учетом времени, прошедшего после НПА.

3. Оценить переносимость (частоту и выраженность побочных эффектов) однократной дозы препарата Гинеприсстон при использовании его как средства ПК.

4. Оценить особенности менструального цикла до и после использования метода ПК с помощью Гинеприсстона.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В общей сложности было обследовано 90 женщин в возрасте от 15 до 38 лет, обратившихся к гинекологам в течение 72 ч после НПА.

Исходное обследование перед назначением мифепристона включило:

- гинекологический осмотр;
- ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза;
- определение наличия и уровня хорионического гонадотропина человека в плазме крови.

В исследуемой группе не было ни одной женщины, которой Гинеприсстон был противопоказан или требовал оценки вреда и преимуществ, поэтому после консультирования пациентки осознанно выбрали однократное использование Гинеприсстона. Контрольное обследование, проведенное в ходе второго визита на 8-й день от начала ожидаемой менструации, включило гинекологический осмотр и УЗИ органов малого таза.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Среди 90 женщин, получивших 1 таблетку (10 мг) Гинеприсстона для ПК, была 21 девушка в возрасте от 15 до 18 лет и 72 женщины от 18 до 38 лет. Причем, если в Казани и Владивостоке за ПК обратились женщины только репродуктивного возраста, то в Москве и Санкт-Петербурге 42% пациенток оказались подростками (табл. 1). Последнее обстоятельство объясняется тем, что исследование в Санкт-Петербурге проводилось в городском консультативно-диагностическом центре (ГКДЦ) «Ювента», а в Москве – в Центре планирования семьи и сексуального просвещения молодежи и подростков при родильном доме № 26.

Обращение к врачу у 50 женщин было вызвано желанием предотвратить возникновение беременности из-за неудачного использования презерватива или других средств контрацепции и у 40 женщин – после полового акта без всяких методов контрацепции. Причем в группе женщин, неудачно применивших постоянные средства контрацепции, 13 (61,9%) из 21 оказались в возрасте до 18 лет (табл. 2).

Следует отметить, что у 30 женщин в анамнезе были указания на роды и у 36 – на медицинские аборт. Как следует из данных табл. 3, в репродуктивном анамнезе у женщин, об-

Репродуктивный анамнез женщин, включенных в исследование

Репродуктивный анамнез	Санкт-Петербург (n=30)	Казань (n=20)	Москва (n=20)	Владивосток (n=20)
Среднее число беременностей	0,43	1,75	0,2	1,1
Среднее число родов	0,06	0,7	0,15	0,55
Среднее число искусственных абортов	0,33	1,05	0,5	0,55

Время в часах от НПА до приема Гинепристона

Время от коитуса до приема Гинепристона, часы	Санкт-Петербург, n (%)	Казань, n (%)	Москва, n (%)	Владивосток, n (%)	Всего, n (%)
0-24	17 (56,6)	8 (40)	9 (45)	9 (45)	43 (47,8)
25-48	7 (23,3)	12 (60)	9 (45)	10 (50)	38 (42,2)
49-72	5 (16,6)	-	2 (10)	1 (5)	8 (8,9)
Более 72	1 (3,3)	-	-	-	1 (1,1)

ратившихся за ПК, чаще имелись указания на перенесенный медицинский аборт, чем на роды. Среднее число абортов в пересчете на одну женщину оказалось наибольшим у женщин из Казани (1,05), что было в 3 раза больше, чем во Владивостоке, в котором в исследование попали женщины аналогичного возраста.

Регулярный менструальный цикл длительностью от 22 до 32 дней и продолжительностью от 3 до 7 дней отмечен у всех пациенток. У 32 из включенных в исследование женщин НПА произошел в преовуляторные дни, у 26 – в дни овуляции и у 32 – в постовуляторные дни.

В течение первых суток за помощью обратились 43, на вторые сутки – 38, на третьи – 8 женщин. Одна юная женщина в возрасте 17 лет обратилась в ГКДЦ «Ювента» (Санкт-Петербург) для назначения ПК через 77 ч, но с учетом указания на три медицинских аборта в анамнезе она была включена в исследование (табл. 4). В первые сутки после НПА наиболее часто обращались женщины в Санкт-Петербурге (56,6%), на вторые сутки – в Казани. Вместе с тем в Санкт-Петербурге оказалось наибольшее число женщин – 6 (19,9%), обратившихся за ПК спустя 48 ч, что в 2 раза выше по частоте, чем в Москве, и в 4 раза выше, чем во Владивостоке.

Вскоре после приема таблетки Гинепристона дискомфортные явления отметили 15 (16,6%) из 90 пациенток. Все эти женщины проживали и наблюдались в Санкт-Петербурге. Уточнение времени появления жалоб позволило уменьшить число пациенток, отреагировавших на прием таблетки Гинепристона ухудшением самочувствия, до 12 человек. Тошноту и боли внизу живота отметили по 3 женщины, головокружение и нагрубание молочных желез – по 2, рвоту – 1. У одной женщины на второй день после приема таблетки появились скудные кровяные выделения, продолжавшиеся до ожидаемой менструации.

Ожидаемую менструацию, а значит, и отсутствие нежеланной беременности отметили 88 (97,8%) из 90 женщин, в т.ч. пациентка, принявшая препарат спустя 77 ч после коитуса. Наличие беременности установлено у 2 (2,2%) женщин. В одном случае препарат применен в конце третьих суток после коитуса, в другом – сразу после приема препарата у женщины возникла рвота, притом, что препарат был применен через 18 ч после коитуса.

У 76 из 90 (84,4%) женщин менструация началась в срок. Задержку менструации на 4–7 дней отметили 13 (14,4%) женщин. У одной пациентки при задержке менструации больше 12 дней была заподозрена внематочная беремен-

ность; женщина была госпитализирована, диагноз не подтвердился, менструация началась с задержкой на 34 дня.

При контрольном гинекологическом и эхографическом исследовании факт отсутствия беременности у 88 женщин был полностью подтвержден. Всем пациенткам после проведенной разъяснительной беседы был подобран метод постоянной контрацепции.

ВЫВОДЫ

1. Гинепристон (1 таблетка, 10 мг) в 97,8% случаев эффективен для предупреждения нежеланной беременности после НПА.
2. Эффективность при применении препарата остается высокой вне зависимости от дня менструального цикла и времени, прошедшего от НПА.
3. Проведенное исследование свидетельствует о хорошей переносимости однократно принимаемой таблетки Гинепристона, содержащей 10 мг мифепристона как средства ПК.
4. Прием препарата не нарушил существующий ритм менструаций у 67,7% женщин. Выявленная в 24,4% случаев задержка менструации не превысила 7 дней и не отличалась от предыдущих менструаций длительностью и обильностью кровяных выделений.
5. Гинепристон может быть рекомендован в качестве средства ПК как девочкам-подросткам, так и женщинам репродуктивного возраста при НПА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абакарова П.Р. Экстренная контрацепция // Контрацепция и здоровье женщины. 2005. № 1. С. 35–37.
2. Бебнева Т.Н. Применение Эскапела – средства для экстренной контрацепции у женщин в различные возрастные периоды. Основы консультирования // РМЖ. 2007. Т. 15. № 1. Репринт. 6 с.
3. Брюхина Е.В., Сафронов О.В., Слуднова Ф.Ф. Беременность у подростков. Влияние на репродуктивное здоровье // Акушерство и гинекология. 2003. № 1. С. 37.
4. Гаврилова Л.В. Репродуктивное поведение населения Российской Федерации в современных условиях. М., 2000. 160 с.
5. Гуркин Ю.А. Особенности репродуктивного поведения старшеклассниц и студенток. По материалам VII Конгресса Европейского общества по контрацепции, Генуя, 2002// Геден Рихтер в СНГ. 2002. № 3 (11). С. 16–18.
6. Гуркин Ю.А., Бакалаенко Н.Г. Контрацепция у подростков. Здоровье подростков: Руководство для врачей / Под ред. О.В. Шараповой. СПб., 2007. С. 317–347.
7. Ерофеева Л.В., Коломейцев М.Г. Современный взгляд на проблему посткоитальной («аварийной») контрацепции в профилактике непланируемой беременности женщин фертильного возраста / Научные труды МПГУ. Серия: Естественные науки.

ГИНЕПРИСТОН®

мифепристон 10мг

Гинепристон - низкодозированный антипрогестин для экстренной контрацепции с доказанной эффективностью и безопасностью.

- **эффективность**
- **экстренность**
- **безопасность**



Производитель:

ООО «Мир-Фарм», Россия, 249030, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королева, д.4, тел./факс: (48439) 6-47-41

Представительство в Украине:

ООО «Мир-фарм»,
01004, г. Киев, ул. Басейная, 21-А, офис № 4,
тел. 287-70-21, 287-70-29

- Сборник статей. М., 2005. С. 679–689.
8. Ерофеева Л.В., Коломейцев М.Г. Проблемы приемлемости и подбора контрацепции у подростков и молодежи / Научные труды МПГУ. Серия: Естественные науки. Сборник статей. М., 2005. С. 690–704.
9. Захаров С.В., Иванова Е.И., Сакевич В.И. Репродуктивное поведение и здоровье подростков в России. Аналитический обзор. М., 2000. 63 с.
10. Коломейцев М.Г. Влияние образовательной программы профилактики нарушений репродуктивного здоровья на формирование репродуктивной и сексуальной культуры современной молодежи // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2008. № 2. С. 71–82.
11. Коломейцев М.Г., Уварова Е.В., Ерофеева Л.В. Социально-педагогические аспекты профилактики непланируемой беременности у подростков и молодежи в условиях студенческого коллектива // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2005. № 3. С. 79–89.
12. Межевитинова Е.А. Клинико-фармакологические аспекты гестагенной контрацепции // Контрацепция и здоровье женщины. 1998. № 2. С. 29–39.
13. Прилепская В.Н., Сотникова Е.И. // Акушерство и гинекология. 2003. № 1.
14. Современные методы профилактики абортот: Научно-практическая программа / Под ред. А.Я. Краснова. Международный фонд охраны матери и ребенка. 2004. 83 с.
15. Срочная контрацепция: Выдержки из технической документации ВОЗ / ИППФ (МФРРН). 2001. 15 с.
16. «Таблетки по экстренной контрацепции: методические рекомендации по медицинским аспектам и практическому применению», 2004 г. Международный консорциум по экстренной контрацепции.
17. Уварова Е.В., Савельева И.С. Благотворные свойства комбинированных оральных контрацептивов как основа современной стратегии охраны репродуктивного здоровья сексуально активных подростков и молодежи // Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2005. № 1. С. 66–73.
18. Grimes D, von Hertzen H, Piaggio G, et al. Randomised controlled trial of levonorgestrel versus the Yuzpe regimen of combined oral contraceptives for emergency contraception. *Lancet* 1998; 352 (9126): 428–33.
19. Guillebaud J. Time for emergency contraception with levonorgestrel alone. *Lancet* 2005; 366 (9482): 292.
20. Haspels AA. Post-coital oestrogen in large doses. *IPPF Med Bull* 1972; 6 (2): 3–4.
21. Ho PC, Kwan MS. A prospective randomized comparison of levonorgestrel with the Yuzpe regimen in post-coital contraception. *Hum Reprod* 1993; 8: 389–92.
22. Kubba AA. Hormonal postcoital contraception. *Eur J Contracept Reprod Health Care* 1997; 2: 101–04.
23. Kubba A, Guillebaud J. Emergency Contraception / In: *Contraception and Office Gynecology*. W.B. Saunders. London 1999: 149–58.
24. Loudon NB, Glasier AF, Gebbie A. Handbook of Family Planning and Reproductive Health Care. (3rd Edition). Edinburgh: Churchill Livingstone 1995: 339–62.
25. Morris JM, Van Wagenen G. Interception: the use of postovulatory estrogens to prevent implantation. *Am J Obstet Gynec* 1973; 1 (115 (1): 101–06.
26. Runnebaum B, Rabe T, Kiesel L. *Female Contraception (Update and Trends)* Springer-Verlag Berlin 1988: 443.
27. Trussell J, Ellertson C, Dorflinger L. Effectiveness of the Yuzpe regimen of emergency contraception by cycle day of intercourse: implications for mechanism of action. *Contraception* 2003; 67 (3): 167–71.
28. Wilcox AJ, Weinberg CR, Baird DD. Timing of sexual intercourse in relation to ovulation. Effects on the probability of conception, survival of the pregnancy, and sex of the baby. *N Engl J Med* 1995; 333: 1517–21.
29. Yuzpe AA, Thurlow HJ, Ramzy I, et al. Post coital contraception - a pilot study. *J Reprod Med* 1974; 13 (2): 53–58.

Оптимизация работы клиники вспомогательных репродуктивных технологий. Пример успешного завершения беременности при использовании малоинвазивной хирургии

М.В. Нименький, С.В. Денисенко

Клиника проблем планирования семьи, г. Киев

Анализируется эффективность применения малоинвазивной хирургии в рамках программы ВРТ у пациентки с врожденными аномалиями репродуктивной системы.

Ключевые слова: оптимизация, бесплодие, ВРТ, малоинвазивная хирургия, аномалия развития матки, однорогая матка, эктопическая беременность, гетеротопическая беременность.

В Клинике проблем планирования семьи на протяжении двенадцати лет рутинно используются эндоскопические методы диагностики и лечения пациентов с бесплодием. Малоинвазивная хирургия используется и для коррекции возможных осложнений программы вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Выполнено более 3000 лапароскопических операций, более 10 000 гистероскопий и гистерорезекций.

Врожденные пороки развития женской репродуктивной системы, в том числе аномалии матки и маточных труб, в значительной степени снижают репродуктивные возможности женщины.

Врожденные аномалии матки достаточно распространены, и если включить в эту группу незначительные отклонения (гипоплазию матки и седловидную матку), общепопуляционная частота встречаемости составляет 7–10%. Даже если учитывать лишь хорошо известные аномалии, показатель достигает 2–3% у фертильных женщин, 3% – у бесплодных и 5–10% – в группе с привычным невынашиванием [1, 2].

Среди аномалий однорогую матку наблюдают в 5% случаев; для сравнения: гипоплазию и аплазию – в 4%, внутриматочную перегородку – в 34%, двурогу матку – в 39%, седловидную – в 7%, двойную – в 11% [4].

Однорогая матка возникает вследствие нарушения развития мюллерова протока, в результате чего у женщины формируется только одна нормальная маточная труба, что осложняет наступление беременности, а также ее вынашивание. Однорогая матка характеризуется самым высоким риском невынашивания беременности по сравнению с другими врожденными аномалиями матки; часто сочетается с другими аномалиями развития (в первую очередь почки на стороне отсутствующего мюллерова протока) и осложненным акушерским анамнезом (неправильным положением плода, задержкой внутриутробного развития, преждевременными родами, самопроизвольными абортми).

ВРТ обеспечивают наступление беременности, а также рождение ребенка женщинам с аномалиями мюллеровых протоков. Вместе с тем программы ВРТ могут служить источником хирургических проблем.

Осложнения программ ВРТ, требующие хирургического лечения, встречаются у 5–6% пациенток, воспользовавшихся помощью методов вспомогательной репродукции. Наиболее распространенное осложнение – эктопическая беременность, которая сопровождает до 10% случаев. Более того, возможно сочетание маточной и внематочной беременности – гетеротопическая беременность, частота встречаемости которой за последние десятилетия возросла [3].

В случаях гетеротопической беременности приоритетная задача – устранить внематочную беременность, сохранив при этом маточную, что осуществляют при помощи методов малоинвазивной хирургии – чрезвычайно важного компонента программы ВРТ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В Клинику проблем планирования семьи обратилась супружеская пара в связи с первичным бесплодием. Длительность бесплодия 3 года. Супругу 30 лет, кариотип: 46,XY, результат спермограммы – вариант нормы. Супруге 23 года, кариотип: 46,XX. Из гинекологического анамнеза супруги: менархе в 14 лет, менструации нерегулярные, через 35–60 дней продолжительностью 3–5 дней, болезненные. В результате полного клинического обследования установлен диагноз: однорогая матка (правая), аномалия развития левой маточной трубы, дермоидная киста правого яичника, правосторонний гидросальпинкс, спаечный процесс органов малого таза, аномалия развития левой почки, впервые диагностированный сахарный диабет.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После дообследования и коррекции сахарного диабета пациентка поступила для одномоментного лапароскопического удаления кисты правого яичника, ревизии маточных труб и диагностической гистероскопии с раздельным юре-тажем матки и цервикального канала. Кроме стандартного предоперационного обследования, выполнена экскреторная урография. Правая почка расположена типично, ее функция не нарушена, контур левой почки и ее функция отсутствуют. Во время лапароскопии визуализирована однорогая матка, дермоидная киста правого яичника, выявлен правосторонний гидросальпинкс в спайках с яичником и стенками таза, нитевидная левая маточная труба от перешейка матки до передне-верхней ости подвздошной кости, не сообщающаяся с маточной полостью, высоко расположенный левый яичник без патологических изменений, фиксированный к сигмовидной кишке. После разделения спаек киста правого яичника и измененная правая маточная труба удалены. Во время гистероскопии выявлена гиперплазия эндометрия.

Программа экстракорпорального оплодотворения выполнена методом ICSI. Результатом программы стала многоплодная гетеротопическая беременность (два плодных яйца в полости матки и одно плодное яйцо в правом маточном углу). Лапароскопически удалено плодное яйцо в правом маточном углу, беременность в матке сохранена.

На 8–9-й неделе беременности произведена биопсия ворсин хорионов. Оба плода имеют нормальные кариотипы (46,XY, 46,XX). При селективной редукции было учтено желание супругов – сохранен плод женского пола.

В последующем проводилась амбулаторная и стационарная сохраняющая терапия. В 16–17 нед беременности наложен циркулярный шов на шейку матки.

В сроке 30–31 нед произошли преждевременные роды. Родилась девочка, масса тела – 2270 г, рост – 46 см. Ребенок развивается нормально.

Данный пример иллюстрирует эффективное использование ВРТ для пациентки с врожденными аномалиями репродуктивной системы, а также персонализированный и оптимизированный алгоритм оказания помощи пациенткам с отягощенным репродуктивным анамнезом; исключительную важность и необходимость применения эндоскопических методов для достоверной диагностики и эффективного лечения пациенток, страдающих бесплодием.

При установлении диагноза гетеротопической беременности использование малоинвазивной хирургии – неоспоримый метод выбора, поскольку позволяет устранить плодное яйцо вне полости матки, при этом сохраняя маточную беременность, которая протекает нормально. Представленный случай демонстрирует несомненную ценность методов эндоскопической хирургии как неотъемлемого компонента практики ВРТ, а также элемента оптимизации работы с бесплодными супружескими парами.

ВЫВОДЫ

1. Данный случай показывает, что женский фактор бесплодия в связи с аномалиями мюллеровых протоков является показанием к проведению программ ВРТ.

2. Ведение беременности после программы ВРТ и процесс родоразрешения на фоне пороков развития женской репродуктивной системы требует индивидуального подхода и высокой квалификации медицинского персонала.

3. Работа современной клиники ВРТ невозможна без широкого использования всего арсенала существующих эндоскопических методов.

Оптимізація роботи клініки допоміжних репродуктивних технологій. Приклад успішного завершення вагітності при використанні малоінвазивної хірургії

М.В. Німенькій, С.В. Денисенко

Аналізується ефективність застосування малоінвазивної хірургії в рамках програми ДРТ у пацієнтки з вродженими аномаліями репродуктивної системи.

Ключові слова: оптимізація, безпліддя, ДРТ, малоінвазивна хірургія, аномалії розвитку матки, однорога матка, ектопічна вагітність, гетеротопічна вагітність.

Optimization of the assisted reproduction clinic efficiency. Example of a successful pregnancy outcome using minimally invasive surgery

M. V. Nimenky, S. V. Denysenko

The effectiveness of minimally invasive surgery as part of an IVF program in a patient with congenital anomalies of the reproductive system.

Key words: optimization, infertility, ART, minimally invasive surgery, malformations of the uterus, unicornuate uterus, ectopic pregnancy, heterotopic pregnancy.

ЛИТЕРАТУРА

1. Acien P. Incidence of Mullerian defects in fertile and infertile women // Hum. Reprod. – 1997. – 12. – P. 1372–1376.
2. Acien P., Acien M., Sanchez-Ferrer M. Complex malformations of the female genital tract. New types and revision of classification // Hum. Reprod. – 2004. – 19. – P. 2377–2384.
3. Multiple-sited (heterotopic) pregnancy after in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer / Molloy D., Deambrosio W., Keeping D. et al. // Fertil. Steril. – 1990. – 53. – P. 1068–1071.
4. Nahum G.G. Uterine anomalies. How common are they, and what is their distribution among subtypes? // J. Reprod. Med. – 1998. – 43. – P. 877–887.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ЭТО СТРАШНОЕ СЛОВО "ПМС". ЖЕНЩИН СПАСЕТ ВИТАМИН В?

Американские ученые выяснили, что степень выраженности симптомов предменструального синдрома (ПМС) и болей в период критических дней значительно снижается в том случае, если в рационе женщины присутствует большое количество продуктов, богатых витаминами группы В.

В частности, высокий уровень содержания данный веществ отмечается в зерновых, молочных продуктах, некоторых овощах (например, в шпинате), постном мясе и рыбе. При этом витаминные добавки в виде лекарственных препаратов не обладают таким же выраженным эффектом.

Как отмечает руководитель исследования, профессор кафедры общественного здоровья в университете Массачусетса, расположенного в Амхерсте, Элизабет Бертон-Джонсон, в среднем риск ПМС при соблюдении соответствующей диеты снижается на 25%. Серия экспериментов, в которых приняли участие 3000 женщин (1050 из них регулярно страдали от неприятных симптомов незадолго на начала критических дней) показала, что этого помогает добиться ежедневное употребление 1,9 мг тиамина (витамина В1) или 2,5 мг рибофлавина (витамина В2).

Данное количество этих микроэлементов можно полу-

чить, к примеру, из двух тарелок каши, либо 85 г красного мяса или говяжьей печени. Авторы подчеркивают, что это первый официально зафиксированный случай существования реальной взаимосвязи между питанием и признаками предменструального синдрома, который выражается в раздражительности, склонности к депрессии, недовольстве собой, головных болях и тянущих болях внизу живота. По статистике, проявления такого рода регулярно отмечают у себя до 90% женщин репродуктивного возраста, пишет Raut.ru.

neboley.com.ua

Вагинальные инфекции: клиническое значение и лечение

В. И. Кисина

«Эффективная фармакотерапия. Дерматология и дерматокосметология» № 1, стр. 28–32, 2011, Москва

Этиология вагинальных выделений связана преимущественно с такими распространенными инфекциями, как бактериальный вагиноз (БВ), урогенитальный трихомониаз (УТ) и кандидозный вульвовагинит (КВВ). Выделения из влагалища могут наблюдаться у пациенток с гонококковым/хламидийным цервицитом, кожными заболеваниями, а также вследствие других причин.

Наиболее распространенные причины вагинальных выделений: гонококковая и хламидийная инфекции (цервицит), бактериальный вагиноз, кандидозный вульвовагинит, неспецифический вагинит, атрофический вагинит (незначительные выделения), инородное тело во влагалище, контактный дерматит (латекс, средства гигиены), склеротический лишай, красный плоский лишай, псориаз, экзема, атопический дерматит, плоскоклеточная гиперплазия и другие заболевания.

Этиология вагинальных инфекций

В соответствии с представлениями настоящего времени, микроэкология влагалища рассматривается как совокупность резидентной и транзитной микрофлоры, находящейся в состоянии динамического равновесия. Важной особенностью микробиоценоза влагалища является значительное разнообразие видов микроорганизмов, представленных преимущественно *Lactobacillus spp.* (93–97%), среди которых особое значение имеют перекисепродуцирующие *Lactobacillus*, обеспечивающие уровень pH влагалищного секрета, равный 3,8–4,5, – один из факторов колонизационной резистентности влагалища [1].

Количественное содержание и качественный состав микрофлоры влагалища подвержены как экзогенному, так и эндогенному влиянию (нарушение деятельности эндокринной системы, инвазивные лечебно-диагностические гинекологические манипуляции, применение системных и местнодействующих антимикробных и других медикаментозных средств и др.). Снижение количественного содержания *Lactobacillus spp.* приводит к диссеминации во влагалище микроорганизмов, находящихся в незначительном количестве (преимущественно анаэробных) и/или колонизации влагалища условно-патогенными транзитными микроорганизмами, что, соответственно, может проявляться бактериальным вагинозом, а также кандидозным (или неспецифическим) вагинитом [2].

Бактериальный вагиноз не рассматривается как самостоятельная нозологическая единица, а является невоспалительным клиническим синдромом, при котором отмечаются снижение *Lactobacillus spp.*, продуцирующих перекись водорода, и диссеминация факультативных и/или облигатных анаэробных микроорганизмов (*Bacteroides spp.*, *Peptococcus spp.*, *Pertustreptococcus spp.*, *Prevotella spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *M. hominis* и др.). БВ не относится к ИППП и встречается у 10–30% беременных, а также у 10% пациенток семейных врачей [3, 4]. Патогенез БВ до настоящего времени остается недостаточно изученным. Чаще всего клиническая манифестация БВ отмечается в период менструального кровотечения или сразу после него [5]. Несмотря на то что некоторые исследователи относят к факторам риска БВ частую смену или наличие множества половых партнеров [6–8], а также раннее начало половой жизни [9],

до настоящего времени отсутствуют доказательства полового пути передачи БВ-ассоциированных микроорганизмов. Факторами риска БВ считаются также применение внутриматочной спирали (ВМС) [9] и чрезмерные влагалищные гигиенические манипуляции [8]. Так, в некоторых исследованиях показано, что в течение 2 лет у 50% женщин, использующих ВМС, отмечается по крайней мере 1 эпизод БВ [7].

К настоящему времени получены убедительные доказательства связи БВ-ассоциированных микроорганизмов с развитием воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ) после проведения инвазивных гинекологических лечебно-диагностических манипуляций и флегмоны культи влагалища после абдоминальной гистерэктомии [10, 11]. Результаты трех рандомизированных контролируемых исследований продемонстрировали снижение риска развития ВЗОМТ у женщин с БВ при назначении антианаэробных препаратов перед хирургическим прерыванием беременности. В то же время убедительных данных о преимуществах и недостатках лечения БВ перед выполнением других гинекологических манипуляций недостаточно [12].

Кандидозный вульвовагинит – вторая по частоте (после БВ) причина вагинальных выделений – наблюдается не менее одного раза в жизни у 50–75% женщин [13]. Для рецидивирующего КВВ (РКВВ) исследователями используются различные определения, однако обычно речь идет о КВВ, клинические проявления которого отмечаются не реже 4 раз в год [14]. Известно, что РКВВ отмечается у 5% женщин репродуктивного возраста [15]. Этиология КВВ в 85–90% наблюдений связана с дрожжеподобными грибами *Candida albicans*, однако в последние годы появились публикации об увеличении числа КВВ, обусловленного другими видами *Candida* (табл. 1).

К основным факторам риска КВВ относят неконтролируемый сахарный диабет, беременность, системное применение антибактериальных препаратов. Полагают, что контрацептивы, особенно системные, увеличивают риск развития КВВ, но результаты исследований в данном направлении противоречивы. Частота КВВ у женщин, применяющих системные или интравагинальные антимикробные препараты, достигает 30%, но риск развития КВВ имеется только у пациенток, влагалище которых колонизировано грибами *Candida*. Установлено, что заболеваемость КВВ возрастает после начала половой жизни, но прямые доказательства того, что КВВ относится к ИППП, не получены [16–18]. В двух рандомизированных контролируемых исследованиях не обнаружено статистически достоверного повышения частоты клинического излечения или снижения частоты рецидивов КВВ после лечения половых партнеров-мужчин [19]. У ВИЧ-инфицированных пациенток отмечено повышение

Таблица 1

Этиологическая структура возбудителей КВВ

Наиболее часто выявляемые		Редко выявляемые
<i>C. albicans</i>	80–95%	<i>C. krusei</i>
<i>C. tropicalis</i>	10–25%	<i>C. kefyr</i>
<i>C. patapsilosis</i>		<i>C. guilliermondii</i>
<i>C. glabrata</i>		<i>C. lusitaniae</i> и др.

Клинические симптомы инфекции *T. vaginalis*

Клинические симптомы у женщин	Клинические симптомы у мужчин
Вагинальные выделения серо-желтого цвета с неприятным запахом	Дизурия
Зуд/жжение в области наружных половых органов	Гиперемия/отечность в области наружного отверстия уретры
Отечность и диффузная гиперемия слизистой оболочки вульвы, влагалища, влагалищной части шейки матки	Скудные выделения серовато-белого цвета из уретры
Дискомфорт во время полового акта (диспареуния)	Зуд/жжение в области уретры
Дизурия	Боль в промежности с иррадиацией в прямую кишку
Эрозивно-язвенные поражения слизистой оболочки наружных половых органов и/или кожи внутренней поверхности бедер	Гематоспермия (редко)
Боль в нижней части живота	Эрозивно-язвенные поражения кожи головки полового члена

риска колонизации слизистой оболочки влагалища *Candida spp.* с развитием клинической картины КВВ в связи с низким количеством лимфоцитов CD4 и высокой концентрацией вирусной РНК [20, 21]. Клиническое значение КВВ, и особенно РКВВ, состоит в возможности формирования стеноза влагалища, повышении риска развития тазовых инфекций, распространении кандидозной инфекции на кожные покровы, а также снижении качества жизни женщин в связи с наличием выраженных симптомов заболевания (вагинальные выделения, зуд/жжение, дизурия, нарушение сна, снижение работоспособности и т. п.).

Количественное содержание и качественный состав микрофлоры влагалища подвержены как экзогенному, так и эндогенному влиянию (нарушение деятельности эндокринной системы, инвазивные лечебно-диагностические гинекологические манипуляции, применение системных и местнодействующих antimicrobных и других медикаментозных средств и др.).

Трихомонадный вульвовагинит является ведущим клиническим проявлением урогенитального трихомониаза, который в соответствии с Международной классификацией болезней X пересмотра относится к ИППП. Инфекция, обусловленная *T. vaginalis*, встречается во всех регионах ми-

ра, не имеет сезонности и выявляется у представителей всех социально-экономических групп населения. Уровень заболеваемости зависит от возраста, особенностей сексуального поведения (частая смена или многочисленные половые партнеры), наличия других ИППП, а также методов лабораторной идентификации *T. vaginalis*. Трихомонадная инфекция передается при сексуальных контактах и характеризуется следующими клиническими симптомами (табл. 2).

Клиническое значение трихомонадной инфекции заключается в увеличении риска инфицирования ВИЧ и другими ИППП, участии в развитии ВЗОМТ, негативном влиянии на течение и исход беременности (преждевременные роды, низкая масса тела новорожденного, инфицирование новорожденных девочек). При установлении диагноза трихомонадного вульвовагинита (требуется обязательное подтверждение диагноза с помощью лабораторных методов исследования) необходима, в отличие от БВ и кандидозной инфекции, обязательная статистическая регистрация с заполнением экстренного извещения (форма № 089/у-кв, утвержденная Приказом МЗ РФ от 11 августа 2003 г. № 403 Д).

Этиология неспецифического вульвовагинита наиболее часто связана с *E. coli*, *Staphylococcus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.*, *Enterococcus faecalis* и другими условно-патогенными микроорганизмами, часть которых входит в состав нормобиоценоза влагалища. Реализации патогенных

Таблица 3

Результаты лабораторного исследования клинического материала влагалища

Метод исследования	Технология исследования	Результат исследования	
		норма	патология
Определение уровня pH	Осуществляется с помощью специальной индикаторной бумаги с узким диапазоном pH	pH 3,8-4,5	Кандидоз: 3,8-4,5 БВ: выше 5,0 Трихомониаз: выше 4,5
Микроскопическое исследование нативного препарата	Каплю клинического материала боковых стенок влагалища помещают на стекло, добавляют каплю физиологического раствора	Клетки влагалищного эпителия, единичные лейкоциты	Кандидоз: высокое количество лейкоцитов, дрожжевые клетки, мицелий БВ: отсутствие крупных грамположительных палочек (лактобацилл), отсутствие лейкоцитов, "ключевые" клетки Трихомониаз: высокое количество лейкоцитов, подвижные <i>T. vaginalis</i>
Микроскопическое исследование препарата, окрашенного по Граму	Клинический материал влагалища тонким слоем помещают на два предметных стекла, высушивают на открытом воздухе, окрашивают по Граму	Преобладание крупных грамположительных палочек (лактобацилл), незначительное количество лейкоцитов	Кандидоз: увеличенное количество лейкоцитов, дрожжевые грибы, мицелий БВ: отсутствие крупных грамположительных палочек и лейкоцитов, "ключевые" клетки Трихомониаз: значительное количество лейкоцитов, <i>T. vaginalis</i>

свойств указанных микроорганизмов способствуют разнообразные эндогенные и экзогенные факторы (снижение иммунологической реактивности, воздействие химических, термических и других факторов, нарушение личной и/или половой гигиены, особенности сексуальной практики и др.).

В современных условиях чаще диагностируется хроническое течение неспецифического вагинита, характеризующееся умеренно выраженной гиперемией и отечностью, а также наличием петехиальных кровоизлияний на слизистой оболочке влагалища. Кольпоскопическое исследование позволяет выявить умеренные признаки воспалительного процесса, очаговую или диффузную гиперемию слизистой оболочки влагалища, инфильтрацию эпителия. Для уточнения этиологии вагинита и проведения дифференциальной диагностики необходимо проведение лабораторного исследования клинического материала влагалища. В табл. 3 представлены методы лабораторной диагностики вагинальных инфекций и интерпретация их результатов в норме и при наличии патологии. Однако надо помнить, что для установления этиологии неспецифического вагинита необходимо исключение ИППП, других вагинальных инфекций и проведение бактериологического исследования.

Лечение вагинальных инфекций

Лечение БВ при отсутствии клинических проявлений не проводится, за исключением следующих клинических ситуаций: беременность, предстоящее введение ВМС, необходимость инвазивных гинекологических манипуляций. Указанные клинические ситуации у пациенток с асимптомным БВ и при наличии симптомов являются показанием для проведения лечения (табл. 4).

Лечение кандидозного вульвовагинита проводится при наличии клинических симптомов заболевания и обнаружении *Candida spp.* при лабораторном исследовании (табл. 5).

Лечение инфекции, вызванной *T. vaginalis*, осуществляется во всех случаях обнаружения простейших. Половым партнерам также назначается лечение независимо от наличия/отсутствия у них субъективных симптомов трихомониаза. Рекомендуемые схемы лечения:

- Метронидазол 2 г внутрь однократно (имеются данные о 5% распространенности штаммов *T. vaginalis*, устойчивых к метронидазолу. В подобных клинических ситуациях эффективен метронидазол в более высоких дозах, подбираемых индивидуально), или
- Метронидазол 500 мг внутрь два раза в сутки – 7 дней (метронидазол в виде геля интравагинально при трихомонадном вагините неэффективен).

К основным факторам риска КВВ относят неконтролируемый сахарный диабет, беременность, системное применение антибактериальных препаратов. Полагают, что контрацептивы, особенно системные, увеличивают риск развития КВВ, но результаты исследований в данном направлении противоречивы. Частота КВВ у женщин, применяющих системные или интравагинальные антимикробные препараты, достигает 30%, но риск развития КВВ имеется только у пациенток, влагалище которых колонизировано грибами *Candida*.

Лечение неспецифического вагинита осуществляется с учетом этиологии воспалительного процесса. Возможно использование системных антимикробных препаратов, однако предпочтительнее применять моно- или поликомпонентные местнодействующие лекарственные средства. Среди последних следует выделить вагинальные капсулы Полижинакс, в состав которых входят: неомицина сульфат (35 000 МЕ), полимиксина В сульфат (35 000 МЕ) и нистатин (100 000 МЕ). Антибактериальные компоненты препарата Полижинакс оказывают бактерицидное действие как на грамположительные, так и на грамотрицательные микроорганизмы (*Enterococcus faecalis*, *Enterobacter aerogenes*, *E. coli.*, *Proteus vulgaris*, *U. urealyticum* и др.), а также фунгицидное действие на *C. albicans* и некоторые другие грибы. Диметикон позволяет быстро и равномерно распределить лекарство в складках влагалища, обладает защитным, противозудным действием, усиливает местное действие компонентов препарата, полностью исключая системные эффекты входящих в состав лекарств. Эксципиентный состав также обладает трофическим, восстанавливающим и противовоспалительным действием (без использования гормональных компонентов). Препарат Полижинакс имеет широкий спектр антибактериального действия, лечебный эффект достигается быстро, при этом препарат не оказывает подавляющего воздействия на лактобациллы, местный и общий иммунитет.

Применение Полижинакса показано при лечении бактериального, кандидозного и смешанного вульвовагинита. В настоящее время появилась новая лекарственная форма препарата, предназначенная для девочек и подростков, в виде мягких капсул – Полижинакс вирго. Лекарственная суспензия препарата, имеющая рН 4,8, легко вводится во влагалище без риска повреждения девственной плевы, при этом осуществляется аппликация Полижинакса вирго на область вульвы. Предлагаются и другие методы терапии неспецифического вагинита. В частности, в двойном слепом исследова-

Таблица 4

Схемы лечения БВ

Рекомендуемые схемы лечения БВ	Альтернативные схемы лечения БВ
Метронидазол 500 мг перорально 2 раза в сутки - 7 дней или Метронидазол-гель (0,75% гель) по 5 г во влагалище 1 раз в сутки в течение 5 дней или Клиндамицин (2% крем) 5 г во влагалище 1 раз в сутки - 7 дней	Метронидазол 2 г однократно перорально или Клиндамицин 300 мг перорально 2 раза в сутки – 7 дней

Таблица 5

Схемы лечения КВВ

Рекомендуемые схемы лечения БВ	Альтернативные схемы лечения БВ
Клотримазол - вагинальные таблетки 500 мг однократно или 200 мг 1 раз в день - 3 дня Флуконазол 150 мг внутрь однократно	Флуконазол 150 мг внутрь 3 дозы с интервалом 72 ч или Азолы для местного применения в течение 10-14 дней (клотримазол, эконазол, сертаконазол) Затем проводится поддерживающее лечение в течение 6 мес: Флуконазол 150 мг один раз в неделю или Клотримазол 500 мг во влагалище 1 раз в неделю

нии продемонстрирована эффективность применения вагинальных препаратов витамина С для лечения неспецифического вагинита [22].

В настоящее время обсуждается вопрос о возможности коррекции микробиоценоза влагалища после завершения лечения вагинальных инфекций. Несмотря на доказанную эффективность пробиотиков для профилактики диареи после лечения антибактериальными препаратами [23, 24], применение внутрь и интравагинально штаммов *Lactobacillus rhaenosus* у 278 женщин для лечения и профилактики вульвовагинитов не было эффективным [25, 26]. Однако имеются и обнадеживающие результаты, полученные в двух рандомизированных исследованиях: применение при различных вагинальных инфекциях (БВ, КВВ и трихомонадный вагинит) *Lactobacillus acidophilus* в сочетании с низкими дозами эстриола продемонстрировало статистически достоверное уменьшение клинических симптомов и восстановление состояния вагинального микробиоценоза [27, 28].

ЛИТЕРАТУРА

- Larsen B. Microbiology of the female genital tract // *Obstetric and Gynecologic Infections Diseases* / J. Pastorek (ed.). New York: Raven Press, 1994. P. 11–26.
- Eschenbach D.A., Davick P.R., Williams D.L. et al Prevalence of hydrogen peroxide-producing *Lactobacillus* species in normal women and women with bacterial vaginosis // *J. Clin. Microbiol.* 1989. Vol. 27. P. 251–256.
- Meads P.B. Epidemiology of bacterial vaginosis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1993. Vol. 169. P. 446–449.
- Schmidt H., Hansen J.G. Bacterial vaginosis in a family practice population // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* 2000. Vol. 79. P. 999–1005.
- Schwebke J.R., Morgan S.C., Weiss H.L. The use of sequential self-obtained vaginal smears for detecting changes in the vaginal flora // *Sex Transm. Dis.* 1997. Vol. 24. P. 236–239.
- Burbone F., Louv W.C., Alexander W.J. A follow-up study of methods of contraception, sexual activity, and rates of trichomoniasis, and bacterial vaginosis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990. Vol. 163. P. 510–514.
- Avonts D., Sercu M., Heyerick P. et al. Incidence of uncomplicated genital infections in women using and contraception or an intrauterine device a prospective study // *Sex Transm. Dis.* 1990. Vol. 17. P. 23–29.
- Hawes S.E., Hiller S.L., Benedeni J. et al Hydrogen peroxide-producing lactobacilli and acquisition of vaginal infections // *J. Infect. Dis.* 1996. Vol. 174. P. 1058–1063.
- Hiller S.L., Nugent R.P., Eschenbach D.A. et al Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant // *N. Engl. J. Med.* 1995. Vol. 333. P. 1737–1742.
- Soper D.E., Bump R.C., Hurt W.G. Bacterial vaginosis and trichomoniasis vaginitis are risk factors for cuff cellulitis after abdominal hysterectomy // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1990. Vol. 163. P. 1016–1021.
- Penney G.C., Thompson M., Norman J. et al A randomized comparison of strategies for reducing infective complications of induced abortion // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* 1998. Vol. 105. P. 599–604.
- Доказательная медицина: ежегодный международный справочник / пер. с англ. Вып. 2, часть 5. М.: Медиа Сфера, 2003.
- Sobel J.D., Faro S., Force R.W. et al Vulvovaginal candidiasis epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1998. Vol. 178. P. 203–211.
- Sobel J.D. Vulvovaginal candidiasis // *Sexually transmitted diseases* / R.R. Holmes et al. (eds.). 3rd ed. N-Y: McGraw-Hill, 1999. P. 629–639.
- Sobel J.D. Management of patients with recurrent vulvovaginal candidiasis // *Drugs*. 2003. Vol. 63. P. 1059–1066.
- Foxman B. The epidemiology of vulvovaginal candidiasis risk factors // *Am. J. Public Health.* 1990. Vol. 80. P. 329–321.
- Geiger A.M., Foxman B., Sobel J.D. Chronic vulvovaginal candidiasis characteristics of women with *Candida albicans*, *C. glabrata* and no *Candida* // *Genitourin Med.* 1995. Vol. 71. P. 304–307.
- Geiger A.M., Foxman B., Gillespie B.M. The epidemiology of vulvovaginal candidiasis among university students // *Am. L. Public Health.* 1995. Vol. 85. P. 1146–1148.
- Доказательная медицина: ежегодный международный справочник / пер. с англ. Вып. 2, часть 4. М.: Медиа Сфера, 2003.
- Duerr A., Heilig C., Meikle S. et al Incident and persistent vulvovaginal candidiasis among human immunodeficiency virus-infected women: risk factors and severity // *Obstet. Gynecol.* 2003. Vol. 101. P. 548–556.
- McClelland R., Lavreys L., Katingima C. et al Contribution of HIV-1 infection to acquisition of sexually transmitted disease: a 10-year prospective study // *J. Infect. Dis.* 2005. Vol. 191. P. 333–338.
- Petersen E.E., Magnani P. Efficacy and safety of vitamin C vaginal tablets in the treatment of non-specific vaginitis; a randomized, double blind, placebo-controlled study // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* 2004. Vol. 117. P. 70–75.
- Hickson M., D'Souza A.L., Muthu N. et al Use of probiotic *Lactobacillus* preparation to prevent diarrhea associated with antibiotics: randomized double blind placebo controlled trial // *BMJ.* 2007. Vol. 335. P. 80.
- D'Souza A.L. Probiotics in prevention of antibiotic associated diarrhea: meta-analysis // *BMJ.* 2002. Vol. 324. P. 1361.

Тенденция достижения Целей развития тысячелетия-5 – улучшения материнского здоровья (обзор литературы)

Д.А. Асадов, М.М. Асатова, К.Т. Ядгарова
Ташкентский институт усовершенствования врачей

В обзоре литературы проведен анализ достижения Целей развития тысячелетия (ЦРТ)-5 – улучшения материнского здоровья, снижения показателя материнской смертности (МС) к 2015 г. по сравнению с 1990 г. на три четверти. ВОЗ, ЮНИСЕФ, UNFPA, а также Всемирный Банк, прослеживая прогресс в достижении ЦРТ-5, в 1995, 2000, 2005 и 2008 г. анализировали расчетные данные МС в разных странах, сравниваемых между собой. На глобальном уровне отмечается существенное снижение как количества случаев с 546 000 до 358 000, так и показателя МС (на 34%) по сравнению с показателем 1990 г. В 2008 г. расчетные данные показателя МС в странах СНГ составили 40. В 9 странах СНГ добились снижения показателя МС на 40% по сравнению с показателем 1990 г. Также обсуждены факторы, способствовавшие снижению МС.

Ключевые слова: Цели развития тысячелетия, материнская смертность.

Материнская смертность (МС) является главной причиной смерти женщин репродуктивного возраста и остается проблемой системы здравоохранения [1–5]. Основной целью глобальной инициативы «Безопасное материнство», начатой ВОЗ, ЮНФПА, Всемирным Банком в 1987 г., явилось снижение МС на 50% к 2000 г. [6]. Хотя данная цель не была достигнута, здоровье беременных и матерей продолжает оставаться важнейшим приоритетом глобальных саммитов и агентств ООН. Основываясь на приобретенном опыте внедрения инициативы «Безопасное материнство», новая Глобальная инициатива «Обеспечение безопасной беременности» была начата 2000 г. Ее целью является обеспечение квалифицированного ухода всем беременным, матерям и новорожденным во время беременности, родов и в послеродовой период [7].

Улучшение материнского здоровья также является одной из восьми Целей развития тысячелетия (ЦРТ), принятых на Саммите тысячелетия в 2000 г. В рамках контроля за достижением ЦРТ лидеры 189 стран взяли на себя обязательства снизить показатель МС к 2015 г. по сравнению с 1990 г. на три четверти. Таким образом, МС является основным показателем контроля за достижением ЦРТ-5 [8, 9].

С 1995 г. Агентства ООН, ВОЗ, ЮНИСЕФ, UNFPA, а также Всемирный Банк, прослеживая прогресс в достижении ЦРТ-5, анализируют расчетные данные МС в разных странах, сравнимые между собой, и представляют в виде публикаций каждые 5 лет [10–12].

Оценка динамики МС в отдельных странах является решающей для информированного планирования программ по улучшению репродуктивного здоровья, координации усилий по защите материнства и исследований на национальном уровне, особенно в контексте достижения ЦРТ. Эти данные необходимы также для международных организаций для принятия информированных решений о финансовой поддержке странам, необходимой для достижения ЦРТ 5. Для этого расчетные данные, полученные для разных стран, должны быть сравнимы между собой. Оценочные расчеты

межагентственной группы за 2005 г. показали снижение случаев МС с 576 000 в 1990 г. до 535 900 в 2005 г., т.е. 0,48% ежегодного снижения.

Для получения расчетных данных о материнской смертности за 2008 г. на национальном, региональном и глобальном уровнях межагентственной группой использована усовершенствованная методология, систематический анализ на основе следующих международно принятых источников информации из 181 стран: системы записи актов гражданского состояния, опросы членов семьи, опросы братьев и сестер, исследование смертности в репродуктивном возрасте, вербальная аутопсия, а также данные переписи населения [13, 14].

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, материнская смертность – это смерть женщины во время беременности или в течение 42 дней после ее окончания от какой-либо причины, связанной с беременностью, отягощенной ею или ее ведением, но не от несчастного случая или случайно возникшей причины. В некоторых странах одной из ведущих причин смерти беременных или родильниц является ВИЧ-инфекция. Новый термин, введенный в МКБ-10, «поздняя материнская смертность» – смерть, наступившая после аборта, выкидыша или родов, начиная с 43-го дня и до истечения одного года после завершения беременности [15]. В оценку были включены случаи МС от прямой и косвенных причин и связанные с ВИЧ-инфекцией, исключая случаи смерти от стечения обстоятельств и поздней МС.

Так, результаты систематического анализа показывают, что в 2008 г. было зарегистрировано 358 000 материнских смертей. На глобальном уровне отмечается существенное снижение как количества случаев с 546 000 до 358 000, так и показателя МС (на 34%) по сравнению с показателем 1990 г. В табл. 1 приведены расчетные данные показателя МС (ПМС) по регионам ООН в соответствии с ЦРТ ООН за 1990–2008 гг.

Итак, 99% случаев МС наблюдалось в развивающихся странах, ПМС в глобальном масштабе составил 260 на 100 000 живорожденных, тогда как в развитых странах – 14.

В 2008 г. каждый день умирали 1000 женщин, из них 570 женщин в странах к югу Сахары, 300 – в Южной Азии и 5 – в странах с высоким доходом. В 2008 г. самый высокий ПМС наблюдалась в Афганистане – 1575 на 100 000 живорожденных, что в 394 раза выше, чем в Италии – 4, стране с самым низким ПМС. Тенденция существенно различается в регионах. Так, следующие 5 регионов имеют ПМС ниже 20 на 100 000 живорожденных: Австралия, Западная Европа, Азиатско-Тихоокеанский регион с высоким доходом, Центральная Европа и Северная Америка. Среди этих регионов существенное снижение МС отмечается в Центральной Европе – на две трети по сравнению с показателем 1980 г. В Восточной Европе, Южной Азии, Южной Латинской Америке, в странах СНГ показатель МС составил 40 на 100 000 живорожденных. В табл. 2 приведены расчетные данные ПМС по странам СНГ и Прибалтики в соответствии с ЦРТ ООН за 1990–2008 гг.

Таблица 1

Расчетные данные: число материнских смертей, показателя материнской смертности по регионам в соответствии с ЦРТ Организации Объединенных Наций

Регионы	1990 г.		2005 г.		2008 г.	
	Число случаев смерти	Показатель на 100 тыс. живорожденных	Число случаев смерти	Показатель на 100 тыс. живорожденных	Число случаев смерти	Показатель на 100 тыс. живорожденных
Всего в мире	576 000	430	536 000	400	358 000	260
Развитые регионы	1300	11	960	9	1700	14
Страны СНГ	2800	58	1800	51	1500	40
Развивающиеся регионы	572 000	480	533 000	450	355 000	290
Африка	221 000	830	276 000	820	207 000	590
Северная Африка	8900	250	5700	160	3400	92
Африка к югу от Сахары	212 000	920	270 000	900	204000	640
Азия	329 000	410	241 000	330	139000	190
Восточная Азия	24 000	95	9200	50	7800	41
Южная Азия	241 000	620	188 000	490	109000	280
Юго-Восточная Азия	56 000	450	35 000	300	18000	160
Западная Азия	8500	190	8300	160	3300	68
Латинская Америка и Карибский бассейн	21 000	180	15 000	130	9200	85
Океания	1000	550	890	430	550	230

Таблица 2

Расчетные данные материнской смертности по странам СНГ и Прибалтики в соответствии с ЦРТ Организации Объединенных Наций

Страна	Показатель МС на 100 тыс. живорожденных					Изменение ПМС в % между 1990 и 2008	Ежегодное снижение показателя, %
	1990	1995	2000	2005	2008		
Армения	51	44	34	32	29	-44	-3,2
Азербайджан	64	79	59	44	38	-41	-2,9
Беларусь	37	28	31	20	15	-58	-4,8
Грузия	58	64	50	52	48	-17	-1,0
Казахстан	78	76	59	45	45	-42	-3,0
Кыргызстан	77	98	81	78	81	5	0,3
Латвия	57	58	42	21	20	-64	-5,7
Литва	34	21	20	12	13	-61	-5,2
Молдова	62	60	39	25	32	-49	-3,7
Россия	74	72	57	39	39	-47	-3,6
Таджикистан	120	170	120	75	64	-44	-3,3
Туркменистан	91	98	95	82	77	-16	-0,9
Узбекистан	53	32	29	30	30	-44	-3,2
Украина	49	45	35	26	26	-47	-3,5
Эстония	48	46	14	23	12	-76	-7,9

Как видно из данных табл. 2, все страны СНГ и Прибалтики, кроме Грузии, Кыргызстана и Туркменистана, добились снижения ПМС в 2008 г. на 40% и более в сравнении с 1990 г.

Руководства по ЦРТ и МКБ рекомендуют не включать в регистрацию МС позднюю МС, однако в США, Канаде, Норвегии и других развитых странах отмечается парадоксальное увеличение за указанный период ПМС, что в первую очередь связано с регистрацией случаев поздней МС.

Анализ показывает, что положительная тенденция следующих важнейших факторов повлияла на улучшение материнского здоровья. Во-первых, несмотря на увеличение количества женщин репродуктивного возраста в результате улучшения доступа к репродуктивным услугам, на глобальном уровне отмечается снижение коэффициента суммарной фертильности с 3,7 в 1980 г. до 3, 26 в 1990 и до 2, 56 в 2008 г. [16].

Общеизвестно, что существует сильная корреляция между ПМС и коэффициентом суммарной фертильности. Не-

случайно в 2007 г. ВОЗ обеспечение всеобщего доступа к репродуктивным услугам, а именно – расширение доступа к контрацептивным средствам, расширение охвата антенатальной помощью, оказание квалифицированной помощи в родах, включила в Цели развития тысячелетия как индикаторы прогресса улучшения материнского здоровья. Так, охват контрацептивными средствами в развивающихся странах в глобальном масштабе повысился с 52% в 1990 г. до 62% в 2007 г. [16, 17].

Во-вторых, отмечается увеличение подушевого дохода населения, особенно в странах Азии и Латинской Америки, что повышает не только физическую и финансовую возможность доступа к медицинским услугам женщин, но также положительно влияет на их статус питания [18].

В-третьих, уровень образования женщин (другой важный коррелирующий фактор с МС) повышается. Так, в странах ниже Сахары средний показатель посещения школы девочками увеличился с 1,5 года в 1980 г. до 4,4 года в 2008 г. [19].

По данным ВОЗ, охват беременных антенатальной помощью увеличился с 64% в 1990 г. до 80% в 2008 г. Однако он характеризуется неравномерностью в разных регионах. Так, в Восточном Средиземноморье рост охвата услугами антенатальной помощи составил 11%, в Юго-Восточной Азии – 34%, в Африке – 4% и в странах западной части Тихого океана – 6%.

Существенное значение в снижении МС имеет оказание квалифицированного ухода в учреждениях родовспоможения. Данный индикатор увеличился с 53% в 1990 г. до 63% в 2008 г. С 2000 г. увеличилась доля женщин, получающих квалифицированный уход во время родов: в Марокко – на 23%, во Вьетнаме – на 21%, в Намибии – на 19%, в Египте – на 16% и в Индии – на 9%. Однако в Индонезии отмечается снижение доли женщин, получающих квалифицированный уход во время родов, с 51% в 1997 г. до 43% в 2003 г., в Мозамбике с 41% в 1997 г. до 21% в 2003 г. и в Уганде с 35% в 1995 г. до 18% в 2001 г. [19].

Ведущими причинами МС в развивающихся странах остаются послеродовые кровотечения, гипертензивные состояния, осложнения небезопасного аборта и затяжных родов.

За прошедший период с начала реализации программы «Безопасное материнство» с целью поиска эффективных вмешательств и подходов по сокращению материнской заболеваемости и смертности со стороны ВОЗ проведены интенсивные мультицентровые исследования [19]. Среди них необходимо выделить следующие 10 основных достижений, которые оказали существенное влияние на снижение материнской заболеваемости и смертности [20–30]:

1) применение магния сульфата при лечении тяжелой преэклампсии и эклампсии, а также активное ведение тяжелой преэклампсии;

2) активное ведение третьего периода родов;

3) внедрение методов безопасного аборта (использование ручной вакуумной аспирации и медикаментов);

4) профилактика передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку путем лечения антиретровирусными препаратами;

5) создание Кохрейновского сотрудничества по обеспечению высококачественных доказательств в области охраны здоровья матерей и новорожденных;

6) потенциал повышения эффективности медицинских услуг на уровне первичного звена здравоохранения путем внедрения 4 антенатальных визитов;

7) конфиденциальные расследования случаев МС и заболеваемости как подход по совершенствованию оказания медицинской помощи;

8) расширение диапазона методов, позволяющих изменить достигнутый прогресс;

9) использование экономических аргументов для акцентирования укрепления материнского здоровья как политического приоритета;

10) применение принципа соблюдения прав человека для обеспечения ответственности за здоровье женщин.

Необходимо отметить, что внедрение и применение этих высокоэффективных подходов и вмешательств по улучшению материнского здоровья в странах с высокими ПМС идут очень медленно.

За последнюю декаду, наряду с продолжением мониторинга и анализа статистических данных МС на национальном уровне, все более актуальным становится определение факторов и причин, приводящих к материнской заболеваемости и смертности. Так, ежегодно примерно 8 млн женщин страдают от осложнений, связанных с беременностью, родами и послеродовый период. В 2000 г. ВОЗ предложено руководство «Что кроется за цифрами», в котором представлены 5 подходов (исследование МС на уровне местного сообщества – вербальная аутопсия; исследование случаев МС на уровне медицинского учреждения; исследование критических состояний; конфиденциальные расследования случаев МС и клинический аудит), направленных на понимание причин, приводящих к материнской смерти, и определение путей предотвращения смерти [26].

Все подходы базируются на наблюдении как методе исследования, который принимает во внимание воздействие медицинских и немедицинских факторов, приведших к материнской заболеваемости и смертности. Их анализ дает информацию по отдельным медицинским случаям. В обобщенном виде полученные сведения могут указать на тенденции или общие факторы, действие которых можно исправить с помощью принимаемых мер. Фундаментальный принцип, на котором строятся все подходы, состоит в обеспечении конфиденциальности при изложении и анализе данных факторов. Эти исследования направлены только на выявление недостатков в системе здравоохранения, а не на поиск оснований для административных санкций или обвинений.

Великобритания имеет опыт применения конфиденциальных расследований случаев МС с 1935 г., а с 1954 г. данный подход используется на общенациональном уровне, что повлияло на снижение материнской смертности с 400 на 100 000 живорожденных в 1935 г. до 8 в 2008 г. [30–33].

Данные подходы успешно применяются и в странах с низким ПМС. Как альтернативная мера по повышению качества помощи матерям и новорожденным в 9 развитых странах Европы (Австрия, Бельгия, Франция, Норвегия, и др.) с 90-х годов прошлого века реализуется проект MOMS (Mothers' mortality and severe morbidity) [34–36].

Важной предпосылкой для внедрения вышеназванных подходов являются клинические руководства, так как в процессе конфиденциальных исследований, как критических случаев, так и МС, существующая практика сравнивается с оптимальной практикой – с клиническими руководствами, основанными на принципах доказательной медицины.

В Великобритании, США, Австралии, Новой Зеландии, Норвегии существуют несколько независимых агентств, в основном профессиональные ассоциации, общества и институты (American College of Obstetricians and Gynecologists, American Academy of Pediatrics, Norwegian Society of Obstetrics and Gynecology, Royal College of Obstetricians and Gynecologists, Scottish Intercollegiate Guideline Network, National Institute of Clinical Excellence, и др.), которые осуществляют разработку клинических руководств по разным направлениям медицинской практики. Также по мере появления новой информации каждые 3–5 лет клинические руководства обновляются. В настоящее время разработка клинических руководств и внедрение их в клиническую практику являются неотъемлемой частью стратегий по повышению качества медицинской помощи многих развитых стран [37].

Опыт использования клинического аудита, конфиденциальных расследований в разных странах показал, что они мо-

гут с успехом применяться на всех уровнях, начиная с отдельного медицинского учреждения до национального уровня [37–40].

С 2007 г. при техническом содействии Европейского регионального Бюро ВОЗ конфиденциальные расследования критических состояний и МС внедряются в странах Европейского региона и Центральной Азии [41].

Хотя прогресс в снижении МС в глобальном масштабе очевиден, однако недостаточен для достижения ЦРТ- 5, так как для снижения ПМС на три четверти необходимо добиться ежегодного снижения этого показателя на 5,5%.

Для предоставления базисных медицинских услуг минимальное соотношение врачей, акушерок и медсестер на 10 000 населения, рекомендуемое ВОЗ, составляет 23. Острая нехватка, а также плохое географическое распределение человеческих ресурсов внутри стран (город, село) продолжают негативно влиять на предоставление услуг системами здравоохранения во многих странах мира [42, 43]. Также для стран с высокой МС (>750 на 100 000 живорожденных) характерны низкий охват контрацептивными средствами (20%) и высокие показатели коэффициента суммарной фертильности (5 на одну женщину). В результате этого около 30 000 женщин погибают ежегодно от осложнений небезопасного аборта [44].

В ежегодном Докладе о состоянии здравоохранения в мире ВОЗ в 2005 г., посвященном охране материнства и детства, подчеркивается, что все принятые, программы охраны здоровья матери, новорожденного и ребенка будут эффективными лишь в том случае, если вместе с семьями и общественностью они создадут континуум помощи от беременности и родов до детского возраста [45]. Такая непрерывность требует значительного укрепления системы здравоохранения, причем оказание помощи матерям, новорожденным и детям должно находиться в центре стратегий.

Только 63 страны, в том числе страны СНГ, имеют полную систему записей актов гражданского состояния. Совершенствование национальных систем записи актов гражданского состояния в значительной степени облегчит получение более точных национальных, региональных и глобальных данных о МС. Это устранил необходимость проведения специальных исследований для изучения динамики показателя МС, которые требуют времени, средств и не могут применяться для анализа тенденций, а также применения статистических моделей, которые имеют собственные недостатки.

Таким образом, обзор литературы показывает, что в результате улучшения индикаторов репродуктивного здоровья (охват антенатальной помощью, контрацептивными средствами и др.), внедрения эффективных технологий, повышения образовательного уровня женщин на глобальном уровне отмечается существенное снижение как количества случаев с 546 000 до 358 000, так и ПМС с 430 до 260 на 100 000 живорожденных по сравнению с показателем 1990 г.

Достижение ЦРТ-5 – улучшения материнского здоровья требует укрепления систем здравоохранения, которые обеспечивают непрерывность помощи с началом беременности в антенатальный период и ее продолжение посредством оказания профессиональной квалифицированной помощи в родах и послеродовой период, а также оказание эффективных репродуктивных услуг.

Trend of achievement of MDG 5 – improvement of maternal health

D. Asadov, M. Asatova, K Yadgarova

Review of literature was carried out to analyze trends of achievement of MDG 5 – improvement of maternal health. There are two targets for assessing progress in improving maternal health(MDG5): reducing the maternal mortality ratio by three quarters between 1990 and 2015,

and achieving universal access to reproductive health by 2015. In 1995, 2000, 2005 and 2008 WHO, UNICEF, UNFPA and World Bank developed country, regional and global estimates of maternal mortality and made attempt to assess trends in MMR at the regional and global level. An estimated 358 000 maternal deaths occurred worldwide in 2008, a 34 percent decline from levels of 1990. Despite this decline, developing countries continued to account for 99 (355 000) of the deaths. The MMR in 2008 was 40 in CIS countries. During the period 1990-2008 90 countries including 9 countries of CIS showed a decline of 40% in MMR. Review discusses potential reasons contributed to decline of MMR.

ЛИТЕРАТУРА

- Rosenfield A., Maine D. Maternal mortality – a neglected tragedy: where is M in MCH? //Lancet. – 2006; 368:83–85.
- World Health Organization. Maternal mortality: Global factbook. – Geneva: WHO, 1991.
- Graham W.J. Maternal mortality: who, when, where, and why // Lancet. – 2006; 368:1189–2000.
- Khan K.S., Wojdula D., Say L., et al. WHO analysis of causes of maternal death; a systematic review.// Lancet 2006; 367(9516):1066–74.
- Koblinsky M.A., Campbell O. Organizing delivery care: what works for safe motherhood?// Bulletin of WHO 1999;77(5):399–406.
- Starr A. The Safe Motherhood Action agenda: Priorities for next decade. New York: Interagency Group for Safe Motherhood, Family Care International, 2001.
- United Nations General Assembly. United Nations Millennium Declaration. United Nations General Assembly, 55th Session, Agenda item 60(b). – New York: United Nations; 2000.
- Система индикаторов для мониторинга и оценки достижения ЦРТ в Узбекистане. ПРООН. – Ташкент, 2007. – 102 с.
- World Health Organization. Maternal Mortality in 1995. Estimates developed by WHO, UNICEF, UNFPA and The World Bank. – Geneva: WHO 1996.
- World Health Organization. Maternal Mortality in 2000. Estimates developed by WHO, UNICEF, UNFPA and The World Bank. – Geneva: WHO, UNICEF, UNFPA and The World Bank, 2004.
- World Health Organization. Maternal Mortality in 2005. Estimates developed by WHO, UNICEF, UNFPA and The World Bank. – Geneva: WHO, 2007.
- Trends in Maternal Mortality, 1980 to 2008. Estimates developed by WHO, UNICEF, UNFPA and The World Bank. – Geneva: WHO, 2010.
- Hogan M., Foreman K., Naghavi M., et al. Maternal mortality for 181 countries, 1980-2008: a systemic analysis of progress towards Millennium Development Goal 5 // Lancet. – 2010; 375: 1609–23.
- World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health problems. 10th Revision. – Geneva: WHO, 1992.
- Shah IH., Say L. Maternal mortality and maternal care from 1990 to 2005: Uneven but important gains // Reprod Health Matters. – 2007; 15: 17–27.
- Bhutta Z., Chopra M., Alexson H., Berman P., et al. Countdown to 2015 decade report (2000–2010): Taking stock of maternal, newborn, and child survival // Lancet. – 2010; 375: 2032–44.
- Asadov D., Yadgarova K. The impact of reproductive health programs to the reduction of maternal mortality // International Journal of Gynecology & Obstetrics. 107S2 (2009) S93–S396.
- Berer M. Maternal mortality and morbidity: Is pregnancy getting safer for women? // Reprod Health Matters 2007; 15: 6–17.
- Hussein J. Celebrating progress toward Safer Pregnancy.// Reprod Health Matters. – 2007; 15: 216–18.
- Magpie Trial Collaborative Group. Do women with preeclampsia, and their babies, benefit from magnesium sulphate? The Magpie trial: a randomized placebo-controlled trial // Lancet. – 2002; 359(9321):1877–90.
- Prendeville W.J., Elbourne D., McDonald S. Active versus expectant management in the third stage of labour. – Cochrane Database of Systematic Reviews 2000; Issue 3.
- Rogo K. Improving technologies to reduce abortion related morbidity and mortality // International Journal of Gynecology & Obstetrics. – 2005. – 85 (S1):S73–S82.
- McIntyre J. Preventing mother to child transmission of HIV: successes and challenges //International Journal of Gynecology & Obstetrics. – 2005; 112:1196–1203.
- Cochrane Collaboration. At: www.cochrane.org.
- Carroli G., Villar J., Piaggio G. et al. WHO systematic review of randomized controlled trials of routine antenatal care // Lancet. – 2001; 357 (9268):1546–1552.
- World Health Organization. Beyond the Numbers: Reviewing Maternal Deaths and Complications to Make Pregnancy Safer. – Geneva: WHO, 2000.
- Compendium of maternal and newborn health tools.

At:www.cpc.unc.edu/measure/publications.

28. Jha P., Mills A. Improving health outcomes of the poor: The report of working group of the Commission on macroeconomics and health. – WHO, 2002.
29. Hawkins K., Newman K., Tomas D. et al. Developing a human rights-based approach to reducing maternal mortality. – London DFID Health Resource Center, 2005.
30. Oxley W., Phillips M., Young J. Maternal mortality in Rochdale //BMJ. – 1935; 304: 304–7.
31. The Department of Health. The Confidential Enquiries into Maternal Deaths in England and Wales 1952–54. – London: Department of Health for England, 1954.
32. Lewis G. et al. The Confidential Enquiry into Maternal and Child Health (CEMACH). Saving Mothers' Lives: reviewing maternal deaths to make motherhood safer - 2003-2005. The Seventh Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. – London: CEMACH, 2007.
33. Salanave B., Bouvier-Colle M.H., Varnoux N. et al. Classification differences and maternal mortality: a European study. MOMS Group. Mothers' mortality and severe morbidity // Int.Journal Epidemiol. – 1999;28(1):64–9.
34. Zhang W.H., Alexander S., Bouvier-Colle M.H. et al. MOMS B Group. Incidence of severe preeclampsia, postpartum hemorrhage and sepsis as a surrogate marker for severe maternal morbidity in a European population based study. MOMS B survey // BJOG. 2005; 112(1):89–96.
35. Bouvier-Colle M.H., Varnoux N. Le groupe MOMS-B. Mortalité maternelle et morbidité grave dans trois régions françaises: résultats de MOMS, une enquête européenne multicentrique // J Gynecol Obstet Biol Reprod. – 2001;30:2S5–2S9.
36. Say L., Pattinson R., Gülmezoglu M. WHO systematic review of maternal morbidity and mortality: the prevalence of severe acute maternal morbidity (near miss) // Reprod Health. – 2004; 1: 3–10.
37. National Institute for Clinical Excellence. Principles and Practice in Clinical Audit. – London: The National Institute for Clinical Excellence, 2002. <http://www.nice.org.uk>
38. Wagaarachchi P.T., Graham W.J., Penney G.C. et al. Holding up a mirror: changing obstetric practice through criterion-based clinical audit in developing countries // Int J Gynaecol Obstet 2001;74:119–30.
39. Pattinson R.C., Hall M. Near misses: a useful adjunct to maternal death enquiries //BMJ 2003;67:231–43.
40. Rankin J., Bush J., Bell R. et al. Impacts of participating in confidential enquiry panels: a qualitative study //BJOG 2006;113:387–92.
41. Bacci A., Lewis G., Baltag V. et al. The introduction of Confidential Enquiries into Maternal Deaths and near-miss case reviews in the WHO European Region //Reprod Health Matters. – 2007; 15: 145–52.
42. Making pregnancy safer: the critical role of the skilled attendant. Joint statement by WHO, ICM and FIGO, 2004
43. World Health Organization. The World health report: 2006. Working together for health. – Geneva: WHO, 2006.
44. Freedman L. Health System strengthening : New potential for public health and Human rights Collaboration //Reprod Health Matters. – 2007; 15:219–220.
45. World Health Organization. The World health report: 2005. Make every mother and child count. – Geneva: WHO, 2005.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ДЛЯ КАЖДОГО ВОЗРАСТА УЧЕНЫЕ РЕКОМЕНДУЮТ СВОЙ РАЦИОН ПИТАНИЯ

Исследователи из Великобритании утверждают, что рацион питания для людей разных возрастных групп должен быть различным. Каждое десятилетие нашей жизни метаболические процессы замедляются на два-три процента, а при неверном питании часто влекут за собой набор веса и ухудшение самочувствия. Большая часть специалистов указывает на то, что в сорок лет необходимо питаться не так, как в двадцать или тридцать.

До двадцати пяти лет организм человека находится в наиболее ресурсном состоянии, обмен веществ активен,

набранные килограммы исчезают за пару дней, если, например, перестать есть сладости. Необходимо потреблять нежирное мясо, молочные продукты, плоды и овощи.

После тридцати лет люди зачастую питаются неправильно, налегают на фаст-фуд, иногда полнеют. В этом возрасте нужно уменьшить количество потребляемого жира, есть больше овощей, орехов и фруктов.

После сорока лет доля мускульной массы в общей массе человека уменьшается, накапливаются жиры, метаболизм замедляется. Необходимо

увеличить энергетические затраты и следить за калорийностью пищи.

После пятидесяти лет женщинам приходится следить за содержанием кальция в организме. Этот элемент есть в молоке, кефире, твороге сырах, капусте (брокколи и обычной), свекле.

После 60 лет необходимо убрать из своего рациона жирное мясо, колбасные изделия, копчености. Так вы сможете существенно уменьшить опасность развития злокачественной опухоли желудка и иных болезней.

dr20.ru

В19-парвовірусна інфекція та її значення під час вагітності

(огляд літератури)

Н.П. Бондаренко, В.П. Широбоков, В.П. Лакатош, Л.М. Лазаренко, О.Ю. Костенко

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м. Київ

Інститут мікробіології і вірусології ім. Д.К. Заболотного НАН України

Проаналізовано сучасний стан проблеми парвовірусної інфекції та її значення під час вагітності. Представлені дані щодо поширеності інфекції серед вагітних жінок, особливості епідеміології, клінічного перебігу, методів діагностики та лікування під час вагітності.

Ключові слова: В19-парвовірусна інфекція, вагітність, внутрішньоутробний стан плода.

У своїй практичній діяльності лікарі нерідко застосовують невизначений діагноз – «внутрішньоутробне інфікування плода та новонародженого». В останні роки частота внутрішньоутробного інфікування зростає [3, 8]. Велику частку патології спричинює вірусна інфекція. Вагітні з можливим зараженням вірусними інфекціями створюють велику проблему для акушерів та неонатологів. І хоча не всі віруси небезпечні під час вагітності, деякі з них є причиною тяжких наслідків для плода.

Виявлена в останні роки В19-парвовірусна інфекція є переконливим прикладом досягнень сучасної медицини та молекулярної біології у встановленні «нових хвороб людини». Парвовірус В19 спричиняє системне захворювання – дитячу інфекційну так звану п'яту хворобу, а також захворювання у дорослих [10]. У здорової людини В19-парвовірусна інфекція може мати безсимптомний перебіг і минати без наслідків [3, 8, 10]. В осіб із хронічними захворюваннями крові та імунodefіцитом парвовірусна інфекція має тяжкий перебіг [1, 2, 4, 6]. Особливо небезпечна ця інфекція для вагітної жінки, оскільки є високий ризик впливу на внутрішньоутробний стан плода [19, 50]. Під час вагітності спостерігається транзиторна фізіологічна імносупресія, що може підвищити сприйнятливість плода до В19-парвовірусної інфекції [55, 58].

Парвовірус В19 виявили в плазмі крові здорових донорів та описали у 1975 р. Cossart і співавтори. Вірус було виявлено під час дослідження крові донорів на наявність гепатиту В. Числом В19 була позначена пробірка із зразком крові, в якій вірус був уперше знайдений. Проте, потрібний був тривалий час, щоб патогенний вплив вірусу був визначений та вивчений. Так, у 1981 р. було встановлено, що він може викликати апластичний криз у разі гемолітичної анемії, а як етіологічний чинник «п'ятої хвороби» (erythema infectiosum) був розпізнаний у 1983–1984 рр. [7].

Парвовірус належить до вірусів родини Parvoviridae. Дані віруси інфікують як хребетних, так і безхребетних. Але ці віруси різняться між собою за колом хазяїв та за антигеним складом. Парвовірус В19 – це тільки людський патоген. Його реплікація відбувається в тісному взаємозв'язку з клітинним хроматином господаря, що вимагає значну залежність цього процесу від клітинних функцій. Характерною особливістю парвовірусів є те, що вони реплікуються тільки в клітинах, що активно діляться, наприклад в еритробластиках. Розмноження вірусу у клітинах супроводжується цитотоксичним впливом. До складу парвовірусу В19 входять ДНК та білки. Вірусний

геном представлений однією нитковою ДНК. Геном кодує – це два структурних білка VP1 (84 kDa) та VP2 (58 kDa) і один неструктурований білок NS1 [1, 3, 4, 8]. Структурні білки входять до складу капсиду кубічного типу симетрії. У вірусу немає ліпідної оболонки, це дозволяє йому витримувати високу температуру, великі коливання рН, дезінфікуючі розчини. Парвовірус В19 є одним із самих стійких до впливу зовнішнього середовища [3]. Ураження клітин еритроїдного походження відбувається через цитотоксичність вірусного білка. Є дані, що це спричиняється неструктурованим білком NS1 [15]. Парвовірус В19 викликає зупинку або затримку розвитку клітинного циклу на фазах G1 та G2 [15]. В осіб з імунodefіцитом тривала вірусна інфекція може бути пусковим механізмом до розвитку різних форм автоімунних захворювань [25]. Досконало молекулярна основа автоімунних явищ та їх патогенез не вивчені.

Вірус розповсюджений у всіх країнах світу [30]. Стосовно інфікування вагітних існують різні показники: так, в Ірландії (2002 р.) парвовірусом інфіковані від 22 до 63% вагітних [31]; у Нідерландах (1998–2000 рр.) – до 70% [13]; у Данії – від 11 до 29% [30]; в Японії (1999–2004 рр.) – до 21% [24]. Інфекція виникає у формі епідемічних або спорадичних спалахів. Епідеміологічні прояви парвовірусної інфекції В19 характеризуються сезонними спалахами – кожні 3 – 4 роки [3]. Існує сезонність частоти виникнення В19-парвовірусної інфекції з найбільшим рівнем поширеності наприкінці зими та на початку літа [3]. Під час епідемії найвищий рівень захворюваності спостерігається в дитячій віковій групі [7]. Під час епідемії жінки мають більшу ймовірність клінічної В19-парвовірусної інфекції, ніж чоловіки. Серологічні дослідження показують, що інфекція у 2–15% спостерігається в дітей молодше 5 років, 15–16% – у віці 5–19 років [1, 12, 47]. До 15 років майже 50% осіб мають серологічні показники перенесеної інфекції, що свідчить про поширеність її серед дітей. Приблизно 40–50% жінок репродуктивного віку серонегативні до вірусу [12].

Парвовірус В19 частіше передається повітряно-крапельним шляхом. Джерелом інфекції може бути контакт з інфікованими дітьми вдома [3], може бути передача від дорослих під час епідемії [8]. Контагіозність вірусу дуже велика: інфікуються до 60–80% членів сім'ї, які мали контакт з хворим. Без епідемії щорічний рівень сероконверсії становить для медпрацівників 0,42%, для робітників шкіл – 2,93%. Під час епідемії рівень сероконверсії підвищується до 20–40% [30, 46]. Хворі небезпечні у фазі віремії, коли вірус виявляють у мазках із зів'язки, секрету дихальних шляхів та сироватки крові, дуже заразні хворі з апластичними кризами, менш заразні – за наявності еритеми у хворого [1, 2]. Передача інфекції можлива під час переливання крові та її компонентів, у разі трансплантації органів («горизонтальний» шлях) [1, 2, 7]. У разі інфікування під час вагітності парвовірус В19 може бути переданий трансплацентарним шляхом («вертикальний»

шлях). Трансплацентарна передача вірусів – це можлива причина виникнення захворювання у плода та новонародженого [20, 26, 31, 41, 45, 54, 56].

Реплікація вірусу відбувається в клітинах хазяїна, що активно діляться. Частіше мішенню для парвовірусної інфекції є клітини – попередники еритроцитів у кістковому мозку, селезінці та нееритроїдні клітини: мегакаріоцити, ендотеліальні клітини, кардіоміоцити та плацентарні трофобластичні клітини [53, 56]. Як клітинний рецептор у 1993 р. знайдений антиген «Globoside» (англ. купедоподібний), або Р-глобозид [56]. Вірус володіє здатністю проникати в середину клітини після зв'язування Р-глобозидом. Люди, в яких відсутній цей антиген, не чутливі до парвовірусної інфекції, зберігають нормальний еритропоез, не хворіють, незважаючи на високу концентрацію вірусу [1, 2]. Визнання парвовірусу як наявного людського патогену було поштовхом для вивчення патогенезу парвовірусної інфекції.

Під час досліджень на добровольцях з'ясовано, що парвовірусна інфекція має дві фази. У першій фазі відбувається віремія, яка розгортається через 6 днів після інтраназального введення вірусу сприйнятливим (серонегативним) людям. Віремія продовжується близько 1 тиж. У перші 2–3 доби виникають загальні симптоми (головний біль, недомогання, міалгія, гарячка, свербіж) та ретикулоцитопенія. У цей час відбувається виділення вірусу із секретом дихальних шляхів. Протягом 7–10 днів відбувається зниження рівня гемоглобіну. Дослідження кісткового мозку свідчать про значне пригнічення еритроїдного ростка. Іноді буває лімфопенія, нейтропенія і тромбоцитопенія. Друга фаза захворювання настає через 17–18 днів після зараження. У цей час віремія припиняється, з'являються специфічні антитіла – IgM, що через 2 міс зникають. Через кілька днів після появи антитіл IgM з'являються IgG-антитіла, які зберігаються тривалий час. За наявності цієї фази вірус із секрету носоглотки не виділяється, кількість ретикулоцитів нормалізується, протягом 2–3 днів є макульозно-папулезний висип, а через 1–2 доби виникає артралгія або артрит. У здорових людей парвовірусна інфекція швидко закінчується без лікування. Зазвичай здорові люди легко переносять зупинку еритропоезу на 7–10 днів, але за наявності у людини гемолітичної анемії, коли компенсація відбувається за рахунок посиленого еритропоезу, виникає тяжкий апластичний криз. У хворих з імунodefіцитом віремія не має припинення, розгортається тяжка хронічна анемія, оскільки еритроїдна тканина уражається вірусом постійно [2, 10, 11, 20, 37]. Пацієнти з імунodefіцитом (ВІЧ-інфікування, спадковий імунodefіцит, хіміотерапія гострого лімфобластного лейкозу та транзиторий апластичний криз) можуть виділяти вірус у довкілля тривалий час [7], оскільки вони неспроможні виробляти IgG і антитіла не елімінуються з організму [1]. Виділяють хронічну форму В19-парвовірусної інфекції з клінічними проявами хвильоподібного перебігу анемії, яку лікують за допомогою нормальних імуноглобулінів людини [1, 2, 14].

Інфекційна еритема (п'ята хвороба) – це найбільш часте проявлення В19-парвовірусної інфекції в дітей. Її відносять до шести дитячих хвороб, які супроводжуються висипом. У дитини захворювання має легкий перебіг. Іноді захворюванню передують субфебрильна температура. Висип має три стадії. Спочатку виникає еритема, вона має яскравий плямистий висип на щоках («нашльопані» щоки). Через кілька днів макульозно-папулезний висип переходить на тулуб і кінцівки, має «мережаний» малюнок. Третя стадія продовжується 2–3 тиж, іноді буває

скороминучою. Висип на цій стадії з'являється під час фізичного навантаження, хвилювання, перебування на сонці, в разі купання, зміни температури навколишнього середовища. У літературі окремо виділяють так званий синдром Копліка – це специфічна форма первинної В19-парвовірусної інфекції, яка характеризується висипом у вигляді псевдоцелюлярних пляшок на сідницях та зовнішніх статевих органах, внутрішньоротовою екзантемою з виразками та кірковими висипаннями на слизовій оболонці щік та язика [7, 9, 29, 43].

Висип у дорослих може бути відсутнім або атипичним – без характерної еритеми на обличчі [9]. Гостра артралгія та артрит рідко бувають у дітей (10%), але часто спостерігаються в дорослих (50%) [7, 9]. Треба зазначити, що характер клінічного прояву парвовірусної інфекції в дітей відрізняється від захворювання в дорослих. Так, для дитячого віку характерний прояв «п'ятої хвороби» як інфекційної еритеми, у дорослих яскравіше проявляється суставний синдром, головним чином у формі артралгій та гострого артрити. Суставний синдром більше виражений у жінок, ніж у чоловіків [9, 11, 42].

Анемія, викликана В19-парвовірусною інфекцією, має незначне клінічне значення для здорових дітей та дорослих, проте вона стає критичною для тих, що уражені гемолітичними хворобами, і призводить до апластичного кризу [9]. У 1948 р. норвезький гематолог Оурен повідомив, що апластичний криз є результатом раптового порушення або зупинки еритропоезу, а не є наслідком гіпергемолізу. Він припускав інфекційну природу цих кризів. У подальшому було встановлено, що апластичні кризи, викликані парвовірусною інфекцією, спостерігаються також за наявності інших видів гемолітичної анемії. Так, у хворих із серповидно-клітинною анемією, які перенесли апластичний криз у минулому, була встановлена активна В19-інфекція та зберігався високий титр специфічних IgM-антитіл. Ці дані та інші спостереження, а також змінні титри специфічних IgG-антитіл свідчили про етіологічну роль парвовірусу В19 при апластичних кризах [9].

Апластичний криз супроводжується зниженням рівня ретикулоцитів у крові, що різко контрастує з типовим перебігом гемолітичних анемії – ретикулоцитозом; клітини еритроїдного ряду в кістковому мозку відсутні при нормальному вмісті клітин гранулоцитарно-моноцитарного ростка, рівень гемоглобіну може падати до загрозливих для життя рівнів, і це буде показанням до гемотрансфузій. Лише після появи специфічних антитіл, через 3–4 тиж, відновлюється ретикулоцитоз, а також еритропоез у кістковому мозку [9, 35]. Криз супроводжується тяжкою анемією, хворий блідий, слабкий, сонливий. На відміну від інфекційної еритеми та артрити апластичний криз супроводжується віремією, і такі хворі дуже заразні. При інфекції, яка розгортається на фоні гемолітичних анемії (серповидно-клітинної, спадкованому сфероцитозі, таласемії), може розгорнутися транзиторий апластичний криз тяжкої форми. Апластичний криз на фоні гемолітичної анемії є небезпечним для життя та дає летальні ускладнення основного захворювання, якщо тяжка анемія своєчасно не буде компенсована гемотрансфузіями [9].

Артрит симетрично уражає периферійні суглоби (суглоби кистей, зап'ястків, колін) та минає через 3 тиж без деструктивних наслідків. Іноді артрит може спостерігатися кілька місяців і навіть років. Немає відомостей, чим зумовлений затяжний артрит – це може бути як проявом хронічної інфекції, так і автоімунної реакції [9].

У вагітних у I та II триместрах клінічна картина вірусної інфекції у 27% випадків схожа з клінікою у не-

вагітних, у III триместрі вагітності клінічних проявів інфікування немає [6, 47].

У більшості випадків парвовірусна інфекція у вагітних не призводить до інфікування плода і шкідливого впливу на нього [56]. Загибель плода спостерігається від 1,5 до 20% випадків [14, 48] у I триместрі та до 5 – 15,4% – у II триместрі [26]. Вірус може призвести до внутрішньоутробної загибелі плода і в III триместрі [48]. У I триместрі частіше спостерігаються мимовільні викидні [40]. Виникнення неімунної водянки плода є наслідком інфікування жінки в II триместрі вагітності [10, 24]. За даними одних авторів, для вагітних, інфікованих парвовірусом, передчасні пологи, СЗРП під час вагітності нехарактерні [6], а за даними інших авторів, на фоні загрози передчасних пологів спостерігається розвиток плацентарної недостатності [48]. Механізм, що призводить до виникнення неімунної фетальної водянки, досі не з'ясований. N.U. Yaegashi [57] доказав, що у 85% випадків інфекція плода розгорталася протягом 10 тиж від початку інфікування матері (у середньому 6–7 тиж).

Найбільша уразливість плода до В19-інфекції в I та II триместрі пояснюється тим, що інфекція ще не уражає плід, а обмежується ураженням плаценти із залученням її в тяжкий патологічний процес. Плід або ембріон гине внаслідок неспроможності плаценти як життєзабезпечувального органу, а також, можливо, від тяжкої інтоксикації [25]. Як відомо, плацента відіграє інтегрально-бар'єрну роль у зменшенні ступеня ураження плода, та взагалі, віруси, що передаються через кров, здатні обійти плацентарний бар'єр, але можуть через материнську кров доходити до міжворсинчастого простору і входити в близький контакт з плацентарним шаром трофобласта, що призводить до переносу вірусу через захисний бар'єр до плода [26, 56]. Передача парвовірусу В19 може відбуватися не тільки через пошкодження у плацентарному бар'єрі, а також шляхом ендцитозу чи рецепторно-опосередкованого переносу [31]. Рядом дослідників доказано, що імунореактивність на парвовірус В19 найбільш виражена у війчастих трофобластичних клітинах плаценти у I триместрі; зменшення реактивності спостерігалось у клітинах плаценти у II триместрі та майже її відсутність у III триместрі [31, 47]. Подолавши плацентарний бар'єр, вірус може досягти клітин-мішеней, що є попередниками еритроцитів у капілярах ембріональних війок. Це є причиною фетальних наслідків, оскільки тільки під час I і II триместрів є велика кількість вірусних рецепторів на війчастому трофобластному шарі плаценти [56]. Через глобулярний рецептор парвовірус В19 призводить до апоптозу клітини.

Результати імуногістохімічного аналізу виявили значну кількість апоптозних трофобластичних клітин у разі інфікування парвовірусом В19, які завершилися загибеллю плода [56]. С.С. Wegner і співавтори [56], досліджуючи 26 зразків плаценти, інфікованих парвовірусом В19, довели, що в 14 випадках були негативні наслідки для плода за рахунок апоптозних трофобластичних клітин. Garcia і співавтори [26] описали 6 випадків неімунних водянок плода, які були спричинені парвовірусом В19. У плаценті були інфільтрати мононуклеарних клітин у ворсинчастій стромі та в міжворсинчастому просторі у всіх випадках. Згідно з фундаментальними дослідженнями, В19-парвовірусна інфекція як пусковий механізм під контролем цитокінів взаємодіє з протизапальними клітинами [31]. Фактично, під час вагітності відбувається активне пригнічення продукції протизапальних цитокінів, що відіграє велику роль у

продовженні вагітності. Парвовірусний неструктурований білок NS1 є трансактиватором прозапальних цитокінів, інтелейкіну-6. Шляхом NS1-експресії парвовірус В19 може спричинити виникнення імунної дисрегуляції, бути ключовою ланкою у виникненні різних запальних процесів та автоімунних розладів, пов'язаних з В19-інфекцією. Але досконало молекулярна основа автоімунних явищ та патогенез на даний момент не вивчені [21, 22]. Jeanne та співавтори [31] виявили цитокіни у межах розрізів плацентарної тканини в жінок з парвовірусом В19.

Деякі автори описали два механізми розвитку фетальної водянки плода. Перший механізм: плід росте швидко, а період життя еритроцитів короткий, і життя плода залежить від адекватної продукції еритроцитів для забезпечення нормальної оксигінації тканин та органів; тяжка В19-вірусна інфекція плода є причиною тяжкої анемії, гіпоксії та значної серцевої недостатності. Другий механізм – це міокардит, зумовлений В19-парвовірусною інфекцією, без існування тяжкої анемії, що призводить до водянки плода зі сприятливим наслідком для нього – відбувається спонтанне видужання після фетальної водянки. Плід видужує самостійно, без замінного переливання крові [3, 41, 57].

Найчастіше парвовірус В19 уражає кістковий мозок плода, оскільки інтенсивність еритропоезу в плода в 3–5 разів перевищує таку в дорослих, таким чином інвазія незрілих попередників еритропоезу в плода різко виражена, що призводить до тяжкої анемії та гіпоксії [14, 15, 18, 43].

Серцева недостатність, яка може виникати, пов'язується з вираженою анемією, а також ураженням вірусом серцевого м'яза; разом з цим розвивається печінкова недостатність та гіпоальбумінемія, що пояснює розвиток водянки плода (hidrops fetalis). Крім цього, характерна стійка лейкопенія за рахунок різкого зменшення нейтрофілів [37, 43, 49, 51]. Результати досліджень засвідчують причетність парвовірусної інфекції В19 до розвитку міокардиту [53]. За даними літератури, при вивченні 5 випадків водянки плода на фоні підтвердженої парвовірусної інфекції була проведена електронна мікроскопія серцевих тканин і доведена наявність внутрішньоклітинних віріонів у попередниках еритроцитів та кардіоміоцитах у 3 з цих випадків. Von Kaisenberg і співавтори [53] повідомляють про випадок фетальної вірусної кардіомегалії після міокардиту в результаті внутрішньоутробного інфікування В19-парвовірусом.

Іноді в новонароджених, інфікованих під час вагітності, домінують зміни у печінці. Існують також літературні повідомлення про причетність парвовірусу В19 до печінкових уражень, зокрема, до розвитку печінкових аномалій, гепатоспленомегалії, рідко були такі випадки, як кальциноз печінки в плода [25].

Внутрішньоутробна В19-інфекція може асоціюватися з вираженими неврологічними змінами у мозку плода в середній період ембріонального розвитку. У мозкових тканинах ембріона виявляються багатоядерні гігантські клітини мікрогліїного ряду та численні кальцинози навколо судин, переважно в білій мозковій речовині [12].

Парвовірус В19 не є потужним тератогеном [6]. Існують дані про причетність В19-інфікування до формування вроджених вад розвитку ЦНС – гідроцефалії, аненцефалії, цебоцефалії. Остання є дуже рідкісною аномалією, що поєднує вади обличчя та голопросенцефалію [34]. Є окремі повідомлення про вроджені вади обличчя: відсутність ока або зменшення очей, синдром амніотич-

них перетяжок зі значними рото-лицьовими розколинами та розривом краніо-лицьових структур плода [12, 36]. Дослідження на виявлення вірусу В19 були позитивні при проведенні автопсії та біопсії тканин серцевого м'язу у випадку вродженого пороку серця і становили 17,2% та 18,9% відповідно [44].

У літературі існує повідомлення про нетиповий випадок прояву В19-інфікування у формі лейкоеритробластозу. Це рідкісне захворювання, що характеризується присутністю лейкоцитів, еритроїдних та мієлоїдних бластних клітин у периферійній крові. Н Gulen і співавтори [28] повідомляють про народження на 29-му тижні шляхом кесарева розтину немовля жіночої статі масою 1164 г, яке було доставлене у відділення інтенсивної терапії новонароджених. Фізичне обстеження виявило тахіпноє та гепатоспленомегалію. Загальний аналіз крові показав значний лейкоцитоз (85 тис. у 1 мм^3) та анемію (Hb – 96 г/л та Ht – 27%). Кількість тромбоцитів була в межах норми. Мазок периферійної крові вказував на лейкоеритробластоз з наявністю ядерних еритроцитів, моноцитів та 4% бластних клітин. Під час цитогенетичного дослідження кісткового мозку не виявило відхилень. Серологічні проби на наявність Ig G- та Ig M-антигенів до парвовірусу В19 були позитивними. Етіологічними факторами лейкоеритробластозу протягом неонатального та раннього дитячого віку є протікання постнатальні вірусні інфекції – ювенільна мієломоноцитна лейкемія та остеартроз. Як наслідок встановлено, що передчасні пологи та лейкоеритробластоз виникли на тлі внутрішньоутробної В19-інфекції [28].

У літературі нерідко зустрічаються повідомлення про так званий дзеркальний синдром – це рідкісне явище, що характеризується анасаркою в матері під час вагітності, ускладненою фетальною водяною, що може мати нищівні наслідки для плода і бути причиною значного рівня материнської захворюваності. Відомий випадок дзеркального синдрому, спричиненого В19-парвовірусною інфекцією, що зник спонтанно, не завдавши шкоди плоду. Висловлюються різні припущення щодо можливого механізму патогенезу дзеркального синдрому, пов'язаного із «скомпрометованим» плодом або плацентою [27].

Існує кілька повідомлень про ембріональну парвовірусну інфекцію в умовах двоплодової вагітності. J. E. Dickinson і співавтори [20] повідомляють про випадок ембріональної інфекції після В19-парвовірусного інфікування в матері із дихоріонічною двоплодовою вагітністю, що завершилась народженням живої двійні.

Відомий випадок фетального гіперехогенного кишечнику, діагностованого в середньому терміні вагітності, що пов'язаний із фетальною В19-парвовірусною інфекцією. Фетальний гіперехогенний кишечник був виявлений на 25-му тижні вагітності. Кістозний фіброз, хромосомні відхилення, причетність CMV-інфекції були виключені, тоді як ПЛР-діагностика ДНК В19 показала позитивний результат в амніотичній рідині. Явища фетального гіперехогенного кишечнику зменшились і повністю зникли до 32-го тижня вагітності. У подальшому немовля народилось без відхилень, не були виявлені і інші ознаки фетальної В19-інфекції у пренатальний період. Цей випадок свідчить про можливий кишечний тропізм парвовірусу В19 під час внутрішньоутробного розвитку [33].

Є повідомлення про випадки меконієвого перитоніту у плодів з водяною і лабораторно діагностованою В19-інфекцією [45].

Парвовірус В19 у неонатальний період виявляється дуже рідко. Можуть відзначатися тромбоцитопенія, кардіоміопатія, порушення функції печінки [38]. Доведе-

но, що парвовірусна материнська інфекція протягом вагітності не може підвищувати ризик шизофренії та інших психіатричних хвороб у подальшому (дорослому) житті дитини. Рідко, коли бувають виражені неврологічні зміни у новонародженого та неонатологічний ангіотичний набряк [12, 34]. Досліджувались показники неврологічних наслідків після переливання еритроцитів у разі фетальної водянки, викликаной парвовірусною інфекцією. Результати дослідження таких дітей були вивчені ретроспективно. Неврологічна оцінка здійснювалася за результатами 5 стандартних тестів для тестування дітей в університетській навчальній лікарні. Було досліджено 20 дітей, успішно пролікованих шляхом трансфузій еритроцитів внутрішньоматково. Вони перебували під наглядом від 13-місячного віку до 9-річного. Клінічно не було виявлено доказів неврологічних розладів [42].

Гостру інфекцію можливо запідозрити у вагітних за допомогою описаної клінічної симптоматики. Для гематологічної картини типові короткочасні зниження рівня гемоглобіну, а також транзиторна ретикуло- і тромбоцитопенія. Метод ІФА заснований на виявленні специфічних IgM та IgG до структурних вірусних білків VP1 та VP2. Антитіла IgM у 90% випадків з'являються через 4–17 діб після проявів внутрішньоматково. Рівень IgM зростає і досягає максимуму приблизно за 30–60 діб, що часто збігається з початком шкіряного висипу або артралгії, а потім знижується [21]. IgG починають з'являтися через 7–10 діб після проявів клінічних симптомів, їх рівень досягає максимуму через 1 міс і може залишатись підвищеним протягом 4 міс [13]. У разі гострої інфекції виявляється високий рівень IgM. Присутність IgG-антитіл у сироватці крові може свідчити про довготривалий імунітет. Деякі автори стверджують про довічний імунітет [13]. Якщо під час дослідження визначається підвищення рівня IgG і відсутність IgM, то у вагітної є імунний захист і ризик захворювання дорівнює нулю. За відсутності IgG та IgM вагітна чутлива до інфекції, тому повторне дослідження рекомендується провести через 2–4 тиж, якщо був контакт з інфікованою людиною [23]. У разі інфекційної еритеми та гострого артрити вірус у сироватці крові не визначався, але титр IgM високий. Під час апластичних кризів паралельно з високим титром IgM у сироватці крові визначають велику кількість вірусу або його ДНК.

У кістковому мозку виявляють гігантські еритробласти та гіпоплазію еритроїдного ростка. У хворих з імуннодефіцитом антитіла часто не знаходять, але в сироватці крові є вірус та його ДНК. Реакція парвовірусу В19 може бути знижена або блокована за рахунок одночасної присутності специфічних антитіл у пробах сироваток або в тканинах. Діагноз внутрішньоутробної інфекції підтверджує водянка плода за наявності в навколоплодових водах або крові плода ДНК у сполученні з високим титром специфічних IgM у вагітної. Найбільш чутливим і швидким є метод ПЛР з межами чутливості 1000–2000 генних копій на 1 мл. Це є методом вибору для діагностики внутрішньоутробної і неонатальної інфекції, а також для діагностики В19-інфекції у серонегативних вагітних. Вірусна ДНК у сироватці вагітних виявляється методом ПЛР тільки в продромальний період, до появи висипу [3]. Підтвердження інфекції методом ПЛР може бути в разі виявлення вірусу в навколоплодових водах, фетальній крові або пунктаті асцитичної рідини, які можна проводити з 16–17 тиж вагітності. Тест на наявність IgM-антитіл, порівняно з ПЛР у пренатальній діагностиці, має низьку частоту виявлення, оскільки незрілий плід не ви-

робляє IgM-антитіла до парвовірусу В19 у таких концен-траціях, за яких його можна діагностувати. Тому для визначення вірусу в плоді застосовують тільки такі методи, як ДНК-гібридизація або ПЛР.

У разі загибелі плода можливо досліджувати плаценту, тканини плода, пуповинну кров, мазки із глотки тільки прямими тестами [8]. Якщо вірус не ускладнює вагітність, то треба проводити УЗД у динаміці розвитку плода [54]. У разі виникнення анемії у вагітних УЗ-ознак немає. УЗ-сканування дає можливість встановити ознаки водянки плода, що розвинулася: полісерозит, багатоводдя, потовщення плаценти, виразний підшкірний набряк. Наявність двох ознак підтверджує діагноз неімунної або фетальної водянки плода. Допплерограма показова за наявності анемічної форми, коли досліджують кровообіг у середній мозковій артерії плода [18, 41]. У разі анемії у плода швидкість кровотоку збільшується. Чутливість метода 98%. Якщо під час УЗД не виявлено водянки плода, рекомендується застосовувати інвазивну методику – дослідження α -фетопротеїну в материнській крові. Це дослідження може бути додатковим маркером для раннього визначення водянки плода, але цей метод має другорядне значення. Культуральне дослідження має обмеження, оскільки вірус розмножується тільки в культурах клітин кісткового мозку, печінці плода, пуповинній крові та еритробластних клітинах. Під час гістологічного дослідження автопсійних зразків або проб крові плода за наявності В19-інфекції знаходять внутрішньоядерні включення в нормобластах. Надійним методом для виявлення вірусу є електронна мікроскопія, оскільки за наявності цієї інфекції є стадія віремії, і достатня кількість частин вірусу може бути знайдена візуально. Під час електронної мікроскопії вірус виявляється в асцитичній рідині плода, амніотичній рідині, печінці, селезінці, крові та плаценті [39].

Специфічного лікування В19-парвовірусної інфекції не існує. У разі розвитку водянки плода застосовують два методи ведення вагітної. Перший – проведення гемотрансфузії за допомогою кордоцентезу [24]; другий – консервативне ведення, оскільки з'ясовано, що водянка плода зникає самостійно через 4–6 тиж. Гемотрансфузію рекомендують проводити у плодів з гестаційним терміном до 20–22 тиж. Інфекційна еритема та артрит лікування не потребують. У разі тяжкого артриту застосовують нестероїдні протизапальні ліки. За наявності апластичного кризу проводять гемотрансфузії. За умов анемії у хворих з імунodefіцитом та у вагітних застосовують нормальний імуноглобулін для внутрішньовенного введення, але ефективність його перед або на фоні зараження не доведена [40].

Пренатального скринінгу ризику на парвовірус В19 не існує. Доведено, якщо вагітна має IgG до даної інфекції, то вона не має ризику інфікування [16, 17, 50]. За відсутності IgG вона може захворіти [54]. Хворі з апластичним кризом і хронічною інфекцією, викликаною парвовірусом В19, на відміну від хворих з інфекційною еритемою та артритом, є джерелом госпітальної інфекції. Їх госпіталізують у відокремлені палати. Вакцини проти парвовірусу В19 немає, але розпочалися дослідження її пошуку за допомогою методів генної інженерії. Єдиним методом профілактики є виключення контакту з хворим.

Отже, В19-парвовірусна інфекція є однією з тих, що може негативно впливати на перебіг вагітності, зумовлює розвиток патології плода. І хоча інфікування вагітної не є стовідсотково фатальним для плода, необхідне уважне ставлення до цієї патології, детальне клінічне та діагностичне дослідження і розробка та впровадження методів лікування і профілактики В19-парвовірусної інфекції.

В19-парвовірусная инфекция и ее значение при беременности (обзор литературы)

Н.П. Бондаренко, В.П. Широбоков, В.П. Лакатош, Л.М. Лазаренко, О.Ю. Костенко

Проанализировано современное значение проблемы парвовирусной инфекции и ее влияние на беременность. Представлены данные распространения инфекции среди беременных, особенности эпидемиологии, клиники, методов диагностики и лечения во время беременности.

Ключевые слова: В19-парвовирусная инфекция, беременность, внутриутробное состояние плода.

B19 parvovirus infection and its influence in pregnancy

N.P. Bondarenko, V.P. Shirobokov, V.P. Lakatos, L.N. Lazarenko, O.Y. Kostenko

A modern condition of problem of parvovirus-infection and its significance during pregnancy are analyzed. There are represented the data concerning the diffusion of parvovirus-infection in pregnant women, particularities of epidemiology, clinical course, methods of diagnostics and therapy of this infection during pregnancy.

Key words: parvovirus-infection, pregnancy, intranatal condition of fetus.

ЛІТЕРАТУРА

1. Долгих Т.И., Назарова О.И. Лабораторная диагностика инфекции, вызванной парвовирусом В19 у больных вторичным иммунодефицитом // Клиническая лабораторная диагностика. – Омск, 2003. – № 5. – С. 24–33.
2. Кравченко С.К., Пивник А.В. Парвовирус В19 в патологии человека // Проблемы гематологии переливания крови. – 1995. – №2. – С. 50–57.
3. Макарова О.В., Алешкина В.А., Савченко Т.Н. Инфекции в акушерстве и гинекологии. – М.: МЕДпресс-информ., 2007. – С. 360–367.
4. Сичова В.В., Широбоков В.П. Парвовирус – новый этиологический агент «старых захворювань» // Украинский медицинский альманах. – 2000. – Т. 3, № 2. – С. 209–213.
5. Струк В.Ф. Концентрация лактоферину в сыворотке крови у вагітних з ускладненим перебігом вагітності, інфікованих парвовірусом В19 // Здоровье женщины. – 2007. – № 1 (29). – С. 115–118.
6. Струк В.Ф. Концентрация альфа-туморнекротического фактору у сироватці крові у вагітних з ускладненим перебігом вагітності, інфікованих парвовірусом В19 // Одеський медичний журнал. – 2007. – № 4 (102). – С. 66–65.
7. Харден Энтони. Диагностика и лечение инфекции, вызываемой парвовирусом В19 // Леч. врач. – 2000. – № 3. – С. 44–46.
8. Чайка В.К., Н.Я. Жилка, Н.В. Сурина и др. Врожденные инфекции в акушерстве и гинекологии / Практическое руководство. – Донецк: ООО «Алматео», 2006. – С. 209–224.
9. Яворковский Л.И. Парвовирус В19 (ПВ-19) и вызываемые им заболевания человека // Терапевтический архив. – 1995. – № 11. – С. 56–58.
10. Beigi R.H., Wiesenfeld H.C., Landers D.V., Simhan H.N. High rate of severe fetal outcomes associated with maternal parvovirus b19 infection in pregnancy // Infect Dis Obstet Gynecol. – 2008. – P. 524–601.
11. Broliden K., Tolfvenstam T., Norbeck O. Clinical aspects of parvovirus B19 infection // J. Intern Med. – 2006, № 260 (4). – P. 285–304.
12. Busby A., Dolk H., Armstrong B. Eye anomalies: seasonal variation and maternal viral infections // Epidemiology. – 2005. – № 16 (3). – С. 317–322.
13. Butchko A.B., Jordan I.A. Comparison of three commercially available serologia assays used to detect human parvovirus B19-specific immunoglobulin M (IgM) and IgG antibodies in sera of pregnant woman // Clin Microbiol. – 2004. – № 42 (7). – P. 3191–3195.
14. Chan L.W., Lau T.K., Chung T.K. Fetal anemia as a cause of fetal injury: diagnosis and management // Curr Opin Obstet Gynecol. – 2006. – № 18 (2). – P. 100–105.
15. Chisaka H., Morita E., Yaegashi N., Sugamura K. Parvovirus B19 and the pathogenesis of anaemia // Rev Med Virol. – 2003. – № 13 (6). – P. 347–359.
16. Corcoran A., Doyle S. Advances in the biology diagnosis and host-pathogen interactions of parvovirus B19 // J. Med. Microbiol. – 2004. – № 53 (6). – P. 459–475.
17. Crowcroft N.S., Roth C.E.,

- Cohen N.I., Miller E. Guidance for control or parvovirus B19 infection in healthcare settings and the community // *J. Public Health Med.* – 1999. – № 21 (4). – P. 439–446.
18. Delle Chiaie L., Buck G., Grab D., Terinde R. Prediction of fetal anemia with Doppler measurement of the middle cerebral artery peak systolic velocity in pregnancies complicated by maternal blood group alloimmunization or parvovirus B19 infection // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2001. – № 18 (3). – P. 232–236.
19. De Jong E.P., de Haan T.R., Kroes A.C. et al. Parvovirus B19 infection in pregnancy // *J Clin Virol.* – 2006. – № 36 (1). – P. 1–7.
20. Dickinson J.E., Keil A.D., Charles A.K. Discordant fetal infection for parvovirus B19 in a dichorionic twin pregnancy // *Twin Res Hum Genet.* – 2006. – № 9 (3). – P. 456–459.
21. Dorsch S., Liebisch G., Kaufmann B. et al. VP1 unique region of parvovirus B19 and its constituent phospholipase A2-like activity // *J. Virol.* – 2002. – № 76 (4). – P. 2014–2080.
22. Dorsch S., Kaufmann B., Schaible U., Prohaska E. et al. The VP1-unique region of parvovirus B19: amino acid variability and antigenic stability // *J. Gen. Virol.* – 2001. – № 82 (1). – P. 191–199.
23. Doyle S., Kerr S., O’Keeffe G. et al. Detection of parvovirus B19 IgM by antibody capture enzyme immunoassay: receiver operating characteristic analysis // *J Virol Methods.* – 2000. – № 90 (2). – P. 143–152.
24. Enders M., Weidner A., Zoellner J. et al. Fetal morbidity and mortality after acute human parvovirus B19 infection in pregnancy: prospective evaluation of 1018 cases // *Prenat Diagn.* – 2004. – № 24 (7). – P. 513–518.
25. Ergaz Z., Ornoy A. Parvovirus B19 in pregnancy // *Reprod Toxicol.* – 2006. – № 21 (4). – P. 421–435.
26. Garcia A.G., Pegado C.S., Cubel Rde C. et al. Feto-placental pathology in human parvovirus B19 infection // *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* – 1998. – № 40 (3). – P. 145–150.
27. Gooden A.M., Worthington D. Spontaneous resolution of mirror syndrome // *Obstet Gynecol.* – 2005. – V. 106. – P. 1183–1186.
28. Gulen H., Besarir F., Hakan N. et al. Premature labor and leukoerythroblastosis in a newborn with parvovirus B19 infection should systematically be incorporated // *Haematologica.* – 2005. – № 90. – P. 38p.
29. Hillingsø J.G., Jensen I.P., Tom Petersen L. Parvovirus B19 as a cause of acute liver symptoms in adults // *Ugeskr Laeger.* – 1998. – V. 160 (44). – P. 6355–6356.
30. Jensen I.P., Thorsen P., Jeune B. et al. An epidemic of parvovirus B19 in a population of 3,596 pregnant women: a study of sociodemographic and medical risk factors // *BJOG.* – 2000. – № 107 (5). – P. 637–647.
31. Jeanne A. Jordan, Dale Huff, J.A. DeLoia. Placental Cellular Immune Response in Women Infected with Human Parvovirus B19 during pregnancy // *Clin. and Diagn. Lab. Immunology.* – 2001. – P. 288–292.
32. Jones L.P., Erdman D.D., Anderson L.J. Prevalence of antibodies to human parvovirus B19 nonstructural protein in persons with various clinical outcomes following B19 infection // *J. Infect Dis.* – 1999. – V. 180 (2). – P. 500–504.
33. Jouannic J.M., Gavaed L., Crequat J. et al. Isolated fetal hyperechogenic bowel associated with intrauterine parvovirus B19 infection // *J. Fetal Diagn Ther.* – 2005. – V. 20 (6). – P. 498–500.
34. Kilic N., Yazici Z. A case of holoprosencephaly and cebocephaly associated to torch infection // *J Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* – 2005. – № 69 (9). – P. 1275–1278.
35. Lehman H.W., Von Landenberg P., Modrow S. Parvovirus B19 infection and autoimmune disease // *Autoimmun Rev.* – 2003. – V. 2 (4). – P. 218–223.
36. Lefrere J.J., Maniez-Montreuil M., Morel P. et al. Safety of blood products and B19 parvovirus // *J Transfus Clin Biol.* – 2006. – № 3. – P. 1367–1369.
37. Matsuda H., Sakaguchi K., Shibasaki T. et al. Intrauterine therapy for parvovirus B19 infected symptomatic fetus using B19 IgG-rich high titer gammaglobulin // *J. Perinat Med.* – 2005. – V. 33 (6). – P. 561–563.
38. Modrow S. Parvovirus B19: the causative agent of dilated cardiomyopathy or a harmless passenger of human myocardium? // *J. Emet Schering Res Found Workshop.* – 2006. – V. (55). – P. 63–82.
39. Negishi H., Yamada H., Mikuni M. et al. Correlation between cytokine levels of amniotic fluid and histological chorioamnionitis in preterm delivery // *J. Perinat Med.* – 2004. – V. 3. – P. 633–639.
40. Nyman M., Skjoldbrand-Sparre L., Broliden K. Non-hydropic intrauterine fetal death more than 5 months after primary parvovirus B19 infection // *J Perinat Med.* – 2005. – № 33 (2). – P. 176–178.
41. Oppenheimer A., Jouannic J.M., Carbone B. et al. Contribution of fetal middle cerebral artery peak systolic velocity in the management of non-immune hydrops // *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris).* – 2006. – № 35 (2). – P. 176–180.
42. Odibo A.O., Campbell W.A., Feldman D. et al. Resolution of human parvovirus B19-induced non-immune hydrops after intrauterine transfusion // *J. Ultrasound Med.* – 1998. – V. 17 (9). – P. 547–550.
43. O’Malley A., Barry-Kinsella C., Hughes C. et al. Parvovirus infects cardiac myocytes in hydrops fetalis // *Pediatr Dev Pathol.* – 2003. – V. 6 (5). – P. 414–420.
44. Ramirez M.M., Mastrobattista J.M. Diagnosis and management of human parvovirus B19 infection // *Clin Perinatal.* – 2005. – № 32 (3). – P. 697–704.
45. Schild R.L., Plath H., Thomas P. et al. Fetal parvovirus B19 infection B19 infection and meconium peritonitis // *Fetal Diagn Ther.* – 1998. – № 13 (1). – P. 15–18.
46. Seve P., Ferry T., Charhon A. et al. Systemic manifestations of Parvovirus B19 infections // *Rev Med Interne.* – 2004. – V. 25 (10). – P. 740–751.
47. Skyoldebrand-Sparre Li, Tolfvenstam T., Papadogiannakis N. et al. Parvovirus B19 infection: association with third trimester intrauterine fetal death // *BJOG.* – 2000. – № 107 (4). – P. 476–480.
48. Tolfvenstam T., Papadogiannakis N., Norbeck O. et al. Frequency of human parvovirus B19 infection in intrauterine fetal death. // *Lancet.* – 2001. – № 357 (9267). – P. 1494–1497.
49. Vaegashi N. Pathogenesis of non-immune hydrops fetalis caused by intrauterine B19 infection // *Tohoku J. Exp. Med.* – 2000. – V. 190 (2). – P. 65–82.
50. Valeur-yensen A.K., Pedersen C.B., Westergaard T. et al. Pedersen B.N., Melbye M. Risk factors for parvovirus B19 infection in pregnancy // *YAMA.* – 1999. – № 281 (12). – P. 1099–10105.
51. Van Elsacker-Niele A.M., Kroes A.C. Human parvovirus B19: relevance in internal medicine // *Neth J. Med.* – 2000. – V. 56 (4). – P. 163–165.
52. Van Gessel P.H., Gaytent M.A., Vossen A.C. et al. Incidence of parvovirus B19 infection among an unselected population of pregnant women in the Netherlands: A prospective study // *Eur y Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2006. – V. 128 (1–2). – P. 46–49.
53. Von Kaisenberg C.S.; Bender G., Schewe J. et al. A case of fetal parvovirus B19 myocarditis terminal cardiac heart failure and perinatal heart transplantation // *Fetal Diagn Ther.* – 2001. – № 16 (6). – P. 427–432.
54. Von Kaisenberg C.S., Yonat W. Fetal parvovirus B19 infection // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2001. – № 18 (3). – P. 280–288.
55. Weiland H.T., Verney-Keers C. Parvovirus B19 associated with fetal abnormality // *Lancet.* – 1987. – Vol. 1. – P. 682–683.
56. Wegner C.C., Jordan J.A. Human parvovirus B19 VP2 empty capsids bind to human villous trophoblast cells in vitro via the globoside receptor // *Infect Dis Obstet Gynecol.* – 2004. – № 12 (2). – P. 69–78.
57. Yaegashi N. Pathogenesis of non-immune hydrops fetalis caused by intrauterine B19 infection // *Tohoku J. Exp. Med.* – 2000. – Vol. 190. – P. 65.
58. Young N.S., Brown K.E. Mechanisms of disease: Parvovirus B19. N. // *Eng. J. Med.* – 2004. – № 350. – P. 586–598.

Мультипробиотики як засіб корекції слизового бар'єру при запальних захворюваннях кишечника в дітей раннього віку

О.Г. Шадрін, Р.В. Марушко, Т.Л. Марушко

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

Проведені порівняльні дослідження з визначенням рівня муцинових глікопротеїнів та їх компонентів у копрофільтратах дітей із хронічним постінфекційним колітом. Показано, що використання таких продуктів функціонального харчування, як мультипробиотики (Симбітер ацидофільний), у комплексній терапії хронічного коліту в дітей раннього віку сприяє поліпшенню стану преепітеліального слизового бар'єра та мікробіоценозу товстого кишечника, покращує результати лікування захворювання.

Ключові слова: мультипробиотики, терапія, хронічний коліт.

В останні роки все більше уваги приділяється вивченню гастроінтестинального слизового бар'єру, який відіграє значну роль у процесах обміну речовин, регуляції та формуванні імунної системи дитини. Сьогодні доведена спроможність епітеліальних клітин (Goblet cell) до синтезу муцинів, які складаються з великої групи глікопротеїнів. Знаходячись на внутрішній поверхні, вони формують в'язко-еластичну плівку, яка є протективним бар'єром і попереджує руйнування слизової оболонки кишечника. Крім протективної, преепітеліальний слизовий бар'єр виконує також регенеративні функції, відновлюючи слизову оболонку в разі ушкоджень [4, 5].

Резистентність преепітеліального муцинового бар'єра тісно пов'язана з наявністю трефолілових пептидів, які також синтезуються Goblet cells. Під час формування слизового прошарку трефолілові пептиди взаємодіють з муцинами та стабілізують слизову плівку. Вони мають дві важливі функції: епітеліальний захист та відновлення (епітеліальна реституція) слизової оболонки у кишечнику [6].

Окрім цього, значне місце у функціонуванні слизового бар'єра відіграє симбіоз муцинових глікопротеїнів та інтестинальної індигенної мікрофлори. Відомо, що біфідо- та лактобактерії мають значні адгезивні властивості до муцинового бар'єра. Знаходячись на поверхні слизової оболонки, ці мікроорганізми беруть участь не тільки у процесах детоксикації, імуномодуляції та ферментації харчових речовин, але й впливають на якісні та кількісні характеристики преепітеліального бар'єра. З іншого боку, від стану слизового бар'єра залежить функціональна активність та життєдіяльність індигенної мікрофлори, її можливість регуляції локального імунітету через систему імунних рецепторів, які містяться в мембранах епітеліальних клітин і виходять у слизову плівку. Достатній вміст як коменсальних бактерій, так і глікопротеїнів слизового бар'єра створює оптимальні умови для адекватної імунної відповіді на будь-який антиген (бактеріальний або харчовий).

Різні негативні фактори, серед яких найважливішими є нераціональне або дефіцитне за деякими нутрієнтами харчування, призводять до розвитку несприятливих умов функціонування епітеліальних клітин, які синтезують муцини і трефоліли, та їх мембран, на яких закріплюються трансмембранні глікопротеїни. Порушення синтезу глікопротеїнів і трефолілових пептидів сприяє зменшенню протектив-

ної функції преепітеліального слизового бар'єра, зниженню вмісту симбіонтних бактерій та дисрегуляції імунних реакцій, що на сучасному етапі розцінюється як один з найважливіших патогенетичних механізмів розвитку функціональних та запальних захворювань травного тракту.

За наявності запальних захворювань кишечника відбувається розпад глікопротеїнів, при цьому виділяються їх структурні компоненти, зокрема вільні, білково- та олігосв'язані форми. Концентрація продуктів розпаду слизового (мукозального) бар'єра залежить від ступеня запального процесу, його тривалості та поширення. Такі зміни преепітеліального бар'єра призводять до якісних та кількісних порушень мікрофлори кишечника, що значно погіршує перебіг та процеси репарації в разі запальних процесів у кишечнику.

В останні роки значну увагу приділяють використанню продуктів функціонального харчування в дітей раннього віку [2].

До одних із головних категорій продуктів функціонального харчування, згідно із сучасними науковими даними, належать продукти, які мають пробіотичні властивості. Створення мультикомпонентних пробіотичних препаратів, які за своїм складом та властивостями наближаються до індигенної фізіологічної мікрофлори природних мікробіоценозів біологічних систем людини, є значним кроком уперед у вирішенні проблеми ефективної бактеріальної терапії хворих, особливо дітей раннього віку.

До таких мультипробиотичних препаратів належить «Симбітер ацидофільний». Однією з важливих властивостей цього мультипробиотика є здатність його мікрофлори до високої антагоністичної активності відносно багатьох патогенних та потенційно-патогенних мікроорганізмів [3].

Включення багатокомпонентної симбіотичної асоціації до складу преепітеліального захисного бар'єра значно посилює його функціональну активність. Екзополісахариди, які продукуються сахаролітичними анаеробами препарату Симбітер ацидофільний, можуть виконувати роль матриксу, який значно покращує адгезивні властивості преепітеліального бар'єра, при цьому формується багатовидова пробіотична структура, яка за своїми властивостями схожа з мікрофлорою в природних екосистемах, зокрема в біотопах людини [1].

Метою роботи була оцінка стану преепітеліального слизового бар'єра в умовах хронічних запальних захворювань кишечника в дітей раннього віку та ефективність його корекції продуктами функціонального харчування з включенням мультипробиотиків.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 70 дітей віком від 1 до 3 років, які перебували на лікуванні з приводу хронічного постінфекційного коліту. Діти були розподілені на дві групи. 40 дітей (основна група) з початку дослідження та протягом 1 міс отримували на фоні базисної терапії Симбітер ацидофільний – мультипробиотик, що містить *Bifidobacterium*, *Lactobacillus* у концентрації клітин не менше 10^9 КОЕ/dose. Решта 30 дітей була групою порівняння.

Групи були рівноцінні, враховуючи преморбідний фон, тяжкість захворювання та характер вигодовування. Контрольна група – 15 умовно здорових дітей відповідного віку. Ретроспективні дослідження проводилися через 3 міс після виписки із стаціонару.

Мікробіологічну діагностику проводили за методами та вимогами наказу № 4 МОЗ України від 01.05.1996 р. За допомогою бактеріологічних методів аналізували кількісний та видовий склад мікрофлори кишечника. Для оцінки стіну мікробіоценозу кишечника визначали кількість бактерій у фекаліях шляхом засіву серійних розведень на диференційно-діагностичні середовища.

Оцінку стану слизового бар'єру товстого кишечника проводили шляхом визначення концентрації в копрофільтраті сіало-, сірко- та фукоглікопротеїнів і їх компонентів. Концентрацію інтестинального трефойолового фактора у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) за рекомендованими протоколами до тест-систем Biovendor (Czech Republic).

Лабораторні дослідження проводили на початку спостереження та через 1 міс.

Дані досліджень оброблені методами математичної статистики. Використовувалися параметричні (критерій Стьюдента, кореляційний аналіз) та непараметричні методи (критерій згоди χ^2). Критичне значення рівня значимості приймалося рівним 5%. Аналіз даних проводився за допомогою програм STATISTICA 6 та Excell XP.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Тривалість захворювання становила від 3 до 5 міс. У більшості дітей (76,2%) хронічний постінфекційний коліт розвивався поступово, без вираженої клінічної симптоматики на ранніх етапах захворювання.

За аналізом клінічного перебігу захворювання легкий перебіг виявлено у 15 (21,4%) дітей, 50 (71,4%) дітей мали перебіг середнього ступеня тяжкості, тяжкий перебіг захворювання був у 5 (7,1%) дітей. У дітей із середнім ступенем тяжкості та тяжким перебігом захворювання частіше розвивався інтоксикаційний синдром (субфебрилітет, порушення апетиту та зменшення фізіологічної прибавки маси тіла, блювання, блідість шкіри, гепатомегалія).

Больовий абдомінальний синдром спостерігався у 14 (20%) дітей і проявлявся збудженням або плачем дитини, які проходили після спорожнення кишечника.

Кишкові випорожнення в більшості дітей (70%) мали нестійкий характер, на перший план виступала наявність патологічних домішок у випорожненнях (слиз, прожилки крові, неперетравлена їжа, стеато- та амілорея). Затримка кишкових випорожнень відзначалась у 10 (28,5%) дітей, які мали тенденцію до закрепів. Діарейний синдром, який характеризувався періодичним збільшенням частоти дефекацій до 10 разів на добу, спостерігався у 8 (11,5%) дітей.

Діагноз був верифікований на підставі клініко-пакраклінічних, у тому числі морфологічних досліджень.

Дослідження мікробіоценозу кишечника в обстежених дітей виявило суттєву різницю порівняно з групою здорових

дітей у концентраціях біфідобактерій ($5,4 \pm 0,4$ КУО/л і $9,1 \pm 0,7$ КУО/л відповідно) і лактофлори ($5,0 \pm 0,2$ КУО/л і $8,4 \pm 0,8$ КУО/л відповідно). Встановлено вірогідне пригнічення індигенної мікрофлори у дітей з хронічним колітом ($p < 0,05$). Кількісне зниження біфідо- та ліктобактерій супроводжувалося збільшенням проліферативної активності потенційно-патогенних бактерій і проявлялося більш високими концентраціями у кишечнику вмісті стафілококів, протей, клебсієл, грибів роду *Candida*, ентеробактерій та цитробактера. Найбільші зміни балансу кишкової мікрофлори спостерігалися при тяжких формах перебігу хронічного постінфекційного коліту.

У таблиці представлений склад кишкової мікрофлори у дітей з хронічним постінфекційним колітом.

Стан преєпітеліального слизового бар'єра опосередковано визначали за концентрацією в ньому глікопротеїнів та їх фракцій.

За результатами біохімічного дослідження копрофільтратів встановлено, що концентрація вільних сіалових кислот становила $8,4 \pm 0,3$ мкмоль/мг білка, білковозв'язаних – $5,4 \pm 0,2$ мкмоль/мг білка та глікозв'язаних сіалових кислот $3,7 \pm 0,3$ мкмоль/мг білка, що значно перевищувало ці показники в групі здорових дітей (відповідно $5,3 \pm 0,2$; $3,7 \pm 0,3$; $1,9 \pm 0,1$ мкмоль/мг білка; $p < 0,05$).

Сіалова кислота є важливим структурним компонентом сіалоглікопротеїнів, які належать до кислих муцинів. Вони складають понад 50% вмісту преєпітеліального слизового бар'єру кишечника. Виражене збільшення вмісту як вільних сіалових кислот, так і їх білок- та глікозв'язаних компонентів у копрофільтратах свідчить про виражені деструктивні процеси, які відбуваються в слизовій оболонці кишечника. Це також може вказувати на порушення зв'язків муцинів з мембранами епітеліоцитів в умовах перебігу хронічного запального процесу.

В'язкість та стійкість до впливу як перетравлюючих кишкових ферментів, так і руйнівної дії патогенних бактерій надають слизу фукоглікопротеїди, які належать до нейтральних муцинів. Тому становить інтерес визначення вмісту компонентів цих глікопротеїнів у копрофільтраті, зокрема, концентрації фукози.

Результати свідчать, що концентрація фукози у хворих дітей майже в 3 рази перевищувала її концентрацію у здорових дітей: $2,95 \pm 0,07$ мкмоль/мг білка проти $0,83 \pm 0,07$ мкмоль/мг білка ($p < 0,001$).

У кишечнику фукоза є важливим вуглеводним компонентом як глікопротеїнів слизової оболонки кишечника, так і глікопротеїнів, які входять до складу імуноглобулінів та клітинних рецепторів. Виражене збільшення вмісту фукози у копрофільтраті може вказувати на інтенсивні деструктивні процеси в слизовій оболонці кишечника, а також на руйнування компонентів локальної імунної системи, зниження її функціональної активності.

В умовах розвитку запального процесу муцини зазнають ряд важливих змін, які пов'язані перш за все з глікозилюванням (приєднання олігосахаридів до молекули глікопротеїну) та сульфатуванням. Сульфатування глікопротеїнів найбільш інтенсивно відбувається у товстій кишці, яка є місцем скупчення найбільшої кількості бактерій. Цей процес

Склад кишкової мікрофлори в дітей з хронічним колітом залежно від ступеня тяжкості захворювання (КОЕ/dose)

Тяжкість захворювання	Staph	Proteus	Klebsiella	Enterobacter	Candida	Citrobacter
Легкий перебіг	(3,03±0,36)	(3,2±0,57)	(2,28±0,74)	5,5±0,62	(4,28±0,35)	(2,5±0,28)
Середнього ступеня тяжкості	(6,3±0,51)	(4,42±0,43)	(6,8±0,58)	(6,12±0,55)	(4,3±0,28)	(6,14±0,59)
Тяжкий перебіг	(6,6±0,21)*	(5,8±0,8)**	(6,6±0,88)*	6,0±0,36)*	(5,25±0,16)*	(6,5±0,5)*

Примітки: * – вірогідність $p < 0,05$ між тяжким та легким перебігом захворювання; ** – вірогідність $p < 0,05$ між тяжким, середньо-тяжким та легким перебігом.

грає важливу роль у забезпеченні резистентності муцинів до бактеріального руйнування.

Аналіз проведених досліджень свідчить, що рівень сульфоглікопротеїнів у дітей із хронічним колітом був нижчим, ніж у здорових: $0,855 \pm 0,19$ мкмоль/мг білка проти $1,639 \pm 0,23$ мкмоль/мг білка ($p < 0,001$). Концентрація білка сульфоглікопротеїнів у хворих дітей також була значно нижчою, ніж у здорових дітей: $541,3 \pm 28,4$ мкг/мл проти $838,3 \pm 39,3$ мкг/мл ($p < 0,01$).

Найбільш виражені зміни концентрації сульфоглікопротеїнів відбувалися в разі тяжкого перебігу запального процесу в кишечнику – $0,526 \pm 0,23$ мкмоль/мг білка, при середньої тяжкості – $0,679 \pm 0,19$ мкмоль/мг білка і легкому перебігу – $0,985 \pm 0,19$ мкмоль/мг білка ($p < 0,05$).

Зниження концентрації сульфоглікопротеїнів та білка сульфоглікопротеїнів є свідченням порушення синтезу в епітеліоцитах цих вуглеводно-білкових полімерів в умовах запального процесу. Це також свідчить про зниження метаболізму та енергетичного обміну в пошкоджених ентероцитах в умовах пролонгованої дії бактеріальних антигенів (вірулентних збудників).

Отже, можна думати, що в умовах хронічних запальних захворювань кишечника преепітеліальний слизовий бар'єр стоншується, що зумовлює подальше пошкодження епітеліоцитів, втрату їх захисних властивостей, розвиток атрофічних змін слизового бар'єра. Клінічно це відповідає пролонгованому запальному процесу в кишечнику, розвитку тяжких ускладнень та частих рецидивів захворювання.

Представляє інтерес вивчення сімейства треоїлових факторів (trefoil factor family, TFF), вивчення біологічної ролі яких є новим напрямком наукових досліджень останніх років. Вони представляють собою сімейство пептидів, які синтезуються тими ж епітеліоцитами (мукоцити) кишечника, які синтезують муцини (Goblet cells). Одними із найважливіших біологічних функцій треоїлових пептидів є забезпечення резистентності слизового преепітеліального бар'єра та його регенерація [7]. Виділяють три фактори (TFF1, TFF2, TFF3), при цьому в кишечнику знаходиться інтестинальний треоїловий фактор (TFF3). Поєднання TFF з муцинами призводить до стабілізації слизового захисту травного тракту, при цьому TFF включається в процес олігомеризації молекули муцинового глікопротеїну. Це підтверджується кореляційними зв'язками цього процесу та збільшенням в'язкості муцинів.

Поведені дослідження показали, що в дітей із хронічним постінфекційним колітом експресія інтестинального треоїлового фактора (TFF/TFF3) була знижена, концентрація цього фактора в сироватці крові у хворих дітей становила $0,76 \pm 0,05$ нг/мл проти $1,24 \pm 0,08$ нг/мл у здорових дітей ($p < 0,05$).

За результатами статистичного аналізу виявлено пряму кореляційну залежність між концентрацією сульфоглікопротеїнів та інтестинального треоїлового фактора ($r = +0,524$, $p = 0,016$), що свідчить про пригнічення процесу сульфатування глікопротеїнів в епітеліоцитах кишечника, а пролонгований перебіг хронічного процесу – про виснаження продукції сімейства треоїлових факторів в організмі хворої дитини.

На фоні лікування в дітей обстежених груп відзначено покращання характеру випорожнень вже через 2 тиж терапії: у 45% дітей основної групи, які отримували Симбітер ацидофільний, і у 23,3% дітей групи порівняння. Більш виражені зміни в клінічній картині захворювання реєструвались через 4 тиж: в основній групі нормалізація характеру випорожнень відзначена у 95% дітей, а в дітей групи порівняння – в 60% (RR 1,46; CI 95 1,01–1,95), аналіз критерію χ^2

підтверджує відмінності цих показників ($p < 0,05$). Після проведеної терапії у всіх дітей основної групи відзначено нормалізацію основних клінічних симптомів, у той час як у 15% дітей групи порівняння були дискінетичні порушення, метеоризм та больовий синдром.

У динаміці лікування в усіх дітей основної групи виявлено позитивні зміни показників сіало- та фукоглікопротеїнів, а в 35% дітей групи порівняння зберігалась висока концентрація цих глікопротеїнів у копрофальтатах.

Використання продуктів функціонального харчування у 75% дітей основної групи значно покращило показники сульфоглікопротеїнів слизового бар'єра кишечника, у той час як у групі порівняння тільки в половині дітей відзначалась позитивна динаміка процесу сульфатування глікопротеїнів.

Показники інтестинального треоїлового фактора в динаміці спостереження вірогідно підвищувались у дітей основної групи, у той час як у групі порівняння вони мали лише тенденцію до нормалізації.

Порівнюючи склад мікрофлори кишечника, слід зазначити, що в дітей основної групи виявлена більш суттєва оптимізація мікрофлори. Так, підвищення до нормального рівня штамів біфідобактерій відмічено в 45% дітей основної групи проти 10% дітей групи порівняння (RR 4,5; CI 95 1,8–10,8), аналіз критерію χ^2 підтверджує статистично вірогідну відмінність цих показників ($p = 0,014$). Зростання штамів лактобактерій у цій групі дітей в 1,6 разу було більше, ніж у дітей групи порівняння. Достовірно зменшення потенційно-патогенної флори виявлено в більшого відсотка дітей основної групи (85%).

Отже, свідчить про те, що удосконалена терапія, при якій використовуються продукти функціонального харчування з включенням мультипробіотика Симбітер ацидофільний, сприяє поліпшенню як стану преепітеліального слизового бар'єра, так і показників мікробіоценозу кишечника в дітей із хронічним постінфекційним колітом.

Отже, дослідження глікопротеїнів муцинового бар'єра можуть бути використані як маркери запального процесу в кишечнику. Їх визначення дозволить оцінювати ступінь порушень, які відбуваються в кишечнику, а використання показників цих порушень у клінічній педіатричній практиці дозволить поліпшити діагностику запальних процесів та може стати критерієм ефективності профілактичних та лікувальних заходів. Тому подальші дослідження необхідні для розробки відповідних практичних рекомендацій.

ВИСНОВКИ

Результати виконаного комплексу клінічних, мікробіологічних, біохімічних та імунологічних досліджень дозволяють зробити висновок, що в дітей раннього віку з хронічним постінфекційним колітом відбуваються виражені зміни і порушення стану преепітеліального слизового бар'єра, що пов'язано з інтенсивними деструктивними процесами в умовах запального захворювання та порушеннями мікробіоценозу кишечника.

Використання в комплексній терапії продуктів функціонального харчування (мультипробіотика Симбітер ацидофільний) має чіткий позитивний вплив на функціональний стан слизового бар'єра та мікробіологічні процеси в кишечнику, що проявляється нормалізацією синтезу та відновленням муцинових глікопротеїнів, зниженням бактеріального навантаження та нормалізацією мікробіоценозу кишечника, сприяє прискоренню темпів зворотного розвитку клінічних проявів хронічного коліту, підвищенню показників виудужання та дозволяє зменшити рецидиви захворювання.

ЗДОРОВЕ ДИТИНСТВО - ЗДОРОВЕ ДОВГОЛІТТЯ
З МУЛЬТИПРОБІОТИКАМИ

СИМБІТЕР[®] і АПІБАКТ[®]



Висновки державної санітарно-епідеміологічної експертизи МОЗ України
№ 05.03.02-06/24364 від 17.05.2007р., № 05.03.02-04/1901 від 19.01.2010 р.
№ 05.03.02-04/2414 від 23.01.2007 р.

ОЗДОРОВЛЕННЯ МІКРОФЛОРИ МАТЕРІ ТА ДИТИНИ



О.Д. Пролісок
Науково-виробнича компанія

тел.: (044) 451-75-14, 331-98-68; www.symbiter.ua; www.shop.symbiter.ua

Мультипробиотики как способ коррекции слизистого барьера при воспалительных заболеваниях кишечника у детей раннего возраста

О.Г. Шадрин, Р.В. Марушко, Т.Л. Марушко

Проведены сравнительные исследования определения уровня муциновых гликопротеинов и их компонентов в копрофильтратах детей с хроническим постинфекционным колитом. Показано, что использование таких продуктов функционального питания, как мультипробиотики (Симбитер ацидофильный), в комплексной терапии хронического колита у детей раннего возраста способствует улучшению состояния преэпителиального слизистого барьера и микробиоценоза толстого кишечника, улучшает результаты лечения заболевания.

Ключевые слова: мультипробиотики, терапия, хронический колит.

Multiprobiotics as a method of correction of mucin barrier in the course of inflammatory intestinal diseases in infants

O.G. Shadrin, R.V. Marushko, T.L. Marushko

Done comparative studies in order to research the level of mucin glycoproteins and their derivatives in fesses samples of children with chronic post-infectious colitis. Proved that the use of functional foods such as multiprobiotics in the complex therapy of chronic colitis in

children of early life, leads to the improvement of status of preepithelial mucus barrier and micribiota in large bowel and therapeutic results of the disease.

Key words: multiprobiotics therapy, chronic colitis.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лукьянова Е.М., Антипкин Ю.Г., Янковский Д.С. и др. Микробная экологическая система человека и использование отечественных мультипробиотиков для профилактики и устранения ее нарушений у детей // Совр. педиатрия. – 2009. – № 4 (26). – С. 117–128.
2. Шендеров Б.А. Медицинская микробиология и функциональное питание. Т. 1. – М.: Из-во Грант, 1998. – 288 с.
3. Янковский Д.С., Бережной В.В., Дымент Г.С. Перспективы использования пропионовокислых бактерий в составе пробиотиков // Совр. педиатрия. – 2004. – № 1 (2). – С. 111–118.
4. Deplancke В., Gaskins H.R. Microbial modulation of innate defense: goblet cells and the intestinal mucus layer // Am. J. Clin. Nutr. – 2001. – Vol. 73 (suppl). – P. 1131–1141.
5. Kim Y.S., Ho S.B. Intestinal goblet cells and mucins in health and disease: recent insights and progress // Curr. Gastroenterol. Rep. – 2010. – Vol. 12, № 5. – P. 319–330.
6. Vestergaard E.M., Brynskov J., Ejskjaer K. et al. Immunoassays of human trefoil factors 1 and 2: measured on serum from patients with inflammatory bowel disease // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 2004. – Vol. 64, № 2. – P. 146–156.
7. Wong W., Poulosom R., Wright N. Trefoil peptides // Gut. – 2006. – Vol. 44. – P. 890–895.

Особливості вагінального мікробіоценозу у вагітних та його корекція в разі дисбіотичних зсувів

І.А. Жабченко, Т.С. Черненко, Ю.В. Невишна, М.В. Похитун

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

У час поширення використання в клінічній практиці імунологічної, гормональної та антибактеріальної терапії, зловживання методами очищення організму від шлаків, відсутності збалансованого харчування, існування населення в умовах психоемоційного навантаження, а також техногенного забруднення довкілля, яке супроводжується підвищенням токсичності атмосферного повітря, води, продуктів харчування, частіше спостерігаються порушення еубіозу. Дестабілізація еубіозу називається дисбіозом [4].

Дисбіоз – це порушення мікробіоценозу людського організму, яке супроводжується зміною конкурентного співвідношення мікроорганізмів, а саме – зміною чисельності та складу мікробних видів та зміною їх метаболічної активності. Некориговані якісні та кількісні зміни мікроорганізмів призводять до розвитку запальних процесів у різних системах макроорганізму [3, 4].

Статеві шляхи жінки мають «екологічні ніші» кількох типів: плоский вагінальний епітелій, циліндричний епітелій шийки матки та унікальне середовище цервікальних залоз. Ці ділянки заселено різноманітними мікробними екосистемами, кожна з яких характеризується певним, дещо відмінним від інших мікробіоценозом. Хоча умови існування в піхві та ендocerвіксі суттєво різняться, кількісний та якісний склад мікрофлори в цих відділах статевих шляхів майже однаковий, у піхві лише дещо більша різноманітність видів. Піхва являє собою септичну порожнину, що поєднує зовнішнє середовище з маткою та черевною порожниною. У нормі піхва утримує чисельні популяції мікроорганізмів, що утворюють стабільну врівноважену вагінальну екосистему. Нормальна мікрофлора має важливе значення в протипатогенній захисті репродуктивного тракту. Її захисний ефект зумовлений антагоністичною дією на патогенну флору, стимуляцією лімфоїдного апарату статевих шляхів, створенням оптимального середовища існування, продукцією вітамінів та інших біологічно активних речовин, що впливають на загальну та місцеву неспецифічну реактивність організму [3, 5].

Основна популяція сапрофітів складається з лактобацил (аеробних та анаеробних штамів) та різноманітних штамів бактерій (грампозитивні стафіло- та стрептококи; грамнегативні кишкова паличка, протей та невелика кількість грибів роду *Candida*). Загальна кількість бактерій в 1 мл вагінального вмісту здорових жінок сягає 10^8 – 10^{10} мікробних клітин (мк) в 1 мл секрету (мк/мл), при цьому аеробних – 10^5 – 10^8 , анаеробних – 10^8 – 10^9 мк/мл. Домінують у мікробному пейзажі піхви та шийки матки лактобацили (палички Додерляйна). Вони висівають в 71–100% випадків і їх кількість сягає 10^6 – 10^9 мк/мл. Лактобацилі забезпечують захисний механізм за рахунок конкуренції з патогенними мікроорганізмами і підтримки кислого середовища в піхві, що створює несприятливі умови для розвитку патогенної мікрофлори. Існує думка, що захисні властивості лактоба-

цил відбуваються шляхом продуктування ними так званих ендобіотиків – речовин, дія яких подібна до антибіотиків. Особливе значення у підтримці нормального біоценозу в піхві мають лактобацилі, які виробляють перекис водню. Зниження кількості або зникнення в піхві лактобацил сприяє розвитку інфекційних захворювань. Із значною частотою виявляються стафілококи: золотисті – в 4–33% спостережень, епідермальні – у 10–74% жінок у кількості до 10^7 мк/мл; біфідобактерії – у 10% у кількості до 10^7 мк/мл; молочнокислі стрептококи у 14–68%; бактероїди – у 6%; пептострептококи – у 14%. Виділяються з шийки матки та піхви також ентеробактерії (27–32%), негемолітичні та гемолітичні стрептококи, фузобактерії, коліформні мікроорганізми та ін. У невеликій кількості жінок виявляються мікроорганізми, що належать до роду *Clostridium*, гарднерели, мікоплазми. Крім того, здорові жінки можуть бути носіями багатьох вірусів (простого герпесу, аденовірусу, цитомегаловірусу, папіломавірусу тощо) та хламідій [3].

Середовище піхви під час вагітності у здорової жінки із звичайною сапрофітною флорою з переважанням паличок Додерляйна характеризується кислим рН (3,9–4,4) за умов інтенсивного глікогенезу, адже саме за рахунок цього може розвиватися ацидофільна лактобацила (глікоген перетворюється на молочну кислоту, що і визначає кислотність вагінального середовища). Такий рН забезпечує природний бактерицидний ефект і є одним з бар'єрів на висхідному шляху поширення зовнішньої інфекції. Але занадто висока кислотність може сприяти активізації мікотичної флори та розвитку кандидозного вагініту. Зсув рН у бік лужної реакції (рН>4,4) призводить до зростання патогенної та умовно-патогенної мікрофлори [2, 4].

До недавнього часу вважалося, що вагітність мало впливає на склад мікрофлори піхви та призводить до її порушень. Проте в останні роки багато дослідників додержуються протилежної думки. Під час вагітності із збільшенням її терміну спостерігається тенденція до зниження чисельності деяких видів анаеробних мікроорганізмів, суттєво зростає кількість лактобацил, молочнокислого стрептокока, біфідобактерій, грибів роду *Candida* [2].

Основною частиною нормальної мікрофлори піхви вагітних є лакто- та біфідобактерії, причому наявність останніх розцінюється як реакція на відсутність або пригнічення лактобацил. З урахуванням цього розроблено критерії нормального біоценозу піхви та шийки матки у вагітних. Найбільш об'єктивними є показники, які враховують весь видовий спектр вагінальної та цервікальної флори – як нормальної, так і патогенної. Вірогідним критерієм ступеня тяжкості вагінального дисбіозу, на думку Л.І. Кафарської (1987) та В.І. Чуйко та співавторів (1994), є зниження кількості лактобацил до рівня, меншого за 10^4 мк/мл.

Вагітність різко обмежує кількість дозволених до використання препаратів, особливо на ранніх її термінах. Але добре відомо, що моноінфекція спостерігається в су-

часних умовах дуже рідко (8–27,5% за даними різних авторів), то ж постає потреба у появі комплексних антимікробних препаратів, які б відповідали вимогам сьогодення: нешкідливість під час вагітності; бактерицидна дія на якомога більший спектр збудників з одночасним зменшенням кількості ліків, що призначаються вагітній; мінімальне всмоктування з поверхні піхви, що зменшує алергізацію організму вагітної та забезпечує нешкідливість для плода; висока ефективність для плода, зручність застосування; доступність для користувачів [4].

Важливим є відновлення нормального балансу лактобактерій у піхві вагітних після елімінації патогенів, оскільки на їх місце зазвичай приходять мікроорганізми, що саме й викликають, а надалі підтримують дисбіоз статевих шляхів (гарднерели). З метою подальшого відновлення біоценозу піхви після санації статевих шляхів вагітним слід проводити заселення нормальною мікрофлорою шляхом призначення специфічних біологічних препаратів. До таких препаратів належать пробіотики – речовини, що містять живі висушені клітини молочнокислих бактерій [1, 4].

Найбільш ефективними є культури з високою антагоністичною активністю до широкого спектра патогенних мікроорганізмів. До таких препаратів належить еубіотик Лактоваг™. У його складі молочнокислі бактерії природно близькі організму людини. Вони активізують ферментативні процеси всередині порожнини піхви, добре адгезуються до вагінального епітелію, утворюючи захисні моношари і тим самим створюють бар'єр на шляху проникнення сторонніх мікроорганізмів, що провокують розвиток дисбіозу. Живі лактобактерії, поміщені у вагінальний супозиторій, підібрані таким чином, що вже з першого введення починають активно витіснити всю патогенну мікрофлору з піхви.

Основною лікувальною властивістю препарату Супозиторії Печаєвські Лактоваг™ є корекція вагінальної мікрофлори в разі порушення нормального біоценозу, яка досягається за рахунок високої антагоністичної активності спеціально підібраних молочнокислих бактерій відносно патогенних і умовно-патогенних мікробів, включаючи шигели, ентеропатогенну кишкову паличку, стафілококи, протей.

Супозиторії Печаєвські Лактоваг™ (надалі – Лактоваг™) є ліофільною висушеною мікробною масою живих лактобактерій, сформованою в супозиторій (1 доза). До складу препарату входять: молочнокислі бактерії 0,3 г (не менше 10 млн колонієутворюючих одиниць в одному грамі), допоміжні речовини (лактоза, аскорбінова кислота, фолієва кислота, твердий жир).

З метою наступного відновлення нормального біоценозу піхви після патогенетично обґрунтованої санації статевих шляхів вагітним призначався еубіотик Лактоваг™ по 1 супозиторію в піхву впродовж 10 днів. Побічних ефектів під час застосування даного препарату не відзначено.

Метою даного дослідження стало визначення ефективності застосування еубіотику Лактоваг™ на другому етапі санації статевих шляхів у вагітних після застосування патогенетично обґрунтованого лікування вагініту, спрямованого на елімінацію мікробних патогенів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для визначення біоценозу піхви брали мазок піхвових виділень. Посіви здійснювали методом секреторного посіву на щільні середовища, що дозволило визначити ступінь мікробного обсіменіння та виявити максимально можливий спектр аеробної та фалькультативно-анаероб-

ної мікрофлори. Кількісні показники росту мікробних клітин перераховувались у десяткові логарифми. Результати одержаних даних статистично оброблялись.

Було обстежено 46 вагітних з бактеріальним та бактеріально-грибковим вагінітом у динаміці лікування. До групи порівняння (II група) увійшли вагітні, яким не застосовували другий етап відновлення біоценозу піхви – 25 жінок.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

До складу виділеної з піхви мікрофлори за найбільшою частотою входило 16 видів мікроорганізмів. Спектр мікрофлори в цих групах пацієнток переважно був представлений грампозитивною коковою мікрофлорою (стафілокок епідермальний, стафілокок епідермальний з гемолізом, ентерокок). Частота висівання цих мікроорганізмів – у межах 20–34%.

Аналіз отриманих результатів дослідження мікроорганізмів піхви свідчить, що в цілому видовий склад у вагітних до лікування мало відрізнявся між собою. Переважно це були коки: стафілокок епідермальний, стафілокок епідермальний з гемолізом, стафілокок золотистий, гриби роду *Candida* і лактобацили. Проте звертає на себе увагу той факт, що у II половині вагітності відзначалося деяке оздоровлення піхви, що виражалося зменшенням у біотопах кокової на грибкової флори, збільшенням лактобацил.

Кількісні показники обсіменіння статевих шляхів грампозитивною коковою умовно-патогенною флорою перевищували діагностичний рівень, але статистично різниці порівняно з нормативними показниками не виявлено. Концентрація виділеної з піхви кокової флори становила lg 3,9–4,3 КУО/мл. Найвищими були показники висівання стафілокока епідермального з гемолізом та стафілокока золотистого. Слід зазначити, що в жодній жінки не було зареєстровано наявності клесієли.

Після проведення курсу санації повторні клінічні та бактеріологічні дослідження визначили позитивний ефект лікування в обох групах вагітних: зникнення клінічних проявів вагініту (свербіж, неприємний запах, зменшення кількості та зміна якості вагінальних виділень тощо) та поліпшення бактеріологічної картини. Так, у 88% випадків не виявлено патогенної мікрофлори, яка висівалась перед початком лікування, решті 12% вагітним лікування було продовжено з урахуванням залишкової мікрофлори піхви та її чутливості до препаратів. Проте слід відзначити, що майже у всіх жінок після курсу лікування на тлі загального поліпшення мікробного пейзажу піхви спостерігався певний дефіцит лактофлори. Така ситуація вимагала призначення препаратів еубіотичної дії з метою відновлення балансу лактобактерій та запобігання подальшого поглиблення дисбіотичних зсувів.

В основній групі та групі порівняння кількість лактобактерій після першого етапу санації піхви становила lg 4,9–5,7 КУО/мл. Після 10-денного курсу лікування препаратом Лактоваг™ в основній групі ці показники вже становили lg 6,6–7,2 КУО/мл, що свідчить про достовірне поліпшення складу вагінальної мікрофлори. У групі порівняння, де жінкам з різних причин не було проведено корекцію дисбіозу еубіотиками, контрольні бактеріологічні дослідження виявили погіршення стану у 35% пацієнток (повторна активація умовно-патогенної та патогенної коко-бацилярної та грибкової флори), а в решті – суттєвий дефіцит лактофлори (lg 5–5,4 КУО/мл), що можна розцінювати як передумови подальшого поглиблення дисбіотичних процесів.

ВИСНОВКИ

Підсумовуючи наведені результати досліджень, необхідно констатувати, що в умовах пригнічення загального та місцевого імунітету, який є навіть при фізіологічному перебігу вагітності, зростає кількість жінок з дисбіотичними змінами організму і в першу чергу – у статевій сфері. На перший план виступає інфікування мікробно-грибковими асоціаціями, що може стати причиною розвитку ускладнень для матері та плода і вимагає призначення патогенетично обґрунтованої санації з подальшим відновленням біоценозу за допомогою еу-та пробіотиків спрямованої дії щодо епітелію статевих шляхів. Наш досвід використання з цією метою препарату Лактоваг[™] у формі вагінальних супозиторіїв дозволив виявити його позитивний вплив на нормалізацію кількісних показників лактобактерій та можливість використання в акушерській практиці наряду з відомими препаратами аналогічної дії [1, 4].

ЛІТЕРАТУРА

1. Відновлення біоценозу статевих шляхів у вагітних з фіброзно-кістозною хворобою молочних залоз (ФКХМЗ) / Жабченко І.А., Черненко Т.С., Шевель Т.Г. / Інформаційний лист № 46. – К., 2010. – Вип. 2 з проблеми «Акушерство і гінекологія». – 3 с.
2. Кожибенко Е.Н., Лопухин В.О. Особенности микробиоценоза кишечника и влагалища при урогенитальных инфекциях во время беременности // Журнал российского общества акушеров-гинекологов. – 2005. – № 2. – С. 13.
3. Сидорова И.С., Боровкова Е.И. Микрофлора половых путей у женщин репродуктивного возраста. – М.: Практическая медицина, 2007. – С. 80.
4. Тютюник В.Л. Дисбиотические состояния при беременности и методы их коррекции // РМЖ. – 2003. – № 16. – С. 34–37.
5. Чайка В.К., Йотенко Б.А., Делина Г.Н. Алгоритм обследования и реабилитации пациенток с невынашиванием беременности и ассоциированной вирусно-бактериальной инфекцией на этапе планирования беременности // Здоровье женщины. – 2006. – № 3 (27). – С. 109–113.

Обоснование использования различных форм Фарматекса: от юности до зрелости

О.В. Ромащенко

ГУ «Институт урологии НАМН Украины», г. Киев

Система результативных действий, направленных на сохранение репродуктивного здоровья семьи, отождествляется с инструментом развития общества, имеющего позитивные перспективы [1, 2]. В данном случае важно понимание необходимости проведения профилактических мероприятий в соответствии с возрастными особенностями как в подростковом, так и в фертильном возрасте с обеспечением позитивных результатов в достижении гармоничного единения в проявлении менструальной, секреторной, репродуктивной и сексуальной функций.

Следует выделять определенные периоды жизни женщины как в становлении репродуктивной функции, так и в реализации репродуктивного потенциала в соответствии с анатомо-физиологическими характеристиками определенного возраста: подросткового – от 12 до 18 лет (ВОЗ, 1990), раннего репродуктивного – от 16 до 35 лет, позднего репродуктивного – от 35 до 49 лет и перименопаузального – от 45 до достижения менопаузы [3, 4].

Подростковый период у девочек сопровождается развитием вторичных половых признаков, проявлением более активного функционирования яичников, надпочечников и качественной перестройкой во всех органах и системах организма. При этом первые 1,5 года с момента менархе овуляторные циклы наблюдаются в 80% случаев, а половая зрелость достигается к 16–18 годам [5].

В то же время, в соответствии с данными мировой статистики, в последние десятилетия отмечается либерализация половых отношений среди подростков одновременно с недостаточной подготовленностью организма к подобного рода эмоциональным и физиологическим изменениям, а также с низким уровнем половой культуры.

I. Mahmoud и соавторы констатируют, что 68% молодежи имеют сексуальный опыт до брака. Количество подростков, отмечающих дебют половых отношений с 16 лет в Германии составляет 35% среди юношей и 30% – среди девушек, в Израиле – 42% и 11% соответственно, в Японии – 15% и 7%, в Корее – 17% и 4%. В странах СНГ большая часть девушек указывают на раннее начало половой жизни (до 18 лет) – средний возраст дебюта половых отношений соответствует 16,5 года [6, 7]. Причем большинство юных женщин имеют несколько половых партнеров и, с определенной легкостью в отношениях, ссылаются на возможность промискуитета [8].

Уже традиционно молодежь отдает предпочтение гражданскому браку и откладывает желанную беременность на более отдаленный от начала половых отношений возраст [9]. Представленные результаты коррелируют с низкой частотой использования современных методов контрацепции, высоким уровнем незапланированных беременностей и, соответственно, тенденцией к увеличению аборт, поздних браков, частоты воспалительных заболеваний половых органов, обусловленных инфекциями, передающимися половым путем (ИППП), с высоким риском развития нарушенной репродуктивной функции (трубного и перитонеального бесплодия, невынашивания беременности, внематочной беременности) при этом [10].

В настоящее время сохранение репродуктивного здоровья девушек-подростков, будущих матерей сфокусировано на профилактике нежеланной беременности, объединяющей систему действий и подходов, позволяющих повысить, с одной стороны, половую культуру юношей и девушек, а с другой – обосновать

необходимость использования адекватных методов контрацепции как с целью предупреждения непланируемой беременности, так и ИППП [11].

Традиционно молодежь не владеет необходимыми знаниями о предупреждении нежелательной беременности и отдает предпочтение использованию недостаточно эффективных методов. Более того, при первом половом акте к предупреждению нежелательной беременности прибегают только 22,6% молодых пар, причем большинство из них выбирают прерванный половой акт [12]. Такая ситуация, пожалуй, предопределена тем, что источником информации о рисках, связанных с ранним началом половых отношений, и методах предупреждения непланируемой беременности в большинстве случаев (50,6% в России, 18,2% в Украине) являются знакомые, друзья, случайные люди, некомпетентные в предоставлении столь важных знаний. Проведение медицинского консультирования по этим вопросам отмечено всего лишь среди 3,8% подростков Москвы и 13% – Киева. К тому же, недостаточное участие родителей (9,7% в Москве и 9,8% – в Киеве), а также учителей (1,2% в Москве и 2% – в Киеве) свидетельствует о необходимости создания действующей системы по предоставлению молодежи важной информации о подходах к предупреждению нежелательной беременности и возникновению воспалительных заболеваний гениталий, обусловленных ИППП [13, 14].

В экономически развитых странах мира сформированы традиции в отношении сохранения репродуктивного и сексуального здоровья молодежи, объединяющие систему знаний по половому воспитанию подрастающего поколения, с предоставлением информации в соответствии с возрастом, культурой и ментальностью общества, о современных методах контрацепции. Именно такая тактика способствовала снижению частоты беременностей, аборт (в 2 раза) и родов (почти в 3 раза) за период 1975–1995 гг. среди несовершеннолетних во многих европейских странах [15].

Доступность контрацептивов в этом возрасте связана с возможностью их использования для обеспечения минимальных рисков в отношении гинекологического и соматического состояния растущего организма и возможного предупреждения ИППП [16].

В соответствии с требованиями ВОЗ, современные контрацептивы должны быть безопасными, эффективными, удобными в применении, не оказывающими негативного влияния на менструальную функцию и обеспечивающими быстрое восстановление репродуктивной способности после их отмены [17].

Каждый из методов профилактики непланируемой беременности, предполагаемых для использования в юном возрасте, не соответствует в полной степени требованиям к контрацепции. Потому при их назначении юным женщинам следует учитывать их преимущества и недостатки, а также степень риска и возможного неблагоприятного влияния на молодой организм в сравнении с рисками последствий незапланированной беременности [18].

Большинство авторов выделяют в этом возрасте среди безопасных методов предупреждения нежелательной беременности барьерную контрацепцию (механическую и химическую), причем использованию презерватива отводится особая роль [19, 20]. По-прежнему его применение в сочетании с вагинальными спермицидами по принципу «двойной защиты» может

Формы выпуска Фарматекса и механизм действия препарата

Форма выпуска Фарматекс	Наступление действия	Продолжительность действия	Увлажнение (лубрификация)
Фарматекс суппозитории	Через 5 мин после введения	4 ч; на 1 половой акт	Нормальное
Фарматекс таблетки	Через 10 мин после введения	3 ч; на 1 половой акт	Устранение излишнего увлажнения
Фарматекс крем	Сразу после введения	10 ч; на 1 половой акт	Обильное
Фарматекс капсула	Через 10 мин после введения	4 ч; на 1 половой акт	Умеренное
Фарматекс тампон	Сразу после введения	24 ч; несколько половых актов	Нормальное

быть результативно как для достижения контрацептивного эффекта, так и для предупреждения ИППП.

Местные методы контрацепции, среди которых Фарматекс занимает лидирующую позицию из-за простоты и удобства в использовании, достаточно эффективны в дебюте половых отношений.

Защитное действие Фарматекса основано на спермицидном влиянии его активного вещества – бензалкония хлорида. Фарматекс, оседая на стенках влагалища, инактивирует сперматозоиды при их попадании на слизистую оболочку генитального тракта. В дальнейшем активный компонент выводится с физиологическими выделениями или при подмывании водой. Важно, что Фарматекс – это также дополнительная профилактика в отношении ИППП. Хлористый бензалконий оказывает губительное воздействие на некоторые бактерии и вирусы: нейтрализует активность возбудителей гонореи, хламидиоза, трихомониаза. Также он подавляет активность герпесвирусов 2-го типа и золотистого стафилококка. В то же время активное вещество Фарматекса не нарушает естественную микрофлору влагалища и никак не воздействует на гормональные взаимосвязи, что важно для состояния юных женщин.

Фарматекс выпускается в разных формах с учетом индивидуальных потребностей женщины, степени проявления лубрикации и продолжительности контрацептивного воздействия препарата (таблица).

Местное контрацептивное средство Фарматекс занимает особую позицию, так как его можно применять как нерегулярно, так и ежедневно, без опасения пропустить или изменить прием, т.е. ситуативно, по надобности, именно в тот момент, когда возникает реальная опасность непланируемой беременности. Такая свобода в использовании данного средства позволяет не нарушать интимность половых отношений, особенно в их дебюте.

В юном возрасте с целью обеспечения продолжительного контрацептивного эффекта с возможностью сохранения активной лубрикации при выборе форм Фарматекса следует отдавать предпочтение суппозиториям, крему и тампонам. Важно акцентировать внимание на том, что при назначении любой лекарственной формы Фарматекса не стоит использовать средства для интимной гигиены, которые могут нарушать его контрацептивный эффект, а туалет наружных половых органов следует проводить обычной чистой водой.

Адекватность используемых методов предупреждения нежелательной беременности у молодых женщин, как вступивших в законный брак, так и находящихся в гражданских отношениях или имеющих сексуальный опыт с меняющимися партнерами, требует обоснования.

Несомненно, сексуальная активность молодежи, сопровождающаяся ранним дебютом половых отношений и высокой частотой promiscuity в сочетании с недостаточным уровнем половой культуры, характеризуется увеличением факторов риска, обуславливающих различные нарушения репродуктивного потенциала. Поэтому формирование системы знаний о средствах защиты от ИППП и незапланированной беременности – это одна из реальных возможностей в достижении положительных результатов предупреждения нарушений репродуктивной функции [21].

Репродуктивный период характеризуется активностью всех специфических функций организма женщины, направленных на рождение ребенка. Апогея развития достигают менструальная, секреторная, репродуктивная и сексуальная функции женского организма.

Сохранение гинекологического здоровья женщин репродуктивной зрелости не менее актуально, так как это наиболее активный и сложный период жизни, сопряженный с особенностями менструальной функции, достижением максимального раскрытия чувственного компонента в сексуальных отношениях, с беременностями, возможными гинекологическими заболеваниями, стрессовыми ситуациями, социальными предпосылками, сложностями в достижении семейного благополучия и др. [22].

Нарушение репродуктивной функции во многом предопределено репродуктивным и сексуальным поведением женщин, которые в значительной степени зависят от методов регуляции фертильности, установок в отношении ребенка и степени достижения сексуальной адаптации пары [23].

В настоящее время накапливается и переоценивается опыт исследований при изучении частоты и эффективности использования различных методов контрацепции, а также факторов в предпочтении их выбора. Комбинированной гормональной контрацепции (ГК) как высокоэффективному методу планирования семьи отдают предпочтение более 100 млн женщин в мире, в то же время в Украине отмечается определенная степень отставания в активности применения данных препаратов. При этом украинские женщины достаточно часто прибегают к использованию природных методов планирования семьи (19,8%), а их партнеры – прерванного полового акта (29,9%). Интересно, что в Италии использование этого метода отмечено у 14% пар, в Великобритании – у 1%.

Учитывая его низкую эффективность и в то же время «популярность» среди женщин 20–40 лет, можно обосновать высокий уровень контрацептивных неудач и высокую частоту абортов при использовании именно этого метода [24, 25].

Современные противозачаточные средства должны соответствовать основным ключевым критериям: безопасность, эффективность, удобство применения, обеспечение достижения сексуальной гармонии. Последние пункты крайне важны, так как они предопределяют лояльность женщины к выбору контрацептива и обоснованную мотивацию его осознанного использования.

В странах Северной Европы при изучении причин обращения в отношении прерывания нежелательной беременности было установлено, что 93% женщин, которые считали себя хорошо проинформированными в отношении методов контрацепции, допускали ошибки в их приеме: 8% из них до возникшей беременности принимали КОК; 3,5% использовали ВМС, 19% – прерванный половой акт, 36% – не использовали контрацепцию вообще из-за уверенности в безопасности дней, когда допускались незащищенные половые отношения.

Значительная часть женщин ссылалась на использование их партнерами презервативов, однако, как выяснилось, не всегда владеющими соответствующими навыками.

По мнению А. Хетчер [26], причиной нежелательной беременности на фоне использования ОК была ошибка в их использовании. В представленном исследовании автор логически обоб-

щает, что к искусственному прерыванию беременности чаще всего прибегают те, кто использует эффективную контрацепцию нерегулярно и короткими курсами.

Среди причин отказа от контрацепции респонденты отмечают: отсутствие достаточной информации о современных методах предупреждения нежелательной беременности (20,8%); достижение сексуальной гармонии без контрацепции (15,6%); нежелание использования методов контрацепции из-за личных убеждений и страхов (12,9%); отсутствие финансовой возможности для приобретения контрацептивов (20%) и др.

Изучение контрацептивного поведения показало, что многие женщины активного репродуктивного возраста отдают предпочтение барьерным средствам в сочетании с различными другими методами. В этом плане Фарматекс отличается определенными преимуществами:

- не снижает половое влечение;
- безопасен для применения у курящих женщин;
- оптимален при нерегулярной половой жизни;
- удобен в применении, не вызывает дискомфорт;
- разрешен к применению у кормящих грудью женщин;
- не противопоказан для использования при многих соматических заболеваниях;
- не повышает риска развития некоторых видов рака;
- в значительной степени защищает от бактерий и вирусов, в том числе передающихся половым путем;
- не вызывает раздражения слизистых оболочек наружных половых органов.

Известно, что при развитии многих функциональных патологических нарушений женской половой и эндокринной систем, а также в определенные моменты жизни женщины (период лактации, первые 4 нед после родов, состояние после различных видов консервативного и хирургического лечения) гормональные препараты либо противопоказаны, либо нежелательны.

Для предотвращения непланируемой беременности таким пациенткам рекомендуется отдавать предпочтение местным или барьерным методам контрацепции, которые являются вариантом выбора для женщин разного возраста, с различной социальной позицией и с возможностью самых непредвиденных жизненных ситуаций.

Обосновано подобранный контрацептив формирует у женщины положительное восприятие метода планирования семьи, что в свою очередь обеспечивает привычку заботиться о себе и не забывать о предохранении. Обеспечение надежного контрацептивного эффекта в соединении с раскрытием чувственности – ключ к благополучию каждой женщины.

Широкий спектр лекарственных форм Фарматекса гарантирует успешный выбор метода контрацепции, к которому надо подходить строго индивидуально – это позволяет избежать возможных неудобств в процессе их применения и обеспечивает высокий противозачаточный эффект.

Врач акушер-гинеколог должен учитывать, что возраст женщины от 28 до 35 лет является периодом сексуальной зрелости в реализации сексуальной чувственности, требующим использования эффективной контрацепции, не нарушающей интимность партнеров и при этом регулирующей достижение адекватной lubricации. Профилактика возникновения возможной диспареунии, других сексуальных дисфункций является важным моментом как в сохранении гинекологического благополучия, так и в достижении сексуального комфорта.

Как известно, главной отличительной чертой форм выпуска Фарматекса является его способность влиять на степень увлажнения (lubricации) влагалища при половой близости. Разные формы Фарматекса в разной степени увлажняют влагалище во время полового акта, а также действуют в различном временном интервале (см. таблицу).

В случаях активного развития сценария сексуальных отношений следует отдавать предпочтение Фарматексу в форме кре-

ма или тампонов – их действие наступает сразу после начала использования. Особенность Фарматекса в виде тампонов заключается в продолжительном действии: одно введение тампона обеспечивает противозачаточный эффект на целые сутки. Тампон представляет собой мягкую губку, пропитанную кремом, которая легко вводится во влагалище, его не нужно менять при повторных половых актах и беспокоиться о противозачаточном эффекте. Что касается вагинальных выделений, то тампоны Фарматекс универсальны: при их использовании достигается как эффективное увлажнение, так и впитывание избытка секрета, поэтому подходят всем, независимо от степени lubricации.

Свечи Фарматекс подойдут в первую очередь женщинам, у которых нет проблем с достижением lubricации: нормальное количество вагинальных выделений обеспечивает остроту ощущений, не вызывая при этом дискомфорта. Противозачаточное действие свечи наступает через 5 мин после ее введения и продолжается в течение 4 ч. В то же время следует учитывать, что чрезмерное увлажнение слизистой оболочки влагалища из-за избытка lubricанта также в некоторой степени может нарушить достижение сексуальной гармонии. В данном случае предпочтительнее выбирать таблетированную форму Фарматекса. При этом необходимо знать, что таблетки обладают способностью впитывать определенное количество влаги, а при чрезмерной сухости влагалища это может вызвать дискомфорт (возможно даже диспареунию) в интимных отношениях.

Поэтому при рекомендации Фарматекса женщинам репродуктивного возраста важно учитывать в каждом конкретном случае степень дополнительного увлажняющего эффекта слизистой оболочки влагалища с целью обеспечения сексуального комфорта пары.

К позднему репродуктивному возрасту условно принято относить период от 35 до 49 лет. У женщин этого возраста наблюдается постепенное снижение фертильности, в то же время случаи рождения детей в возрасте 45 и даже 50 лет отмечаются все чаще. С 35-летнего возраста уменьшается число овуляторных циклов, однако этот процесс индивидуальный, поэтому у некоторых женщин даже в 50 лет сохраняются регулярные менструальные циклы с определенным числом овуляторных [27]. Однако именно в этом возрасте женщина достигает сексуальной зрелости, и состояние сексуальной активности в значительной степени предопределяет достижение гинекологического благополучия.

В соответствии со статистикой стран Западной Европы, 50% женщин в возрасте 40–44 лет и 30% в 45–54 лет сексуально активны, с сохраненным менструальным циклом и способностью к оплодотворению, в связи с чем нуждаются в контрацепции [28].

Решение проблемы выбора адекватного контрацептивного средства с учетом особенностей возрастных изменений, способствующего как достижению надежного контрацептивного эффекта, так и раскрытию чувственного компонента, т.е. достижению прокреативного эффекта, является необходимостью сегодняшнего дня (ВОЗ).

У женщин после 45 лет использование гормональной контрацепции связано с определенными рисками и не всегда показано. К тому же, если учитывать, что в течение года после прекращения менструации возможность наступления нежеланной беременности не исключается, эффективность использованных средств контрацепции должна соответствовать требованиям возрастных особенностей и гормональной перестройки в женском организме.

Важно отметить, что перименопаузальный период является качественно особым рубежом в состоянии многих женщин, и именно он требует обоснованных подходов в сохранении качества жизни каждой из них.

Изменение гормонального гомеостаза, обусловленное угасанием функциональной активности яичников и, как след-

ствии, формированием эстрогенового дефицита – качественная перестройка в организме женщины. Именно недостаток эстрогенов обуславливает процессы физиологической инволюции органов мочеполовой системы, которые чаще всего проявляются различной степени выраженности атрофическим вагинитом или циститом. Эти состояния сопровождаются изменением микробиоты влагалища, повышением pH его среды, ослаблением механизмов местной защиты, снижением кровоснабжения органов мочеполовой системы. Кроме того, женщины элегантного возраста отмечают снижение сексуального желания, смазки, дискомфорта и болевые ощущения во время полового акта [29].

В этом возрасте использование Фарматекса занимает свою нишу, обусловленную тем, что его активное вещество не влияет на естественную микрофлору влагалища и даже в малейшей степени не воздействует на гормональный фон женщины.

Более того, основная отличительная черта всех форм выпуска Фарматекса, подразумевающая влияние на степень увлажнения влагалища, может быть эффективно использована именно в этот возрастной период, когда у некоторых женщин наблюдаются постепенное снижение смазки и изменение чувствительности эрогенных зон первого порядка. При выборе контрацептива женщинами данной возрастной группы предпочтительно применение Фарматекса в виде крема и свечей. Такой выбор позволяет достигнуть гармонии в интимных отношениях, поскольку в этом возрасте отмечается недостаточное выделение вагинальной слизи (смазки) во время полового акта [30].

Проведенные ранее исследования позволили убедиться, что каждая третья пациентка перименопаузального возраста связывает яркость сексуальных переживаний с продолжительностью жизненной активности и молодости. Большинство из них отмечают в этом возрасте особую эмоциональную насыщенность переживаний, обусловленных достижением сексуальной гармонии.

Потому местное использование эстрогенов содержащих препаратов с целью устранения урогенитальных расстройств, с одной стороны, и средств локальной контрацептивной защиты, улучшающих смазку (Фарматекс в виде крема) – с другой, является оптимальным выбором сексуального благополучия многих женщин данного возраста.

Таким образом, противозачаточное средство локальной защиты Фарматекс гарантирует определенную степень свободы, независимости и защиты здоровья женщины. Именно он позволяет достичь гендерного равенства в праве принятия решения о планировании беременности на любом жизненном этапе.

Учитывая то что средний возраст менархе соответствует 12,5 года, первый половой контакт – 16,5, первые роды – 25,6 года, осознание выполненной репродуктивной программы – 29,3 года, а наступление менопаузы – к 51 году, важно понимание значимости более раннего начала использования методов планирования семьи с большей длительностью их применения (контроль фертильности около 30 лет).

Использование одного и того же средства контрацептивной защиты, которым является Фарматекс, в различные периоды жизни женщины, от юности до зрелости, имеет свои особенности в предпочтении выбора его различных форм. **Правильный его выбор в каждом конкретном случае с учетом возрастных особенностей и характеристик позволяет достичь гинекологического и сексуального благополучия в едином контексте.**

ЛИТЕРАТУРА

1. Довідник з питань репродуктивного здоров'я / Р. Моїсєєнко [та ін.] / Під ред. Гойди Н.Г. – К.: Вид-во Раєвського, 2004. – 128 с.
2. Жилка Н.Я. Рейтингова оцінка стану

здоров'я населення, діяльності та ресурсного забезпечення закладів охорони здоров'я України за попередніми даними моніторингу 2005 року. – К., 2006. – С. 52.

3. Запорожан В.Н. Перспективи впровадження програми «Безпечне материнство» в Україні / В.Н. Запорожан, Н.Н. Низова, Т.К. Іркина // Репродуктивне здоров'я жінки. – 2002. – № 3. – С. 9–12.
4. Руководство по планированию семьи / Богатырева Р.В., Венцовский Б.М., Вовк И.Б. и др.; Ассоц. акушеров-гинекологов Украины, Ассоц. планирования семьи Украины. – К.: Блиц-Принт, 1998. – 258 с.
5. Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е.М. Вихляевой. – [3-е изд., доп.]. – М.: МИА, 2006. – 783 с.
6. Аборты и контрацепция в Украине: стратег. оценка политики, программ и исследований / Министерство здравоохранения Украины; Всемирная организация здравоохранения. – Мединформ, 2008. – 88 с.
7. Акушерско-гинекологическая помощь в Украине за 2007 год: Статистический аналитический справочник / Министерство здравоохранения Украины; Центр медицинской статистики. – К.: МНІАЦ мед. статистики: Мединформ, 2008. – 182 с.
8. Бехало В.А. Нереализованные стратегии профилактики инфекций, передаваемых половым путем, и ВИЧ-инфекции / В. Бехало, Е. Сысолятина // Репродуктивное здоровье детей и подростков. – 2007. – № 6. – С. 84–89.
9. Планування сім'ї: навчальний посібник / Під ред. Н.Я. Жилки, І.Б. Вовк. – К., 2006. – 251 с.
10. Репродуктивное и половое здоровье подростков в Украине. Ситуационный анализ / Под ред. Ворника Б.М. – К., 2005. – 215 с.
11. Вовк И.Б. Репродуктивная эндокринология: Проблемы планирования семьи и предупреждения нежелательной беременности // Здоровье Украины. – 2008. – № 6 (15). – С. 77–81.
12. Современные аспекты контрацепции: Практ. руководство / Под ред. А.Я. Сечука, Б.М. Венцовского; Ассоц. акушеров-гинекологов Украины. – К.: ТМК, 2001. – 211 с.
13. Медико-демографічне обстеження населення України 2007 року. – Calverton, Maryland, США: Український центр соціальних реформ, Державний комітет статистики України, Міністерство охорони здоров'я України та Macro International Inc., 2008. – 336 с.
14. Тихомиров А. Роль оральных контрацептивов в сохранении и восстановлении репродуктивного здоровья / А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин // Здоровье женщины. – 2006. – № 2. – С. 1–3.
15. Стратегический подход ВОЗ к усилению мер, политик и программ в области сексуального и репродуктивного здоровья / ВОЗ. – Мединформ, 2008. – 12 с.
16. Жилка Н.Я. Ситуаційний аналіз доступності засобів контрацепції для населення України. – К.: Вид-во Раєвського, 2005. – 56 с.
17. Devision E.C. The age extremes for reproduction: Current implications for policy change / Devision E.C., Fukushima.T Amer // J. Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 152, № 4. – P. 467–673.
18. Прилепская В.Н. Руководство по контрацепции. – М., 2006. – 243 с.
19. Сидоров П.И. Сексуальное поведение и насилие / П.И. Сидоров, Г.Б. Дерягин. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 272 с.
20. Оральные и внутриматочные гормональные контрацептивы / L. Morin-Papunen, H. Martikainen, I. Mark McCarhy [та ін.] // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2009. – № 3/1. – С. 18–22.
21. Мавров Г.И. Психосексуальные аспекты урогенитальных инфекций у женщин // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2008. – № 3/12. – С. 44–49.
22. Татарчук Т.Ф. Эндокринная гинекология. Ч. 1 / Т.Ф. Татарчук, Я.П. Сольский. – К.: Заповіт, 2003. – 393 с.
23. Ромашченко О.В. Влияние гормонов на сексуальную функцию женщины // Здоровье мужчины. – 2005. – № 2. – С. 16–20.
24. Clinical evaluation of female sexual function: effects of age and estrogen status on subjective and psychological sexual responses / J.Berman J., L. Berman // Int J Impo Res. – 1999. – Suppl. 11. – P. 26–30.
25. Lue T.F. Sexual Medicine. Sexual Dysfunction in Men and Women. 2nd International Consultation on Sexual Dysfunction / T.F. Lue [et al.] – Paris, 2004. – P. 515–516.
26. Руководство по контрацепции / Р.А. Хэтчер [и др.]. – США: Русское международное издание, 1994. – 504 с.
27. Kahlenborn C. Oral contraceptives use as a risk factor for premenopausal breast cancer: a meta-analysis / C. Kahlenborn [et al.] // Mayo Clin Proc. – 2006. – № 81 (10). – P. 2025–2032.
28. Hypoactive sexual desire in postmenopausal women: US results from the women's international study of health and sexuality (WISHeS) / [Leiblum S.R. [et al.] // Menopause. – 2006. – № 13. – P. 46–56.
29. Ромашченко О.В. Сексуальное здоровье как составляющая качества жизни в постменопаузе / Ромашченко О.В., Мельников С.Н., Билоголовская В.В. // Здоровье мужчины. – 2010. – № 1. – С. 118–123.
30. Romashchenko O. The sexual health of women in Ukraine / O. Romashchenko, S. Melnikov // J Sex Med. – 2005. ? Suppl. 1, Vol. 2. – P. 78.

Применение нового метода дарсонвалрефлексотерапии в комплексном лечении хронического сальпингоофорита

П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян, А.А. Бондаренко

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

Проведен анализ исследования у 107 пациенток с хроническим сальпингоофоритом (ХСО). В I группе 53 женщины получали только комплексную терапию. Во II группе 54 пациентки наряду с комплексной терапией, как и в I группе, получали дополнительное воздействие дарсонвального излучения с коронным разрядом на биологически активные точки. Состояние иммунной системы изучали на основании количественных и функциональных тестов, характеризующих клеточное и гуморальное звенья иммунитета: количественное определение Т- и β -лимфоцитов.

В работе приводятся данные, свидетельствующие о преимущественном влиянии ДРТ на восстановление наиболее важной иммунорегуляторной субпопуляции с одновременным увеличением значения иммунорегуляторного индекса. У пациенток, получавших только этиопатогенетическую терапию, значимых изменений изучаемых показателей не выявлено.

Следует отметить более высокие показатели восстановления репродуктивной функции у пациенток II группы. Следовательно, применение дарсонвалрефлексотерапии (ДРТ) с этиопатогенетическим лечением более эффективно обеспечивает клиническое выздоровление больных.

Ключевые слова: дарсонвалрефлексотерапия, восстановление репродуктивной функции.

Хронический сальпингоофорит (ХСО) представляет актуальную проблему, что обусловлено высокой частотой его возникновения в репродуктивном возрасте и выявлением у 70% пациенток, обращающихся к врачам-гинекологам. Как известно, хронические воспалительные заболевания придатков матки в 80–84% случаев приводят к бесплодию, у 40–45% женщин вызывают нарушения менструальной и у 60–65% – сексуальной функции.

ХСО находится на первом месте в структуре воспалительных заболеваний внутренних половых органов и занимает третью позицию в структуре гинекологической патологии. Это вызвано тем, что наличие стойкого болевого синдрома приводит к расстройствам психического и физического здоровья, дезадаптации в браке, росту числа разводов, является причиной временной или стойкой утраты работоспособности. Следовательно, ХСО остается одним из ведущих вопросов современной гинекологии как в медицинском, так и в социально-экономическом аспекте.

Как известно, при ХСО происходит снижение иммунологической реактивности организма, сопровождающееся напряжением неспецифических факторов защиты – фагоцитоза. Иными словами, можно сказать, что при ХСО происходит снижение реактивности макроорганизма на фоне изменения структуры и свойств микроорганизмов, что в свою очередь требует разработки новых методов лечения.

На современном этапе при лечении ХСО все больше используется безвредный и эффективный метод рефлексотерапии и акупунктуры, особенно в связи с учащением аллергических реакций при использовании лекарственных препаратов. Данный метод немедикаментозного лечения постав-

лен на качественно новую ступень благодаря активной разработке научного обоснования его применения, а также использования не только иглодок, а современных физических способов воздействия на активные биологические точки – электрического тока, ультразвука, лазерной рефлексотерапии [4] и, наконец, дарсонвального излучения.

Актуальность проблемы ХСО, как указывалось выше, прежде всего связана с их высокой частотой и неблагоприятным воздействием на репродуктивную функцию. Основным фактором развития ХСО является микробная ассоциация, которая определяет формирование очага воспаления и клинические проявления процесса у пациенток со сниженным иммунным статусом.

Целью настоящего исследования явилось определение роли, места и эффективности применения дарсонвального излучения и коронного разряда на биологически активные точки поверхности тела пациентки в комплексном лечении ХСО, нормализация выявленных иммунологических нарушений и коррекция показателей иммунного статуса с помощью применения дарсонвалрефлексотерапии (ДРТ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 107 пациенток. Возраст женщин – от 17 до 47 лет, длительность заболевания – от 1 года до 5 лет. Выявленные изменения иммунного статуса свидетельствовали об изменениях как гуморального, так и клеточного звеньев иммунитета. Отмечено снижение количества Т-лимфоцитов у 18% пациенток по относительному показанию и у 15% – по абсолютному.

Существенные нарушения выявлены и в соотношении иммунорегуляторных Т-клеточных субпопуляций Т-супрессоров/киллеров в абсолютном показателе, которые сопровождалось снижением количества Т-хелперов/индукторов. У 52,3% пациенток значение Т-супрессоров/цитотоксических клеток было выше нормы.

У 53,7% женщин в относительном и у 65,7% в абсолютном показателе было снижено количество Т-хелперов/индукторов. Соответственно снижался показатель оптимального соотношения иммунорегуляторных субпопуляций ($p < 0,05$). Количество β -лимфоцитов в процентах соответствовало норме, но в абсолютном значении было достоверно ($p < 0,05$) снижено, что сказалось на увеличении количества иммуноглобулинов G и A.

Изменение Т-клеточного звена иммунитета характеризовалось дисбалансом иммунорегуляторных субпопуляций Т-лимфоцитов хелперов/индукторов и супрессоров/киллеров, снижением функциональной митогенстимулированной активности Т-лимфоцитов, снижением абсолютного количества β -лимфоцитов и увеличением продукции иммуноглобулинов классов G и A. Анализируя данную иммунологическую ситуацию, можно сделать заключение, что у пациенток наблюдались явные признаки вторичного иммунодефицита.

Микробиологическое исследование включало изучение микрофлоры влагалища. Проводилась микроскопия мазков из уретры, цервикального канала и влагалища, окрашенных

по методу Романовского–Гимзы и по Граму. Также применяли метод ПЦР (использовали реактивы НПО, ДНК-технология). Идентификацию *U.urealyticum* осуществляли методом ПЦР.

Большинство пациенток (85,9%) предъявляли жалобы на периодическую боль ноющего и тянущего характера в нижних отделах живота и пояснично-крестцовой области, не связанную с фазами менструального цикла. Боль усиливалась при охлаждении, интеркуррентных заболеваниях. У некоторых женщин боль была связана не с воспалительными изменениями придатков матки, а с неврозом, который доминировал при длительном течении ХСО и особенно при рецидивах заболевания.

Данные анамнеза показали, что у 93,7% пациенток отмечалась высокая частота перенесенных ранее гинекологических заболеваний: шейки матки – у 18,7%, вагинит – у 33,3%. В прошлом перенесли гонорею 4,7%, трихомониаз – 9,7%, 18,7% пациенток лечились по поводу заболевания мочевых путей (острый и хронический цистит, хронический пиелонефрит).

При изучении репродуктивного анамнеза во II группе установлено бесплодие у 21 (39,8%) и невынашивание беременности у 9 (16,6%) пациенток. В I группе бесплодие выявлено у 19 (35,8%) и невынашивание у 7 (13,2%) женщин.

В первом браке состояли 67,7% женщин, во втором – 27,2%, 5,1% – в гражданском браке. Согласно данным анамнеза, у 34,7% пациенток были аборт, у 16,7% – роды. Нормальная менструальная функция отмечалась у 63,2%; у 36,8% пациенток было ее нарушение, в основном альгоменорея, опсоменорея.

Пациентки, включенные в исследование, были разделены на 2 группы. В I группе было 53 женщины, которым назначалась этиотропная терапия: Юнидок Солутаб по 100 мг 2 раза в день на протяжении 10 дней; эфлоран по 400 мг утром и вечером в течение 7 дней; флюконазол по 50 мг – 13 дней; далацин 2% – орошение влагалища в течение 5 дней перед сном, затем генофлор по 1 таблетке вагинально 2 раза в сутки 10 дней; лактив ратиофарм по 1 флакону за 40 мин до еды 2 раза в день ежедневно, курс составлял 13 дней. На заключительном этапе лечения для обновления нарушенной системы перекисного окисления липидов (ПОЛ) и антиоксидантной защиты организма назначали витамин Е по 1 капсуле 2 раза в день в течение 2 нед, а также аскорбиновую кислоту по 500 мг 2 раза в день на протяжении 3–4 нед.

Во II группу вошли 54 пациентки, получавшие ДРТ в комплексном лечении, как и в I группе.

У всех 107 пациенток указанные выше клинические проявления (особенно болевой синдром) отмечались на фоне нарушений общевегетативного характера. Анамнестические данные свидетельствовали о высокой частоте экстрагенитальной патологии: у 29 (27,1%) женщин зарегистрированы гастрит, дуоденит, хронический холецистит и энтероколит; у 13 (12,1%) – нейроциркуляторная дистония и у 5 (4,6%) – вазомоторный ринит, в том числе у 1 – аллергического характера.

Бесплодие выявлено у 39 (36,4%) женщин: первичное – у 13 (12,1%), вторичное – у 26 (24,2%). Всем женщинам с бесплодием проводилась информационная диагностическая кимографическая эхохромогидротубация с использованием специального программируемого аппарата (не более 1 раза); анатомо-функциональное состояние труб оценивалось по различным типам гидросальпингограмм [1] и эхограмм.

В I группе с бесплодием было 15 (28,3%) женщин, во II – 24 (44,4%).

Известно, что на поверхности тела человека имеется около 800 биологически активных точек (БАТ), влияние на которые приводит к изменению функционального состояния того или иного органа, системы органов или организма в це-

лом. Эти изменения происходят с помощью нервных окончаний, размещенных в коже, через которые возбуждение передается к ЦНС, а затем к конкретному органу или системе органов. В передаче возбуждения участвуют ионы и биохимические медиаторы, в результате чего меняется метаболизм тканей и интенсивность пролиферации клеток. В целом в организме возникают более сложные изменения, в основе которых лежат активация микроциркуляции, повышение активности иммунной системы. ДРТ проводилась аппаратом «КОРОНА» (рис. 1) грибовидным электродом (ГП «Новатор», г. Хмельницкий).

Основой лечебного воздействия аппарата «КОРОНА» на БАТ является коронный разряд, возникающий между поверхностью тела и электродом. Основными действующими факторами коронного разряда являются:

- электромагнитное излучение в широкой полосе частот (от надтональных до ультрафиолетового спектра включительно);
- высокочастотный ток, протекающий в глубинах ткани;
- тепловое излучение, возникающее в тканях организма и в области коронного разряда;
- химические активные вещества (озон и в небольших количествах окислы азота).

Особенностью воздействия физических факторов при коронном разряде, получаемом от аппарата, является то, что разряд возникает не только в воздушном промежутке, но и эндогенно, в глубинах биологических тканей. В коже человека имеется множество выводных протоков потовых и жировых желез, заполненных электролитом, которые являются токопроводящими каналами.

В этих каналах и возникает электрический разряд с образованием электромагнитных излучений и ультразвуковых колебаний, которые осуществляют своеобразный дренаж выводных протоков. Электромагнитные излучения различного диапазона, возникающие в глубинах тканей, стимулируют обмен веществ, тканевое дыхание, нормализуют деятельность эндокринных желез, способствуют частичному рассасыванию и регенерации воспаленной ткани.

Процедуры пациенткам II группы проводили по следующей методике: в течение 1-го сеанса продолжительностью 18–20 мин воздействовали на 6–8 БАТ, на каждую БАТ от 2 до 4 мин, включая и так называемые точки общего действия. Курс лечения 1 большой составлял 18–22 процедуры, которые проводили ежедневно в удобное для женщин время.

Лечение начинали с симметричных точек общего действия – цзу-сань-ли (Е 36), хе-гу – (G1 4), цюй-чи (G1 11), которые и дальше включали в рецептуру. При нарушении

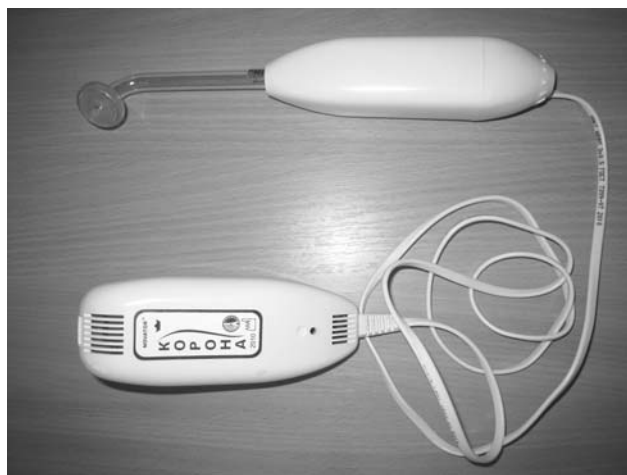


Рис. 1. Аппарат «Корона»



Рис. 2. Применение дарсонвалрефлексотерапии

менструальной функции (олигоопсоменорея) чередовали преимущественно сегментарные точки, размещенные на нижних конечностях, на меридианах селезенки, почек, мочевого пузыря, печени, – сань-инь-цзянс (RP 6), инь-линь-цюань (RP 9), сюе-хай (RP 10), чжао-хай (R 6), инь-бао (F 9), цюй-цюань (F 8). Воздействие проводили по второму варианту возбуждающего метода.

При альгодисменорее применяли тормозные методики с воздействием на региональные точки, размещенные в зоне проекции на коже гениталий (область живота, крестец), – цюй-гу (I 2) (рис. 2), гуань-юань (I 4), ши-мень (I 5), шуй-дао (E 28), хен-гу (R 11), да-хе (R 12), мин-мень (T 4), шень-шу (V 23), дай-май (B 26), ци-хай-шу (V 24), да-чан-шу (V 25), 8 точек ба-ляо (V 31–34), чен-цян (T 1) по первому варианту тормозного метода. Через 4–5 сеансов в рецептуру включали по 2–3 из указанных точек, размещенных на нижних конечностях (по второму варианту возбуждающего метода) (рис. 3, 4).

У больных с сопутствующими экстрагенитальными заболеваниями, кроме того, воздействовали на точки в зависимости от выявленной формы заболевания. Так, при нейроциркуляторной дистонии использовали в основном точки ней-гуань (MC 6), вай-гуань (T 5), ней-тин (E 44), шень-мень (G 7), синь-шу (V 15), а при гипотензии – гас-хуан (V 43), цзян-юй (GI 15), цзянь-цзин (B 21), хе-гу (GI 4), по 6

точек во время одного сеанса (по второму варианту тормозного метода).

При аллергических заболеваниях воздействовали тормозным методом (второй вариант) на точки ле-цюе (P 7), фен-чи (VB 20), фен-ши (VB 13), фен-шу (V 13), ин-сянь (GI 20) и др. Причем выбор точек зависел от преобладания тех или иных симптомов.

При заболеваниях пищеварительного тракта воздействовали в основном на точки чжун-вань (I 12), хе-гу (GI 4), цзю-сань-ли (E 36), цзю-вей (I 15), вей-шу (V 21), ге-шу (V 17), да-чан-шу (V 25) в зависимости от преобладания симптоматики.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами был проведен анализ исследования 107 пациенток с ХСО. В I группе было 53 женщины, которые получали комплексную терапию. Во II группе – 54 пациентки, которые наряду с комплексной терапией, как и в I группе, получали дополнительное воздействие дарсонвального излучения с коронным разрядом на БАТ.

Динамика иммунного статуса под влиянием ДРТ характеризовалась повышением количества лейкоцитов до показателей референтных величин, а также Т-лимфоцитов. В дальнейшем во II группе установлено снижение количества β-лимфоцитов. Содержание субпопуляций иммунорегуляторных Т-лимфоцитов не изменялось, однако анализ показателей позволяет выявить положительную динамику снижения дисбаланса соотношения Т-хелперов/индукторов и Т-супрессоров/киллеров. Также было выявлено повышение иммунорегуляторного индекса с $0,9 \pm 1,5$ до $1,47 \pm 0,2$ ($p < 0,05$), указывающее на то, что соотношение Т-клеточных субпопуляций улучшалось за счет дифференцировки Т-лимфоцитов в тимусе. Функциональная активность Т-лимфоцитов не изменялась. Иммунологические результаты наших исследований сходны с данными А.Б. Миоровой [2].

Анализ динамики показателей иммунитета свидетельствует о преимущественном влиянии ДРТ на восстановление наиболее важной иммунорегуляторной субпопуляции с одновременным увеличением значения иммунорегуляторного индекса. У пациенток, получавших только этиопатогенетическую терапию, значимых изменений изучаемых показателей не выявлено.

Таким образом, применение ДРТ в комплексном медикаментозном лечении оказывает противовоспалительное, сосудорасширяющее, обезболивающее действие, улучшает обменные процессы, ускоряет регенерацию тканей, оказывает иммуномодулирующее действие. Об этом свидетельствуют достоверные результаты после окончания лечения.

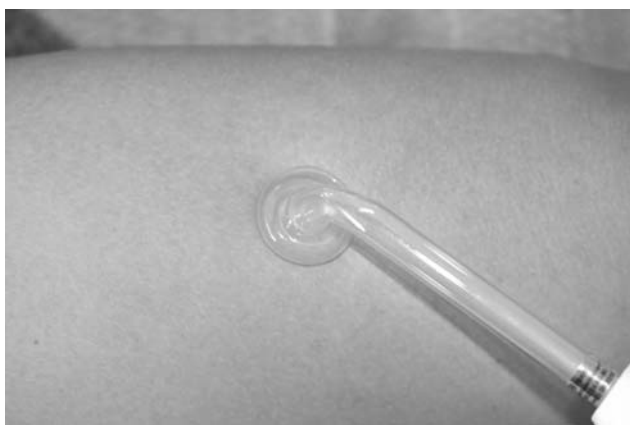


Рис. 3. Применение дарсонвалрефлексотерапии

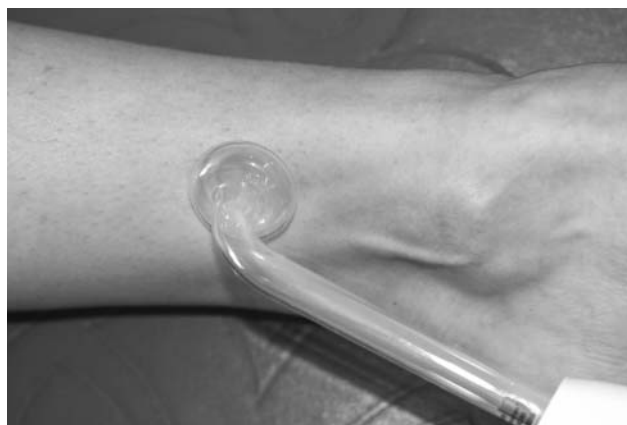


Рис. 4. Применение дарсонвалрефлексотерапии

В I группе обследованных I/II картина микробиоценоза установлена у 27 (50,2%) пациенток, III – у 25 (47,1%), IV картина – у 1 (1,8%).

Во II группе I/II картина микробиоценоза установлена у 34 (64,1%), II и III – у 19 (35,8%) пациенток.

Особенностью течения смешанной инфекции являются усиление патогенных свойств ассоциантов и хронизация воспалительного процесса. Наши исследования согласуются с результатами других авторов [3], свидетельствующими о том, что неблагоприятным фоном для развития ХСО являлась высокая частота полимикробной инфекции. Так, у 46 (42,9%) обнаружены микоплазмы, у 35 (32,7%) – уреоплазмы, у 26 (24,2%) – микоплазма в сочетании с хламидиями, кандидами, клебселлами, кишечной палочкой, мобилунксом, гарднереллами и др.

Характерным для больных ХСО явилось наличие стойкого болевого синдрома, выраженных эмоционально-неврологических расстройств ипохондрического характера, определенная сезонность (в осенне-зимнее время) обострений, нарушение репродуктивной функции.

Применение ДРТ при ХСО оказывает разностороннее влияние на организм: усиливает крово- и лимфообращение, обменные и трофические процессы в тканях, положительно влияет на состояние нервно-мышечного аппарата, способствует рассасыванию спаек, нормализует функции большого организма, оказывает болеутоляющее действие.

Оказывая иммунорегулирующее влияние, ДРТ способствует быстрой ликвидации нарушений и иммунобиологической реактивности организма и купированию воспалительного процесса при ХСО.

В результате проведенного лечения тазовая боль купировалась у 100% пациенток II группы, а в I группе – у 41 (77,3%) пациентки. Отмечено уменьшение или обратное развитие клинических проявлений воспалительного процесса у 51 (94,4%) женщины II группы, в I группе – у 36 (67,9%). Так, у пациенток во II группе после сеансов ДРТ отмечалось уменьшение или полное исчезновение боли, через 6–7 сеансов уменьшалась отечность в очаге воспаления. Все женщины во время сеанса ДРТ чувствовали теплоту во всем теле и особенно в нижней половине живота.

У пациенток II группы с экстрагенитальной патологией отмечены такие положительные изменения: у больных с нейроциркуляторной дистонией стабилизировалось артериальное давление; при заболеваниях пищеварительного тракта уменьшились диспепсические явления; у женщин с вазомоторным ринитом исчезло недомогание. У всех женщин II группы через 4–5 дней после начала ДРТ отмечалось улучшение сна, аппетита, повышение настроения.

Следует отметить положительное влияние ДРТ на восстановление репродуктивной функции. Так, у 10 (18,8%) женщин II группы наступила беременность, в то время как в I группе в течение года беременность наступила у 2 (3,7%) пациенток.

Рецидив болевого синдрома через год отмечен у 5 (9,4%) женщин II группы, а в I группе – у 10 (18,8%).

Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение ДРТ коронным разрядом в комплексной терапии

неспецифических ХСО является эффективным. После 5–6 сеансов ДРТ отмечалось уменьшение вегетативно-сосудистых нарушений и боли, а через 7–8 сеансов происходили выраженные положительные изменения в очаге воспаления.

Следовательно, применение ДРТ в комплексе с антимикробными средствами более эффективно в лечении воспалительных процессов придатков матки, чем только медикаментозная терапия. ДРТ обеспечивает более быстрое клиническое выздоровление и нормализацию функционального состояния вегетативной нервной системы.

Таким образом, приведенные нами данные убедительно доказывают высокую эффективность нового патогенетического обоснованного метода лечения пациенток с ХСО в амбулаторно-поликлинических условиях.

Usage of the new method of darsonvalreflexotherapy in the complex treatment of chronic salpingo-oophoritis

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

We have made an analysis of investigation in 107 women with chronic salpingo-oophoritis (CSP). The first group was formed of 53 women who received a complex therapy. The second group included 54 patients who apart from a complex therapy as well as the women of the first group got an additional influence of darsonval radiation with a coronary discharge on the biologically active spots.

The state of the immune system was investigated using quantitative and functional tests which characterize cell and humoral chains of the immunity: the quantitative detection of T- and β -lymphocytes.

The work shows that the analysis of the dynamics in the immune values testify the primary influence of DRT on the reconstruction of the most important immunoregulatory subpopulation with a simultaneous increase in the immunoregulatory value indices. In the patients who received only ethiopathogenetic therapy considerable changes of the studied values were not detected.

A considerable restoration of the reproductive function should be mentioned in the women of the second group in comparison with the first one. Thus, usage of darsonvalreflexotherapy (DST) with an ethiopathogenetic treatment is more effective in the clinical recovery of the patients.

Key words: darsonvalreflexotherapy, restoration of the reproductive function.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тимошенко Л.В., Веропотвелян П.Н. Бесплодный брак, практическая гинекология / Под ред. Тимошенко Л.В. – К.: Здоров'я, 1988. – С. 87–104.
2. Миорова А.Б. Трансцеребральная интерференцтерапия в восстановительном лечении больных хроническим неспецифическим сальпингофоритом // Акуш. и гинек. – 2005. – № 3. – С. 27–30.
3. Шаверская В.В., Сенчук А.Я. Особенности микроценоза половых путей у женщин с диагностированной уреоплазменной инфекцией // 36. научных праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – 2002. – С. 242–247.
4. Тимошенко Л.В., Веропотвелян П.М., Стрелкова С.А., Василенко Л.В. Лазерна рефлексотерапія при реабілітації неплідності // ПАГ. – 1989. – № 2. – С. 99–102.
5. Веропотвелян П.М., Веропотвелян М.П., Кліпов В.О., Мойсеєнко М.П. Ефективність бетадіну й ацилакту в комплексному лікуванні хворих на бактеріальний вагіноз // Вісник наукових досліджень. – Тернопіль. – № 2. – 2002. – С. 250–251.

Бактериальный вагиноз и новые инфекции, с ним ассоциированные

М.А. Гомберг

Московский государственный медико-стоматологический университет

Российский вестник акушера-гинеколога 2, 2010

Когда речь идет о бактериальном вагинозе (БВ), то прежде всего надо иметь в виду чрезвычайно высокую распространенность этого заболевания. Ведь около 30% патологических выделений из влагалища у женщин связаны именно с БВ [15]. Это означает, что миллионы женщин ежегодно обращаются к врачам с такой патологией [18]. Частота БВ зависит в большой степени от обследованного контингента, возраста, социального положения, времени сексуального дебюта, но, как правило, это заболевание диагностируют у женщин, живущих активной половой жизнью. Зависимости от сопутствующих урогенитальных инфекционных заболеваний при этом нет. Известно, что среди женщин, обращающихся для обследования на ИППП, БВ регистрируют примерно с такой же частотой, как и среди женщин, обращающихся по поводу беременности. Проблемы, связанные с БВ, доставляют множество неудобств для пациенток. Причем речь идет не только о наличии обильных выделений с неприятным запахом как таковых, что само по себе доставляет пациенткам беспокойство, но доказано также, что БВ может сопровождаться осложнениями беременности и родов [12], благоприятствовать развитию воспалительных заболеваний органов малого таза [14] и способен облегчать попадание в организм ВИЧ [13]. Полимикробная причина развития БВ выделяет эту патологию из обширного ряда инфекционных заболеваний человека. На самом деле, при БВ нарушается один из основополагающих постулатов медицины, сформулированный еще Робертом Кохом в XIX веке. Согласно этим знаменитым постулатам Р. Коха, каждому инфекционному заболеванию должен соответствовать определенный микроорганизм, его вызывающий [10]. Даже заразность БВ для полового партнера не доказана, хотя никаких сомнений в инфекционной причине заболевания нет [2]. В этой связи следует напомнить, что БВ не относится к ИППП.

Диагностика БВ. Чем большие успехи в определении возбудителей БВ были достигнуты с появлением новейших методик, тем больше загадок создает это заболевание, при котором обнаруживаются самые разные возбудители. Ни для одного из этих микроорганизмов этиологическая роль в качестве единственной причины развития заболевания так и не была доказана. Чаще всего с БВ ассоциируют *Gardnerella vaginalis* (H. Gardner, C. Dukes, 1955) и *Mobiluncus curtisii* (C. Spiegel и соавт., 1983), но эти микроорганизмы никак нельзя признать маркерами БВ, поскольку их можно обнаруживать и у здоровых женщин. Например, *G. vaginalis* обнаруживали у 50–60% здоровых женщин в отсутствии всяких признаков БВ [10, 16]. Появление методов амплификации нуклеиновых кислот (МАНК) позволило по-новому взглянуть на проблему БВ, поскольку стало возможным идентифицировать микроорганизмы, очень плохо поддающиеся культивированию. Так, в работе D. Fredricks и соавт. [10] с помощью бактериоспецифического определения в ПЦР 16S гДНК, анализа клонов и флуоресцентной гибридизации *in situ* сравнивали микробный спектр в содержимом влагалища у здоровых женщин и у пациенток с БВ. Оказалось, что у

здоровых женщин встречались всего от 1 до 6 видов бактерий (филотипов) в каждом образце (в среднем – 3,3), причем преобладали лактобактерии (83–100% клонов), в то время как у женщин с БВ наблюдали значительно большее разнообразие микроорганизмов (от 9 до 17 в образце, в среднем – 12,6), при этом в среднем в каждом образце было выявлено 58% совершенно новых клонов. Всего у женщин с БВ были идентифицированы 35 видов уникальных бактерий, включая несколько видов, у которых не оказалось ближайших родственных культур. Некоторые из вновь выявленных видов очень часто встречались у женщин с БВ, но редко у здоровых. Среди бактерий, часто выявляемых у женщин с БВ, были *Atopobium vaginae*, 2 вида *Megasphaera* и *Leptotrichia amnionii*. Встречались и многие другие микроорганизмы, но с меньшей частотой. Три впервые идентифицированных вида микроорганизмов, которые обнаруживали только среди клонов, полученных от пациенток с БВ, были обозначены как бактерии, ассоциированные с бактериальным вагинозом. Эти бактерии отличались по 16S гДНК от всех известных бактерий, но были они ближе всего к группе *Clostridium*.

Для оценки видового разнообразия бактериальной флоры, обнаруживаемой при бактериальном вагинозе, был разработан ДНК-биочип, с помощью которого были проанализированы клинические образцы, отобранные у пациенток с бактериальным вагинозом [1]. Использование этого олигонуклеотидного ДНК-чипа позволяло выявлять патогенные, условно-патогенные и непатогенные микроорганизмы, а именно 7 видов *Lactobacillus*, 9 видов *Bacteroides*, *M. genitalium*, *M. hominis*, *U. urealyticum*, *C. trachomatis* и *G. vaginalis*, а также *Atopobium vaginae* (*A. vaginae*) – всего 42 вида микроорганизмов. В исследовании К.В. Плаховой и соавт. [4] с помощью такого ДНК-чипа у 80 женщин с БВ было выявлено 29 различных видов микроорганизмов, причем чаще всего среди пациенток с БВ был обнаружен *A. vaginae*. Интересно отметить, что в контрольной группе, среди здоровых женщин, *A. vaginae* не обнаруживали ни в одном случае. В то же время такой общеизвестный маркер БВ, как *G. vaginalis*, обнаруживали как у больных с БВ, так и в контрольной группе. Еще одно важное наблюдение, связанное с БВ, ассоциированным с *A. vaginae*, касалось частоты этой инфекции среди пациенток с длительным рецидивирующим течением БВ. Оказалось, что с наибольшей частотой *A. vaginae* обнаруживали именно при таком течении заболевания, причем независимо от его ассоциации с другими БВ-ассоциированными микроорганизмами (*G. vaginalis*, *Mobiluncus spp*, *U. urealyticum*, *M. hominis*) [4].

В последние годы особое место среди видов микроорганизмов, которые с внедрением МАНК стали с большой частотой обнаруживать при БВ, занял *A. vaginae*. В одной из первых публикаций на эту тему R. Verhelst и соавт. [17] при клонировании генов 16S rRNA, полученных у женщин с нормальной и нарушенной микрофлорой влагалища, показали выраженную корреляцию между *A. vaginae* и бактериальным вагинозом. Аналогичные результаты, свидетельствующие о четкой ассоциации *A. vaginae* с БВ, со-

общали и другие авторы [6, 9]. Хотя были сообщения, в которых *A. vaginae* обнаруживали в отделяемом из влагалища не только при БВ, но и у здоровых женщин. Однако соотношение распространенности *A. vaginae* среди женщин с БВ было явно выше, чем среди здоровых. В исследовании М. Ferris и соавт. [9] *A. vaginae* находили у 21 из 22 женщин с БВ и лишь у 1 из 24 здоровых женщин.

Какие бы микроорганизмы при самой совершенной диагностической технике ни выявляли у женщин с нарушением микробиоценоза влагалища, когда речь идет о БВ, то, что ни у кого не вызывает сомнений, так это происходящее при этом заболевании замещение лактобацилл условно-патогенными микроорганизмами, главным образом анаэробными. Поэтому в клинической практике диагностика БВ строится, как правило, не на обнаружении каких-то определенных микроорганизмов, идентификацию которых можно проводить только с помощью культуральной диагностики или МАНК, а по специальным критериям БВ. При этом используются либо широко известные критерии R. Amsel и соавт. (1983), когда для постановки диагноза требуется выявление 3 из 4 признаков, лишь один из которых (обнаружение «ключевых» клеток в окраске по Граму) чисто микробиологический, а остальные – клинические [21], или реже употребляемые для диагностики критерии R. Nugent и соавт. (1991), когда при окраске по Граму определяются соответствующие бактериальные морфотипы, по соотношению которых и выставляется диагноз.

Лечение БВ. Основным препаратом, повсеместно применяемым для лечения БВ, является метронидазол или его производные из группы 5-нитроимидазолов. Истинная устойчивость анаэробных микроорганизмов к нитроимидазолам – явление нечастое. Как правило, эффективность метронидазола при БВ в суточных дозах от 800 до 1200 мг в течение недели превышает 90%, причем эффект в течение месяца сохраняется у 80% пролеченных метронидазолом пациенток. Достаточно эффективным оказалось и одномоментное лечение БВ метронидазолом, когда его назначали однократно в дозе 2 г, правда, при этом процент рецидивов был выше, чем при недельном курсе того же препарата [11]. Интересно, что местная терапия 2% кремом с клиндамицином или гелем с метронидазолом оказалась столь же эффективной, как и системная терапия теми же лекарственными средствами [8]. Согласно рекомендациям Центра по контролю заболеваемости США (CDC) именно различные формы метронидазола (таблетки и гель) и 2% крем клиндамицина являются стандартами терапии БВ в США. Вот как выглядят эти рекомендации.

Метронидазол 500 мг 2 раза в день в течение 7 дней, или 0,75% гель метронидазола 5 г интравагинально 1 раз в день в течение 5 дней, или 2% крем клиндамицина по 5 г интравагинально в течение 7 дней. В качестве альтернативы эти рекомендации предлагают лечение клиндамицином внутрь по 300 мг 2 раза в день 7 дней или овули клиндамицина по 100 мг интравагинально на ночь 3 сут подряд. Что касается назначения метронидазола одномоментно внутрь в дозе 2 г, то ввиду низкой эффективности такая схема больше не рекомендуется CDC даже в качестве альтернативной [7].

В Европейских рекомендациях по ведению больных с выделениями из влагалища также указано на доказательство невысокой эффективности одномоментного применения метронидазола в дозе 2 г при трихомониазе и БВ (в этих рекомендациях обе эти патологии рассмотрены в одном разделе и лечение их одинаково), но в рекомендованных схемах лечения такой режим указан. В качестве первого выбора при лечении трихомониаза и БВ Европейские

рекомендации приводят такую схему: метронидазол (Трихопол) по 400–500 мг перорально 2 раза в день в течение 5–7 дней [2].

То же касается терапии БВ в России. Согласно принятым рекомендациям, предпочтительным является местное (интравагинальное) назначение метронидазола или клиндамицина [3]:

- клиндамицин, крем 2% по 5 г интравагинально на ночь, 6 дней;
- метронидазол, гель 0,75% по 5 г интравагинально на ночь, 5 дней.

Внутрь 5-нитроимидазолы или клиндамицин рекомендуют назначать только при неэффективности интравагинальной терапии:

- метронидазол 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней или однократно внутрь 2 г;
- тинидазол 2 г внутрь однократно;
- клиндамицин 300 мг 2 раза в сутки в течение 7 дней;
- орнидазол 500 мг внутрь в течение 5 дней.

Между тем, нередки и резистентные к терапии случаи БВ, которые представляют довольно серьезную проблему [19]. И рекомендации CDC, и европейские рекомендации в случае неэффективности стандартной терапии предлагают повторить ту же терапию метронидазолом, лишь увеличив продолжительность, а при повторной неудаче повторить ту же стандартную терапию, предварительно пролечив женщину антибиотиками, дабы убрать сопутствующую аэробную микрофлору, способную снижать эффективность воздействия нитрогруппы 5-нитроимидазолов на анаэробы [2, 7].

Полученные в последние годы данные о большом разнообразии микрофлоры во влагалище при БВ могут оказаться другой причиной его рецидивирующего течения. Некультивируемые или труднокультивируемые микроорганизмы могут оказаться устойчивыми к метронидазолу. И если эти микроорганизмы не были идентифицированы до назначения терапии, то и лечение может оказаться неэффективным [5, 6]. Действительно, было показано, что *A. vaginae* устойчивы к метронидазолу [9]. В ряде других публикаций также было показано, что *A. vaginae* в исследованиях *in vitro* демонстрировали большую чувствительность к клиндамицину, чем к метронидазолу [5, 20].

Между тем, те же авторы предостерегают от назначения клиндамицина при первом же эпизоде БВ, поскольку анаэробная флора быстрее формирует устойчивость к клиндамицину, чем к метронидазолу.

В исследовании К.И. Плаховой и соавт. [14] сравнили результаты стандартной интравагинальной терапии БВ, ассоциированного с *A. vaginae*, клиндамицином (2% крем по 5 г интравагинально 6 дней, на ночь) или метронидазолом (0,75% гель по 5 г интравагинально 5 дней, на ночь). Клиническое излечение при интравагинальном использовании клиндамицина и метронидазола наступило в 83,3% и 33,3% случаев соответственно ($p < 0,05$). Было отмечено, что у всех тех пациенток, у которых после стандартной терапии БВ сохранились жалобы на патологические выделения из влагалища, повторно обнаруживали *A. vaginae* [14].

Таким образом, патогенез БВ не позволяет ассоциировать его с единственным микроорганизмом. С появлением методов амплификации нуклеиновых кислот стало возможным идентифицировать при БВ микроорганизмы, очень плохо или не поддающиеся культивированию. Бактериальный вагиноз, особенно при рецидивирующем течении, часто ассоциирован с *A. vaginae*. Препаратами выбора при лечении БВ остаются метронидазол и клиндамицин, но при БВ, ассоциированном с *A. vaginae*, клиндамицин более эффективен.

ЛИТЕРАТУРА

1. Атрошкина М.Е., Ильина Е.Н., Плахова К.И. и др. Разработка ДНК-биочипа для исследования микробных сообществ. Молекулярная медицина 2009; 3: 23–31.
2. Европейское руководство по заболеваниям, передаваемым половым путем. М 2004; 111.
3. Методические материалы по диагностике и лечению наиболее распространенных инфекций, передаваемых половым путем и заболеваний кожи. Под ред. А.А. Кубановой. М: ГЭОТАР-Мед 2003; 448.
4. Плахова К.И., Атрошкина М.Е., Ильина Е.Н. и др. Роль *Atopobium vaginae* при рецидивировании бактериального вагиноза. Вестн дерматол и венер 2007; 5: 9–13.
5. Beigi R.H., Austin M.N., Meyn L.A. et al. Antimicrobial resistance associated with the treatment of bacterial vaginosis. Am J Obstet Gynec 2004; 191: 1123–1129.
6. Burton J.P., Devillard E., Cadieux P.A. et al. Detection of *Atopobium vaginae* in postmenopausal women by cultivation-independent methods warrants further investigation. J Clin Microbiol 2004; 42: 1829–1831.
7. Centers for Disease Control: Sexually transmitted diseases. MMWR 2006; 55: RR–11.
8. Ferris D.G. Treatment of bacterial vaginosis: comparison of oral metronidazole, metronidazole vaginal gel, and clindamycin vaginal cream. J Fam Prac 1995; 41: 443–449.
9. Ferris M.J., Maszta A., Aldridge K.E. et al. Association of *Atopobium vaginae*, a recently described metronidazole resistant anaerobe, with bacterial vaginosis. BMC Infect Dis 2004; 4: 5.
10. Fredricks D.N., Fiedler T.L., Marrazzo J.M. Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis. N Engl J Med 2005; 353: 1899–1911.
11. Joscof M.R., Schmid G.P. Bacterial vaginosis: review of treatment options and potential clinical indications for therapy. Clin Infect Dis 1995; 20: Suppl. 1: 72–79.
12. Leitich H., Bodner-Adler B., Brunbauer M. et al. Bacterial vaginosis as a risk factor for preterm delivery: a meta-analysis. Am J Obstet Gynec 2003; 189: 139–147.
13. Moodley P., Connolly C., Sturm A.W. Interrelationships among human immunodeficiency virus type 1 infection, bacterial vaginosis, trichomoniasis, and the presence of yeasts. J Infect Dis 2002; 185: 69–73.
14. Peipert J.F., Ness R.B., Blume J. et al. Clinical predictors of endometritis in women with symptoms and signs of pelvic inflammatory disease. Am J Obstet Gynec 2001; 184: 856–863.
15. Reis A.J. Treatment of vaginal infections: Candidiasis, bacterial vaginosis and trichomoniasis. J Am Pharm Assoc 1997; NS37: 563–569.
16. Sobel J.D. Vaginitis. New England J Med 1997; 337: 26: 1896–1903.
17. Verhelst R., Verstraelen H., Claeys G. et al. Cloning of 16S rRNA genes amplified from normal and disturbed vaginal microflora suggests a strong association between *Atopobium vaginae*, *Gardnerella vaginalis* and bacterial vaginosis. BMC Microbiology 2004, 4: 16.
18. Wang J. Bacterial vaginosis. Prim Care Update Ob Gyns 2000; 7: 181–185.
19. Wilson J. Managing recurrent bacterial vaginosis. Sex transmitted infections 2004; 80: 1: 8–11.
20. Yudin M.H., Landers D.V., Meyn L., Hillier S.L. Clinical and cervical cytokine response to treatment with oral or vaginal metronidazole for bacterial vaginosis during pregnancy. Obstet Gynec 2003; 102: 3: 527–534.
21. Zhou X., Bent S.J., Schneider M.G. et al. Characterization of vaginal microbial communities in adult healthy women using cultivation-independent methods. Microbiology 2004; 150: 2565–2573.

Психоемоційний стан та можливість його корекції в жінок з репродуктивними втратами

А.Г. Корнацька, О.Г. Даниленко, М.В. Бражук

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

Емоційний стрес як прояв адаптаційного синдрому супроводжує репродуктивні втрати, до яких належить ектопічна вагітність. Психоемоційний стан та психосоматичні порушення у хворих після ектопічної вагітності залежать від ступеня анатомічних змін, спайкового процесу, тривалості лікування і безплідності. Комплексне лікування, яке включало психокорекцію емоційного стресу, позитивно впливало на стан хворих і підвищувало психоемоційні показники, проте психосоматичні зміни потребують подальшого вивчення та лікування.

Ключові слова: психоемоційний стан, корекція, ектопічна вагітність.

Поняття „репродуктивні втрати” (втрати в процесі відтворення потомства) як критерій суспільного репродуктивного здоров'я населення трактується неоднозначно і включає материнську смертність і плодові втрати, до яких належать не тільки мимовільні викидні, перинатальна смертність, а також ектопічна вагітність [2].

У наш час ектопічна вагітність спостерігається від 0,8 до 2,4%, а в 4–10% випадків вона є повторною [5]. За світовою статистикою, у кінці ХХ ст. 1% усіх вагітностей були ектопічними. За даними американських авторів, на підставі вивчення 52 200 випадків позаматкової вагітності виявлено збільшення їх кількості в 3 рази протягом 10 років [6].

Поясненням цьому може бути постійне зростання та поширення запальних захворювань внутрішніх статевих органів; збільшення числа хірургічних утручань на маткових трубах, які проводять з метою регуляції народження; зростання кількості жінок, що користуються внутрішньоматковими та гормональними методами контрацепції; збільшення випадків застосування індукторів овуляції та допоміжних репродуктивних технологій у практиці лікування безплідності [6].

Усі випадки позаматкової вагітності є тяжкою патологією, яка загрожує не тільки здоров'ю, але й життю жінки, а в майбутньому є підґрунтям для розвитку таких ускладнень, як спайковий процес, трубно-перитонеальна безплідність. Проте найбільше значення за наявності даної патології має психоемоційний стан, розвиток психосоматичних розладів, що неоднозначно впливають на якість життя [4].

Психологічні прояви загально-адаптаційного синдрому, що були описані Г. Сельє, отримали назву «емоційного стресу» [3, 4]. Під цим терміном розуміють широке коло змін психологічних проявів, що супроводжуються як гормональними, так і численними фізіологічними реакціями організму, особливо нервової системи [3]. Доведено, що при гніві активуються деякі центри парасимпатичної нервової системи; у разі страху – симпатичні, під час дії агентів, що викликають відразу, – симпатичні та парасимпатичні. Доведено, що в разі емоційного стресу домінування симпатичних реакцій зумовлює стан агресії, а в разі домінування парасимпатичних реакцій розвивається депресивна поведінка [1].

У відділенні хірургічної реабілітації репродуктивної функції жінок ДУ «ІПАГ АМН України» було проведено аналіз, що виявив збільшення у 2,5 рази випадків ектопічної вагітності в жінок, які страждали на безплідність і лікувалися з цього приводу. Представлена робота є частиною

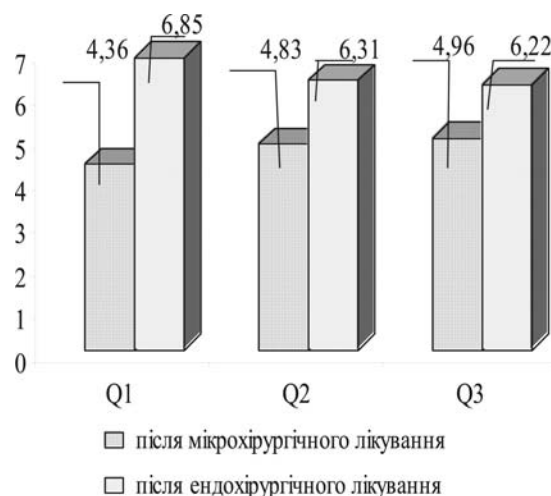
дослідження, що має на меті з'ясувати психоемоційний стан жінок, які мали ектопічні вагітності, залежно від виду хірургічного лікування та в реабілітаційний період на фоні психокорекції та прегравідарної підготовки.

У клініці було прооперовано 75 жінок, госпіталізованих з ознаками ектопічної вагітності. Усі вони спостерігалися з приводу порушення репродуктивної функції і лікувались від безплідності. Середній вік пацієнток становив $28,2 \pm 0,9$ року. Від 19 до 25 років була 21 (28%) жінка, від 26 до 35 років – 36 (48%) жінок, старше 36 років – 18 (24%). Перша вагітність була у 3 пацієнток, що становило 4%, у 72 жінок була повторна вагітність, що становило 96%. За професійним станом: службовці, що працюють з комп'ютером, – 27 (36%), підприємці – 12 (16%), студентки – 18 (24%), домогосподарки – 18 (24%). Враховуючи вираженість анатомічних змін та спайкового процесу органів малого таза у 46 (61,3%) жінок була виконана лапаротомія (ЛТ), а 29 (38,7%) хворим проведено лапароскопію (ХЛС).

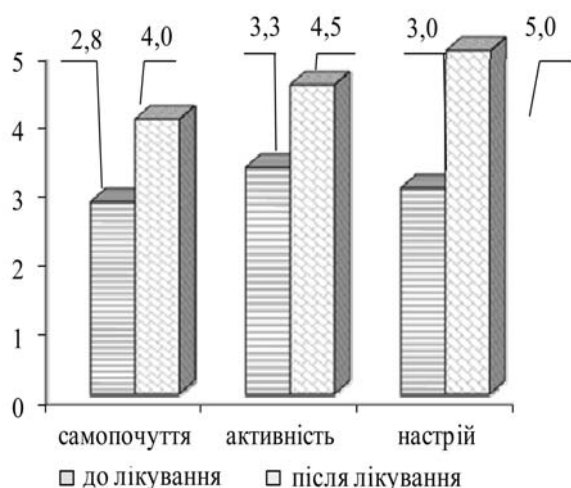
У всіх хворих проводилось вивчення психоемоційного стану за адаптованим опитувальником Кетеля, за методикою САН (самопочуття, активність, настрої), Гісенським опитувальником; рівень депресивних змін визначали за допомогою опитувальника Зунге [4].

У післяопераційний та реабілітаційний періоди крім базової післяопераційної терапії були застосовані психокоригуючі методи: бесіди, тренінги, робота з подружньою парою, седативна терапія, що включала гліцисед у дозі по 1 таблетці 2–3 рази на день під язик, курс лікування – від 10 до 15 днів. За необхідності курс повторювали через 1 міс.

За результатами вивчення психоемоційного стану за адаптованим опитувальником Кетеля у жінок після ЛТ та ХЛС з приводу ектопічної вагітності виявлено достовірні зміни таких чинників, як $Q_1 (<0,05)$ – „впевненість у собі – тривожність”; $Q_2 (<0,05)$ – „низький самоконтроль – високий самоконтроль” та $Q_3 (<0,05)$ „розслабленість – напруженість”, що представлені на діаграмі (мал. 1).



Мал. 1. Профіль особистості жінок після лапаротомії та лапароскопії з приводу ектопічної вагітності



Мал. 2. Результати дослідження за методикою САН до та після лапаротомії

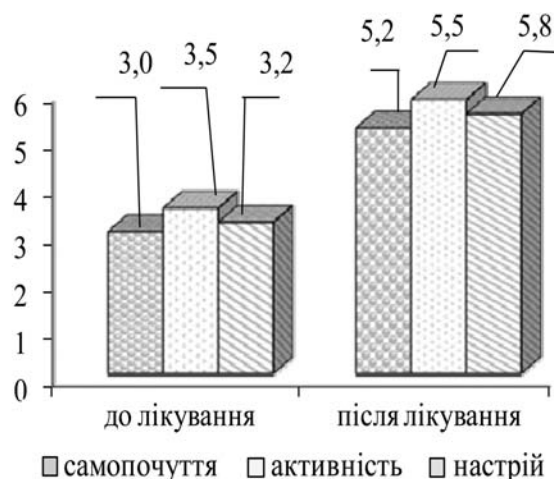
Як видно з даних, представлених на мал. 1, досліджувані чинники вищі після ХЛС, що може свідчити про позитивний психологічний ефект ендохірургічного лікування на відміну від ЛТ. До того ж показники цих чинників у поєднанні з результатами чинників другого порядку (тривожність та чутливість) свідчать про те, що у хворих, після ЛТ значно занижена самооцінка, висока психологічна напруженість та схильність до зниження загально-захисних реакцій особистості. У той же час за результатами анамнестичного чинника „адекватна самооцінка” спостерігалася тенденція до замкнутості, емоційної нестійкості з підвищеною агресією, підвищеною боязливістю, зменшенням довіри, зниженням можливості пристосування до ситуації.

Методика САН включає опитувальник з 30 пар протилежних характеристик, за допомогою яких підслідний описує ступінь вираженості тієї чи іншої характеристики. Середній бал шкали становить 4. Оцінки, що перевищують 4 бали, свідчать про сприятливий стан підслідного, нижче 4 балів – свідчать про зворотне. Нормальні оцінки стану лежать у діапазоні 5–5,5 бала. Результати досліджень хворих, що перенесли ЛП, представлені на мал. 2.

Як видно з даних мал. 2, до лікування всі показники були знижені, тоді як після лікування всі показники підвищились, що може свідчити про позитивне значення лікування та психокорегуючої терапії, яка проводилась в комплексі лікування. На мал. 3 представлені результати дослідження за методикою САН у пацієнток до та після ХЛС.

Для психоемоційної адаптації в разі ектопічної вагітності мають велике значення приморбідні особливості, характер перебігу захворювання та мікросоціальне оточення.

Гісенський опитувальник виявляє інтенсивність емоційно-забарвлених скарг з приводу фізичного самопочуття. У медицині існує поняття „суб’єктивний рівень захворювання”.



Мал. 3. Результати дослідження методикою САН до та після лапароскопії

Суб’єктивний рівень відображає, як пацієнт емоційно інтерпретує стан свого здоров’я на відміну від об’єктивної картини соматичних порушень. При цьому кожне окреме відчуття супроводжується емоційно-забарвленим сприйняттям, а сума таких відчуттів визначає інтенсивність суб’єктивних недомагань. Сумарна оцінка інтенсивності емоційно-забарвлених скарг з приводу фізичного стану утворює самостійний і вагомий фактор, що визначає психічний статус особистості.

Використовуючи Гісенський опитувальник нами були проведені дослідження у хворих після ЛТ і ХЛС з приводу ектопічної вагітності. Одержані результати представлені в таблиці в балах і перераховані у відсотки [1].

У групі жінок після ЛТ такий чинник, як „виснаження”, набрав найбільшу кількість балів, у той час як у хворих після ХЛС він був удвічі нижчий. В обох групах були високі показники шлункових скарг (нудота, біль у надчеревній області, часті випорожнення кишечника). Ревматичний чинник (біль у суглобах, м’язах) домінував у хворих після ЛТ і відображає суб’єктивні страждання, що мають нелогічний або спастичний характер. „Серцеві скарги” мали вищі показники у хворих після ЛТ. Інтенсивність „тиску” скарг – це сума суб’єктивних відчуттів хворої. Показники цієї шкали у хворих після ЛТ значно вищі, ніж у хворих після ХЛС. Дані результати є „сирими” балами, і для правильної інтерпретації необхідне переведення їх в відсоткові ранги за допомогою спеціалізованих таблиць. Після перерахунку отримані такі результати: у групі після ЛТ 98% жінок мають високу інтенсивність скарг, а в групі після ХЛС – 62%.

Отже, отримані результати свідчать, що у хворих після ЛТ більш глибокі психоемоційні зміни порівняно з хворими після ХЛС. Це може бути зумовлене тривалим та неадекватним лікуванням і як наслідок – більшою тривалістю безплідності.

Аналіз скарг, отриманих за допомогою Гісенського опитувальника

Найменування недомагань	Методи лікування	
	Лапаротомія	Лапароскопія
Виснаження	14	7
Шлункові скарги (епігастральний синдром)	10	11
Ревматичний чинник	11	5
Серцеві скарги	8	6
Інтенсивність "тиску" скарг, абс. число (%)	43 (98)	29 (62)

Опитувальник Зунге розроблений та адаптований з метою диференціальної діагностики депресивних станів та близьких до них. Рівень депресії (РД) коливається в межах від 20 до 80 балів. Якщо РД не більше 50 балів, то діагностується стан без депресії. Якщо РД понад 50, але менше 59 балів, діагностується легкий ступінь депресії, при РД від 60 до 69 балів діагностується субдепресивний стан або замаскована депресія. Дійсний депресивний стан діагностується, якщо показники РД більше ніж 70 балів. При оцінюванні результатів дослідження виявлено, що у хворих після ЛТ РД коливався між замаскованою депресією та дійсною депресією (68–72 бала), а в пацієнток після ХЛС РД коливався від 61 до 66 балів, що відповідає легкому ступеню депресивних змін.

Отже, отримані результати психологічних тестів за адаптованим опитувальником Кетеля, за методикою САН, за Гісенським опитувальником та опитувальником Зунге засвідчили, що у хворих після ектопічної вагітності існують зміни психоемоційного стану. Дані зміни корелювали з методом лікування основного захворювання, а отже, із вираженістю анатомічних змін, ступенем спайкового процесу органів малого таза, тривалістю безплідності. Психокоригуюча терапія, що була застосована в процесі лікування основного захворювання, дала позитивні зміни. Проте необхідно зазначити, що психосоматичні зміни, виявлені за допомогою Гісенського опитувальника, потребують подальшого дослідження та вибору методу лікування. Правильний вибір методу психокоригуючої терапії дасть можливість досягти адекватного психосоматичного лікування, що у свою чергу допоможе зменшити репродуктивні втрати.

Психоемоциональное состояние и возможность его коррекции у женщин с репродуктивными потерями

А.Г. Корнацкая, Е.Г. Даниленко, М.В. Бражук

Эмоциональный стресс как составляющая адаптационного синдрома сопровождается репродуктивными потерями, к которым относится

эктопическая беременность. Психоемоциональное состояние и психосоматические нарушения у больных после эктопической беременности зависят от выраженности анатомических изменений, спаечного процесса, длительности лечения и бесплодия. Комплексное лечение, включающее психокоррекцию эмоционального стресса, положительно влияло на состояние пациенток и повышало психоемоциональные показатели, однако психосоматические изменения требуют дальнейшего изучения и лечения.

Ключевые слова: психоемоциональное состояние, коррекция, эктопическая беременность.

Psychoemotional State and the Possibility of its Correction in Women with the Reproductive Losses **A. G. Kornatskaya, E. G. Danilenko, M. V. Brazhuk**

Emotional stress as a manifestation of the Adaptation Syndrome, accompanies the reproductive losses which include ectopic pregnancy. Psychoemotional state and psychosomatic disorders in patients with ectopic pregnancy depends on expression of anatomic changes, adhesion process, duration and treatment infertility. Combined treatment that included emotional stress positively affects patients and improves performance psychoemotional but psychosomatic changes require further study and treatment.

Key words: psychoemotional state, correction, ectopic pregnancy.

ЛІТЕРАТУРА

1. Ахвердова О.А. Дифференциальная психология: теоретические и прикладные аспекты исследования интегральной индивидуальности / Уч. пособие. – О.А. Ахвердова, Н.Н. Волоскова, Т.В. Белью. – СПб.: Речь, 2001. – 168 с.
2. Бурдум Г.М. Репродуктивные потери / Г.М. Бурдум, О.Г. Фролова. – М.: Триада X, 1997. – 187 с.
3. Венгер А.А. Психологическое консультирование и диагностика / Практическое руководство. Ч. 1. – М.: Генезис, 2001. – 160 с.
4. Водоп'янова Н.Е. Психодиагностика стресса. – СПб.: Питер, 2009. – 336 с.
5. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. – М.: Триада X, 2000. – 304 с.
6. Стрижаков А.Н., Внематочная беременность / А.Н. Стрижаков, А.И. Давыдов, М.Н. Шахламова. – М.: Медицина, 1998. – 215 с.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

В МИРЕ КАТАСТРОФИЧЕСКИ НЕ ХВАТАЕТ АКУШЕРОК

Как утверждают представительницы британской благотворительной организации, примерно 48 миллионов женщин всего мира рожают без участия медицинского персонала. На нашей планете недостает 350 000 акушерок. Если бы все они работали, ежегодно можно было бы сохранить жизни более 1 млн. новорожденных.

Отсутствие акушерской помощи влечет за собой сокрушительные последствия: ежедневно от проблем, которые медик может легко устраи-

вать, умирает 1-2 тысячи малышей. В странах так называемого "четвертого" мира из-за отсутствия кислорода погибает больше детей, чем от малярийной инфекции.

Например, в Эфиопии более 90 процентов женщин рожают без акушерок, а в Руанде, где каждый год на свет появляется 400 000 детей, акушерок всего 46.

По детской смертности одно из первых мест в мире занимает Афганистан (52 летальных исхода на тысячу новорожденных). Часто малыши

в этой стране гибнут из-за национальных обрядов. Чтобы защитить от злых духов, только что родившихся малышей кладут на пол, где они и подхватывают смертельно опасную инфекцию.

Британские активисты утверждают, что правительства государств должны уделять больше внимания подготовке акушерок, а без этого женщины и новорожденные будут, как и сейчас, подвергаться смертельной опасности.

dr20.ru

Применение препаратов магния в акушерской практике

В.Н. Серов, В.Л. Тютюнник, М.А. Твердикова

Человек и лекарство, 10 марта 2011 г., том 19, № 5

Первое назначение магния было проведено французским акушером М. Бертраном для снятия судорог при эклампсии в 1906 г. Основной причиной применения магния у беременных все это время были невынашивание беременности и эклампсия. Магний – один из распространенных и необходимых компонентов внутренней среды организма после таких элементов, как натрий, калий и кальций. Катион магния является кофактором одного из этапов биосинтеза белка, участвует в обмене белков, жиров, углеводов и нуклеиновых кислот. Кроме того, он принимает участие в процессе нервно-мышечного возбуждения, угнетая нервно-мышечную передачу, а также являясь физиологическим природным антагонистом кальция, участвует в сопряжении процессов возбуждения и сокращения мышечных клеток. Организм человека получает магний с пищей. Наиболее высокое его потребление отмечается при соблюдении вегетарианских диет, а также при беременности [1, 9].

Во время беременности потребность в магнии возрастает в 2–3 раза, в связи с чем нередко в организме развивается его дефицит. Клиническим проявлением дефицита магния, кроме тревожности, бессонницы, судорог и астении, является повышение маточного тонуса [4, 11].

Угроза прерывания беременности – одно из наиболее частых акушерских осложнений, которое встречается в 18–23% случаев. В структуре всех акушерских осложнений эта патология составляет 29,7% [5, 14]. Данные литературы свидетельствуют, что при симптомах угрозы прерывания беременности нарушается функция плаценты. Стойкое повышение маточного тонуса снижает фетоплацентарный кровоток и приводит к ухудшению транспорта кислорода и питательных веществ к плоду. Развивается плацентарная недостаточность, одним из симптомов которой является нарушение гормональной функции фетоплацентарного комплекса. В настоящее время рациональная тактика ведения беременных с угрозой прерывания беременности включает назначение препаратов магния [3, 15].

В Кохрановское исследование, проведенное для оценки влияния добавок магния во время беременности на ее исход и состояние беременной и плода, было включено 7 исследований (2689 женщин). По результатам объединенного анализа, имевшего кластерный дизайн, было выявлено, что прием магния до 25-й недели беременности (по сравнению с плацебо) снижает частоту преждевременных родов (ОР^{*} 0,73; 95% ДИ^{**} 0,57–0,94) и рождение детей с низкой массой тела (ОР 0,67; 95% ДИ 0,46–0,96). Более того, женщины, принимавшие магний, реже были госпитализированы (ОР 0,66; 95% ДИ 0,49–0,89) и у них реже наблюдались явления угрозы прерывания беременности (ОР 0,38; 95% ДИ 0,16–0,90). Таким образом, эффективность препаратов магния требует дальнейшего изучения с использованием исследований с высоким качеством дизайна [2].

Поскольку, как показывают данные доказательной медицины, внутривенное применение сульфата магния в значительных дозировках или на протяжении определенного срока может быть весьма небезопасно как для матери, так и для

ребенка, актуальным остается вопрос перорального использования магния во время беременности в виде его разнообразных препаратов. J.L. Caddell [8] подчеркивает важность материнского диетического магния для роста, развития и выживания потомства. Дефицит магния также ассоциируется с синдромом внезапной смерти новорожденного (СВСН), который может быть вызван снижением терморегуляторных механизмов в бурой жировой ткани, приводящих к изменению температурной точки. Различают две формы патологического процесса. Гипотермическая форма может быть вызвана функциональной недостаточностью бурой жировой ткани, а гипертермическая связана с гиперфункцией системы термогенеза. Некоторые формы СВСН могут развиваться вследствие хронического дефицита магния у матери, вызывая хронический дефицит этого микроэлемента у новорожденного и приводя к нарушению терморегуляции и изменению температурной точки. Профилактика СВСН, вызванного дефицитом магния, у новорожденного может быть проведена с помощью заместительной терапии магнием у матери.

Частым применением магния в акушерстве является его использование в качестве токолитика. В ряде исследований магния показаны преимущества перед симпатомиметиками, однако в других исследованиях результаты оказались противоположными или сопоставимыми при сравнении материнского и фетального риска, побочных эффектов. В ряде работ проведена сравнительная оценка токолитической активности магния сульфата и донаторов оксида азота (нитратов): спазмолитическая активность магния оказалась выше [5, 14, 15]. Следует отметить, что внутримышечное введение некоторых препаратов магния, до недавнего времени столь широко распространенное в России, не применяется в развитых странах по этическим соображениям из-за выраженной болезненности в месте введения и угрозы абсцедирования [1, 4]. Парентеральная магнезиотерапия показана лишь в тяжелых случаях магниевых дефицита, для лечения тяжелых осложнений (преэклампсия) или urgentных состояний (угроза прерывания беременности).

Особое место в перечне показаний для лечения препаратами магния занимает эклампсия – тяжелое полиорганное расстройство неизвестной этиологии. Патогенез эклампсии сложен, недостаточно изучен и включает такие звенья, как эндотелиальная дисфункция, нарушение реологических свойств крови, генерализованная вазоконстрикция. К механизмам действия магния сульфата при эклампсии относятся подавление синтеза тромбоксана А₂ и антагонизм с кальцием, приводящие к дилатации сосудов; улучшение кровотока в системе «мать–плацента–плод» и церебрального кровообращения; еще одним возможным механизмом действия магния сульфата является повышение уровня кальцитонина в сыворотке крови, сниженного у женщин с преэклампсией [6, 7]. С другой стороны, следует подчеркнуть, что пероральные препараты магния должны рассматриваться прежде всего как эффективная, если она проводится в адекватной дозе, витамин- и минералотерапия, а не как лечебное средство первой линии при преэклампсии и невынашивании беременности.

Эффект магнезиальной терапии при лечении эклампсии и значительное снижение материнской смертности показаны в известном рандомизированном плацебо-контролируе-

* ОР – относительный риск.

** ДИ – доверительный интервал

мом исследовании MAGPIE, в котором лечение магнием в 2 раза уменьшало риск развития эклампсии при отсутствии существенных побочных реакций [10].

При сравнении магниевой терапии и ее эффективности относительно антиконвульсантов (диазепам, фенитоин, литический коктейль) в большом количестве исследований продемонстрирована эффективность магния сульфата в профилактике и лечении эклампсии в сравнении с другими антиконвульсантами [4, 10]. Так, по данным 5 исследований, включивших наблюдения за 1236 женщинами [2], было показано, что терапия магнием ведет к значимому снижению частоты судорог по сравнению с диазепамом и, как следствие, приводит к снижению материнской смертности. При сравнении эффекта магниевой терапии и литических смесей также было показано преимущество магния сульфата, так как он оказался более эффективным в предотвращении повторных судорожных приступов, в меньшей степени угнетал дыхательную функцию и эффективнее устранял случаи продолжающихся судорог. Кроме того, при его использовании реже наблюдались случаи перинатальной смертности [6].

Выявлены также преимущества магния сульфата в сравнении с антагонистами кальция при преэклампсии умеренной степени, в то время как при тяжелой преэклампсии нидипин в большей степени улучшал мозговое кровообращение, нежели магния сульфат. Известно, что низкий уровень внутриклеточного магния может способствовать развитию артериальной гипертензии у беременных. На этом основано применение магния при изолированной гипертензии беременных, хотя он не относится к препаратам для лечения артериальной гипертензии. Гипотензивная активность магния сопоставима с препаратом метилдопа [12].

Текущая физиологическая суточная потребность в магнии для взрослых составляет около 400 мг/сут, максимально – до 800 мг/сут. При идеальном состоянии желудочно-кишечного тракта, эубиозе флоры кишечника и отсутствии полиморфизмов генома, связанных с тяжелыми нарушениями обмена магния, суточную потребность в магнии можно обеспечить сбалансированным питанием. Необходимое количество рассчитывается, исходя из следующего показателя: 5 мг на 1 кг массы в сутки. Некоторым людям необходимо большее количество магния из-за значительных потерь. Детям требуется от 5 до 10 мг на 1 кг массы в сутки, беременным (или кормящим матерям) – 10–15 мг на 1 кг массы в сутки, женщинам с установленным дефицитом магния также требуется 10–15 мг на 1 кг массы в сутки [13].

Для подбора диеты следует учитывать количественное содержание магния в продуктах питания и его биодоступность. Так, свежие овощи, фрукты, зелень (петрушка, укроп, зеленый лук и т.д.), орехи нового урожая обладают максимальной концентрацией и активностью магния. При заготовке продуктов для хранения (сушка, вяление, консервирование и т.д.) концентрация магния снижается незначительно, но его биодоступность резко падает.

Препаратами выбора для лечения хронического дефицита магния и долговременной профилактики осложнений беременности являются лекарственные формы для приема внутрь. При этом органические соли магния не только значительно лучше усваиваются, но и легче переносятся больными, реже дают побочные эффекты со стороны пищеварительного тракта. Лечение будет эффективнее, если вводить одновременно и магний, и магниофиксатор: витамины группы В (В6 или В1); глицин, оротовую кислоту и особенно инсулин – строго по необходимости. Витамин В1 в физиологических дозах 1–1,5 мг/сут улучшает метаболизм магния, а магний входит в состав тиаминзависимых фермен-

тов. Обычная парентеральная доза составляет 100 мг/ч внутривенно капельно или с помощью автоматических шприцев в течение 4–6 ч в сутки. В острой ситуации, например, при тяжелой форме преэклампсии, допустимо медленное внутривенное введение 25% магния сульфата в дозе 10–20 мл. Быстрое введение магния чревато гипермагниемией. Парентеральная магниотерапия при острой необходимости должна проводиться лишь в стационарных условиях. Лекарственные формы для парентерального введения и уровень элементного магния в растворах для внутривенного введения существенно отличаются друг от друга по количеству магния и по лиганду [1, 10].

При коррекции глубокого магниевого дефицита трудно обойтись только диетой. Разработаны препараты, обеспечивающие нутритивную поддержку у беременных и детей при дефиците магния. Так, наиболее часто используемым и изученным в акушерстве и гинекологии считается препарат Магне В₆* – комбинация органической соли магния второго поколения (лактат или пидолат) и витамина В₆ (пиридоксина).

Магниофиксатор пиридоксин (витамин В₆) очень удобен для усиления эффекта органической соли. Пиридоксин улучшает биодоступность магния: магний образует комплексы с витамином, которые всасываются лучше, чем сам магний. Витамин В₆ способствует проникновению магния в клетки и его сохранению внутри них. Кроме того, дефициты витамина В₆ и магния часто сочетаются друг с другом.

Существует несколько хорошо всасывающихся в кишечнике галеновых форм, выпущенных в виде препаратов: магния цитрат, магния глюконат, магния оротат, магния тиосульфат, магния лактат (в составе препарата Магне В₆ в таблетках) и магния пидолат (в составе препарата Магне В₆ в форме раствора для питья). Содержание элементного магния в лекарственных формах неодинаково. Например, магния глюконат, таблетки 0,5 г содержит 27 мг; магния цитрат, таблетки шипучие – 0,15 г – 24,3 мг; магния оротат, таблетки 0,5 г – 32,8 мг; магния тиосульфат, таблетки 0,5 г – 49,7 мг; магния лактат (в составе препарата Магне В₆ в таблетках 470 мг) – 48 мг. Максимальное содержание элементного магния в ампульной форме Магне В₆ – 100 мг [4, 13]. Максимальный лечебный эффект коррекции дефицита магния достигается при использовании потенцированных органических форм магния внутрь: Магне В₆ (таблетированная и питьевая формы), магния цитрат, магния глицинат и др. В появившейся недавно новой форме Магне В₆ форте** содержится 618,43 мг магния цитрата, что соответствует 100 мг элементного магния и 10 мг пиридоксина гидрохлорида. Данный состав препарата обеспечивает лучшую абсорбцию и биодоступность препарата. Кроме того, для достижения оптимального эффекта достаточно 3–4 таблеток Магне В₆ форте в сутки.

Важно отметить, что практически во все витаминно-минеральные комплексы для беременных магний включен в низкодоступных и плохо усваивающихся соединениях неорганического магния. Предложенные в последнее время натуральные препараты для коррекции кальция и магния, полученные из костей животных и доломитной муки, скорлупы устриц, раковин, оставляют желать лучшего в плане очистки от вредных примесей, в частности от свинца. У беременных недопустимо использовать биологически активные добавки к пище, не имеющие специальной рекомендации для беременных.

Разработаны схемы назначения органических солей магния (Магне В₆ в таблетках и в ампулах для питья) при раз-

* В Украине препарат зарегистрирован как Магне-В₆.

** В Украине препарат зарегистрирован как Магне-В₆ премиум

личных патологиях беременности – привычном невынашивании, преэклампсии. В акушерских отделениях Научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова (Москва) пероральные препараты магния (Магне В₆) много лет успешно применяются в качестве базовой терапии практически у всех пациенток независимо от патогенетических механизмов невынашивания беременности. Используемая схема 4 таблетки в сутки с 5–6 нед на протяжении длительного времени (возможно, до конца беременности) достоверно снижает уровень осложнений и госпитализаций по сравнению с контрольной группой [4, 5]. При хорошей переносимости перерывов можно не делать. У беременных с гипотензией в средней суточной дозе (4 таблетки в сутки) гипотензия не возникает.

В.М. Сидельникова [5] изучила влияние комбинированной терапии с препаратом Магне В₆ на частоту привычных невынашиваний. Через месяц терапии, проводившейся по схеме 6 таблеток в сутки, в основной группе частота самопроизвольных выкидышей и ранних репродуктивных потерь снизилась в 1,8 раза.

Что касается преэклампсии, то для ее профилактики назначают по 4 таблетки в сутки в течение 10–12, 20–22 и 30–32 нед [1, 10]. Поскольку препарат надо запивать достаточным количеством воды, иногда высказываются опасения по поводу пероральной терапии у этой категории пациенток. Мы считаем, что ограничение водной нагрузки во всем мире признано неэффективным и используется лишь в отдельных странах. Наоборот, современное лечение преэклампсии рекомендуется начинать с восполнения объема циркулирующей плазмы. Однако если врач продолжает ограничивать жидкость у беременных, то можно назначать питьевой раствор (Магне В₆) или запивать таблетки 2–3 стаканами воды.

Иногда высказывается точка зрения, что при преэклампсии для лечения нарушения микроциркуляции эффективны лишь антиагреганты и антикоагулянты, а пероральные препараты (например, Магне В₆) обладают лишь опосредованным антиагрегантным и сосудистым действием. Кроме того, по этим препаратам нет крупных рандомизированных клинических исследований, подтверждающих необходимость и эффективность их назначения для лечения гестоза. Представляется, что сравнение пероральных препаратов с антикоагулянтами и антиагрегантами некорректно. Эти препараты относятся к различным группам лекарственных средств, ведь никто не сравнивает витаминные комплексы с гепаринами. Основная задача при пероральном приеме препаратов магния – профилактика дефицита магния, создание депо магния, ликвидация мышечного спазма как в стенках сосудов, так и гладкомышечной мускулатуре, в частности миометрии. Есть российские работы об эффективности назначения препаратов магния с ранних сроков беременности именно для профилактики преэклампсии, плацентарной недостаточности, задержки развития плода. При развившейся клинической картине преэклампсии тяжелой и умеренной степени тяжести ни антикоагулянты, ни антиагреганты эту проблему не решат. В этом случае речь идет именно о назначении в целях профилактики вышеперечисленных препаратов [3, 5].

В связи с тем, если усваивается не более 50% поступившего в организм магния, то возникает вопрос об эффективности пероральной терапии. Действительно, если женщина принимает 4–6 таблеток Магне В₆ в сутки, то суммарно она получает не более 150 мг элементного вещества (6 таблеток 48 мг = 300 мг, из которых усваивается не более 150 мг). Если потребность в магнии у беременных 500–700 мг/сут, то для восполнения дефицита потребовалось бы до 5 раз большая суточная дозировка, или до 30 таблеток. Вместе с тем, это противоречие является мнимым. Нет необходимости принимать столь большое количество препарата, так как в

большинстве случаев дефицит магния у беременных не носит ярко выраженного характера и 100–150 мг дополнительного магния вполне компенсирует потребность в нем. Остальное организм получит из пищи. Эффективность подобного подхода, как отмечалось выше, вполне себя оправдывает.

Что касается витамина В₆, то, согласно Американским нормам [13], пиридоксин безопасен в дозах до 100 мг. В организме отсутствует депо витамина В₆, поэтому необходимо его постоянное поступление. Европейские нормы более строги (25 мг/сут) и основываются на результатах одного исследования, имевшего явные недостатки с точки зрения методологии. Следует отметить, что указанные предельные дозы были определены для пищевых продуктов, которые используются без контроля врача и в течение неограниченного времени, в отличие от лекарственных препаратов, таких как Магне В₆. Обычно назначаемые в России 4 таблетки препарата Магне В₆ означают поступление 20 мг пиридоксина в сутки; такая практика показала полную безопасность при длительном применении.

В то же время, снижение дозировок имеет смысл в случае не явных патологий или нормального протекания беременности. В случае же выявленных патологий необходимо придерживаться вышеуказанных дозировок.

За исключением гипотиреоза, почечной и надпочечниковой недостаточности, а также обезвоживания, гипермагниемия у беременных, как правило, является ятрогенно-спровоцированным состоянием, обуславливающим необходимость исключения приема магний-содержащих антацидов для снижения повышенной кислотности желудка, а также исключения в/в введения сульфата магния.

Противопоказания к магнесиальной терапии у беременных: кетоацидоз, диабетическая нефропатия, пролиферирующая нефропатия при сахарном диабете, почечная и надпочечниковая недостаточность. При этом почечная недостаточность у беременной (при невозможности организации мониторинга концентрации магния в крови в режиме одно измерение в 2 ч) – абсолютное противопоказание, в т.ч. и для применения магнийсодержащих препаратов 2-го поколения в режиме per os. Противопоказано назначение внутривенно растворов сульфата магния при олигурии (при клиренсе креатинина ниже 20 мл/мин.), брадикардии, наследственных миопатиях у беременной, при тромбофилии, тромбоцитопении. Прием максимальных лечебных доз магния предполагает диагностированный магниевый дефицит и исключение больных с олигурией, хронической почечной недостаточностью, тромбофилией и тромбоцитопенией.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как показывают данные доказательной медицины и физиологические исследования, терапия препаратами магния играет существенную роль при беременности, в родах, для послеродовой реабилитации, а также для профилактики гестационного диабета и ожирения. Широко используемое лечение сульфатом магния связано с высоким риском развития побочных эффектов при использовании высоких доз магния, быстром введении в вену, не говоря о малой эффективности при профилактике преждевременных родов. Терапия сульфатом магния ограничена весьма узким перечнем нозологий: она сохраняет свои позиции в лечении эклампсии и судорог у беременных. Более того, нет преимуществ магния хлорида перед магнием сульфатом в плане переносимости и токсичности. Накопленный опыт показывает, что хронический дефицит магния, нередко приводящий к серьезным осложнениям беременности, должен быть заблаговременно, не дожидаясь развития urgentных ситуаций, с самых ранних сроков беременности компенсирован приемом специальных препаратов органического магния, наибольшую доказатель-

ную базу из которых имеют лактат и цитрат магния. Терапия современными пероральными препаратами магния (такими как Магне В₆) приобретает особое значение во время беременности и в предродовом периоде вследствие высокой биодоступности магния в этих препаратах, их высокой эффективности и низкой реактогенности.

Таким образом, в настоящее время имеется большое число данных о возможностях применения препаратов магния в акушерской практике. Применение препаратов магния оправдано при угрозе прерывания беременности и преждевременных родах, при лечении и профилактике преэклампсии. В то же время следует признать, что по многим аспектам применения магния в акушерской практике имеются спорные вопросы и далеко не все существующие практические рекомендации подтверждены с позиций доказательной медицины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алексеева О.П., Клеменов А.В., Гусева О.И. и др. Магний при патологии беременности и родов // РМЖ. 2004. № 1. С. 30–34.
2. Беременность и роды. Кохрановское руководство / Под ред. Г.Т. Сухих. М.: Логосфера, 2010. 410 с.
3. Громова О.А., Серов В.Н., Торшин И.Ю. Магний в акушерстве и гинекологии: история применения и современные взгляды // Трудный пациент. 2008. № 8. С. 10–15.
4. Шмаков Р.Г. Применение магния в акушерстве // Лечащий врач. 2010. № 11. С. 15–20.
5. Сидельникова В.М. Применение препарата Магне В₆ в клинике невынашивания беременности // Акушерство и гинекология. 2002. № 6. С. 47–48.
6. Adam B., Malatyalioglu E., Alvir M., Talu C. Magnesium, zinc and iron levels in pre-eclampsia // J Matern Fetal Med. 2001; 10 (4): 246–250.
7. Belfort M.A., Anthony J., Saade G.R., Allen J.C. A comparison of magnesium sulfate and nimodipine for the prevention of eclampsia // N Engl J Med. 2003; 348 (4): 304–311.
8. Caddell J.L. The apparent impact of gestational magnesium (Mg) deficiency on the sudden infant death syndrome (SIDS). Magnes Res. 2001; 14 (4): 291–303.
9. James M.F. M. Magnesium in obstetrics. Best Pract & Res Clin Obst & Gyn. Vol. 24, Iss. 3, 2010: 327–337.
10. Manyemba J. Magnesium sulphate for eclampsia: putting the evidence into clinical practice // Cent Afr J Med. 2000; 46 (6): 166–169.
11. Matsuda Y., Kouno S., Hiroshima Y. et al. Intrauterine infection, magnesium sulfate exposure and cerebral palsy in infants born between 26 and 30 weeks of gestation // Eur J Obstet Gynecol Reprod Bio. 2000; 91 (2): 159–164.
12. Morgan P.J., Kung R., Tarshis J. Nitroglycerin as a uterine relaxant: a systematic review // J Obstet Gynaecol Can. 2002; 24 (5): 403–409.
13. Position of the American Dietetic Association and Dietitians of Canada: Vegetarian diets. J. Am. Diet. Assoc. 2003; 103: 6: 748–765.
14. Surichamorn P. The efficacy of terbutaline and magnesium sulfate in the management of preterm labor // J Med Assoc Thai. 2001; 84 (1): 98–104.
15. Terrone D.A., Rinehart B.K., Kimmel E.S. et al. A prospective, randomized, controlled trial of high and low maintenance doses of magnesium sulfate for acute tocolysis // Am J Obstet Gynecol. 2000; 182 (6): 1477–1482.

Нераціональне харчування вагітної як передумова формування дефіцитних станів

Н. А. Бєлих¹, О. А. Валієв², М. М. Коваленко³, Н. П. Міняйло⁴, О. Я. Сапельников⁵

¹ДЗ «Луганський державний медичний університет»

²Луганський міський пологовий будинок

³Первомайський міський пологовий будинок

⁴Краснодонський міський пологовий будинок

⁵Алчевський міський пологовий будинок

У статті наведені результати аналізу анкетування вагітних, які постійно проживають у Луганській області, що проводилося в межах 30-кластерного епідеміологічного дослідження антенатального забезпечення дітей мікронутрієнтами (йодом та залізом). Продемонстрований вплив нераціонального харчування вагітних на формування йодо- та залізодефіцитних станів. Зроблено висновок про необхідність запровадження просвітницьких заходів серед населення з метою профілактики та подолання наслідків дефіцитних захворювань.

Ключові слова: вагітність, плід, йодо- та залізодефіцитні стани, харчування.

Стан здоров'я дитячого населення безпосередньо пов'язаний із забезпеченням основними мікронутрієнтами на антенатальному етапі та якістю харчування в ранньому віці. Здорове харчування жінки під час вагітності має не тільки задовольняти енергетичні потреби, бути збалансованим за основними харчовими нутрієнтами, але й забезпечувати адекватне надходження мікроелементів та вітамінів до організму майбутньої матері. Саме за таких умов стає можливим нормальний розвиток плода та профілактика ранніх дефіцитних станів [1, 2, 6, 8, 10].

Хвороби дефіциту в більшості випадків самі по собі не загрожують життю, проте суттєво впливають на функціональний стан органів та систем, захисні механізми і гомеостаз та утворюють фон, який обтяжує перебіг перинатального періоду й заважає адекватному розвитку плода [2, 6, 7, 11, 14, 15, 20].

Проведений експертами ВООЗ аналіз якості харчування населення висвітлив незадовільний її стан у більшості країн світу. Найбільш негативними тенденціями є такі: зниження поширеності виключно грудного вигодовування, надмірна

енергетична цінність (калорійність) продуктів харчування, високий рівень вживання жирів та недостатнє вживання овочів та фруктів. Ця проблема стосується населення всіх без виключення країн, незалежно від рівня життя та стану соціально-економічного розвитку, проте найбільш несприятливою є ситуація із забезпеченістю основними макро- та мікроелементами в країнах Центральної та Східної Європи (табл. 1) [19].

Найпоширенішими патологічними станами, що виникають внаслідок незбалансованого харчування, є залізодефіцитна анемія (ЗДА) та йододефіцитні захворювання (ЙДЗ) [16–18]. В Україні загальнонаціональне дослідження з питань вживання населенням харчових мікронутрієнтів проводилося у 2002 р. Інститутом ендокринології та обміну речовин ім. Комісаренка АМН України, Інститутом медицини праці АМН України та Дитячим Фондом ООН (ЮНІСЕФ). Було продемонстровано, що проблема дефіциту йоду та заліза є актуальною для населення різних вікових груп усєї країни [4]. Проте, як відомо, якісне харчування має виключно важливе значення для вагітних тому, що саме збалансоване надходження харчових нутрієнтів на антенатальному етапі відіграє ключову роль у забезпеченні життєвих функцій та розвитку плода, попередженні формування аномалій розвитку й макродисплазій. Як свідчать дані літератури, роль недостатнього та незбалансованого харчування порівнюється із впливом генетичних факторів та активних хімічних та інфекційних тератогенів [1].

Зв'язок розвитку плода із вихідним харчуванням жінки до запліднення та під час гестації має виключно тісний характер, що базується на дуже складних взаємовідносинах. Якщо раніше була поширеною думка щодо здатності плода «взяти» всі необхідні нутрієнти від материнського організму, то на даний час накопичені факти, які свідчать про

Таблиця 1

Середній рівень вживання овочів, фруктів та жирів у субрегіональних групах країн на підставі загальнонаціональних даних, що надаються до ВООЗ¹

Регіон	Овочі, г/людину/день	Фрукти, г/людину/день	Жири, % від щоденного раціону
Італія, Португалія	243	196	30
Угорщина, Словачія, Чехія	239	180	35
Колишня Югославія, Македонія, Словенія, Хорватія	241	155	37
Австрія, Бельгія, Франція	177	167	38
Країни Балтії	198	176	41
Країни Північної Європи	104	168	36
Азербайджан, Молдова, Україна	157	97	24
Казахстан, Киргизстан, Узбекистан	159	40	28

Примітка: ¹ – показники наведені за даними Situation and comparative analysis of food and nutrition policies in WHO European Member States. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2002 (document EUR/02/5035226).

те, що в умовах недостатньої нутритивної забезпеченості організм вагітної включає потужні механізми самозбереження, і з цього часу нестача харчування переважно впливає на розвиток плода [2].

Мета дослідження – оцінити стан забезпеченості основними мікронутрієнтами (йод та залізо) вагітних, які постійно мешкають у промислових, шахтарських та аграрних районах Луганської області.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У межах 30-кластерного епідеміологічного дослідження проведено анкетування 1052 вагітних після отримання висновку комісії з біоетики при Луганському державному медичному університеті та інформованої згоди жінок. Усім вагітним проводилося визначення об'єму щитоподібної залози (ЩЗ) за даними УЗД, добової йодурії (метод Sandell–Koltoff) з розрахунком медіани, визначення рівня гемоглобіну в капілярній крові. Стан йодного забезпечення новонароджених оцінювали за даними неонатального скринінгу на вроджений гіпотиреоз, що проводився в умовах медико-генетичного центру Луганської обласної дитячої клінічної лікарні (обстежено 20 157 новонароджених) з визначенням рівня ТТГ у сухих плямах крові за стандартною методикою (імунохемілюмінесцентний метод з використанням тест-наборів «Immulate 1000 Rapid TSN», «Immulate 1000») [12].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На першому етапі дослідження нами було проаналізовано соціально-економічний та освітній рівень жіночого населення. Розподіл анкетованих під час дослідження відповідав демографічній ситуації у Луганській області: майже половина вагітних були мешканками промислових міст (45,2±1,5%; 475/1052), 37,6±1,5% жінок постійно проживали в шахтарських містах (385/1052) та 18,1±1,2% – у сільськогосподарських районах (191/1052). Більшість опитаних мали середню та середньо-технічну освіту – 56,7±1,5% (597/1052), кожна четверта мала вищу освіту (28,9±1,4%; 305/1052); 13,9±1,1% (147/1052) продовжували навчання у вищих навчальних закладах. Майже половина жінок мали постійну роботу (46,6±1,5%; 496/1052), 38,8±1,5% були домогосподарками (410/1052), кожна десята вагітна навчалася в освітніх закладах (13,8±1,5%; 145/1052). Більшість жінок були першо-вагітними – 44±1,5% (465/1052), 26,1±1,3% (276/1052) завагітніли вдруге, 29,5±1,5% мали третю вагітність і більше (310/1052).

Як відомо, йодна забезпеченість організму напряму залежить від характеру харчування населення. Йод є необхідним для синтезу достатньої кількості тиреоїдних гормонів та має надходити до організму щоденно з продуктами харчування і питною водою, оскільки фізіологічні механізми його накопичення в організмі відсутні (табл. 2) [17].

Природними джерелами йоду для організму людини є продукти харчування рослинного (60%) та тваринного (34%) походження, питна вода (3%), повітря (3%). Нестача йоду в ґрунті та воді, що існує практично на всій території України, призводить до зниження вмісту мікронутрієнта в продуктах рослинного та тваринного походження. Лише морська риба та морепродукти мають у своєму складі кількість йоду, достатню для забезпечення потреби організму при щоденному їх вживанні (табл. 3) [10].

Результати опитування продемонстрували, що у 82,5±2,7% випадків (867/1052) жінки знали про існування та причини йодного дефіциту. Інформованість була рівнозначною у всіх кластерах, незалежно від місця проживання (p>0,05). Інформацію жінки отримували з декількох джерел,

Таблиця 2

Рекомендовані рівні надходження йоду до організму (ВООЗ/МККІДЗ/ЮНІСЕФ, 2007)

Контингент	Норма йоду
Діти молодшого віку (0-59 міс)	90 мкг
Діти шкільного віку (6-12 років)	120 мкг
Підлітки та дорослі (з 12 років)	150 мкг
Вагітні та жінки-годувальниці	250 мкг

Таблиця 3

Вміст йоду в основних продуктах харчування

Продукт	Йод (мкг/100 г продукту)
Морепродукти залежно від кулінарної обробки	5-400
Прісноводна риба (сира)	243
Прісноводна риба (після кулінарної обробки)	74
Оселедець свіжий	66
Оселедець у соусі	6
Креветки свіжі	190
Креветки смажені	11
Форель	3,5
Молочні продукти	4-11
М'ясо	3
Курячі яйця	10
Хліб	6-9
Картопля	4
Зелень	6-15
Овочі	1-10

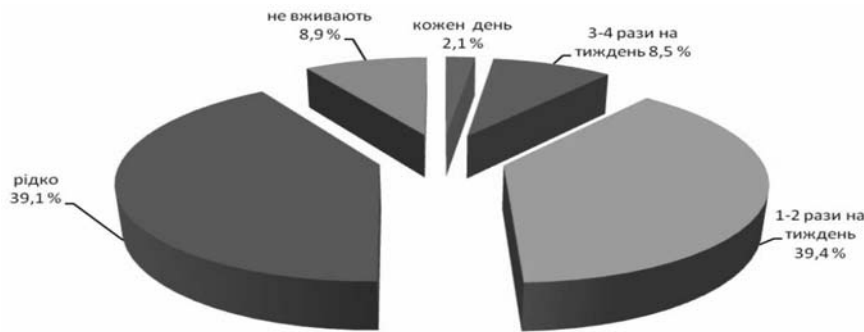
але в більшості випадків це були медичні працівники (46,2±1,5%; 485/1052), телебачення та радіомовлення (36,5±1,5%; 384/1052), журнали, газети та інші друковані видання (26,1±1,4%; 274/1052); 16,9±1,2% опитаних (178/1052) узнали про проблему йододефіциту від родичів і знайомих та 111 жінок вказали інші джерела інформації (10,6±0,6%).

Незважаючи на досить широку обізнаність вагітних щодо йододефіциту, частота вживання ними морепродуктів була щоденною лише у 2,1±0,4% (22/1052), ще 8,6±0,9% (90/1051) вживали їх 3–4 рази на тиждень, 36,8±1,5% – 1–2 рази на тиждень (387/1052); 39,3±1,5% (413/1052) зазначили, що ці продукти потрапляють до столу менше 1 разу на тиждень або зовсім рідко, а майже кожна десята вагітна (8,9±0,9%; 94/1052) повідомила про відсутність таких страв у раціоні з тих чи інших причин (мал. 1).

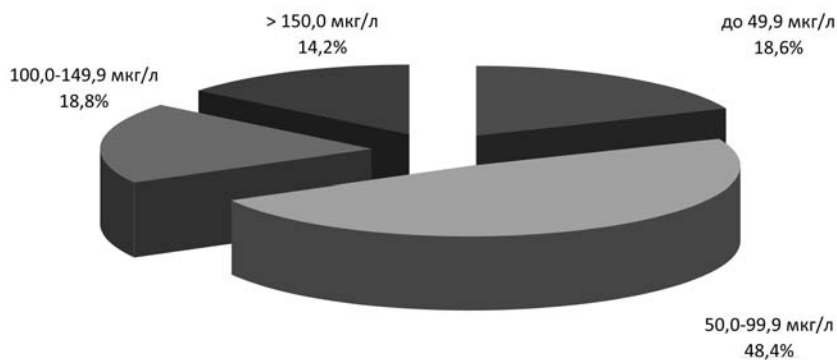
Ситуація із вживанням морепродуктів вагітними з сільських кластерів була найгіршою: більше половини опитаних повідомили про відсутність звички включати до раціону будь-які морепродукти. Їхній раціон переважно складався з продуктів рослинного та тваринного походження, що виробляються в місцевих умовах. За орієнтовними дієтичними розрахунками таке харчування може забезпечити надходження до організму лише 50–70 мкг йоду, що значно нижче рекомендованих нормативів для цього критичного періоду (250 мкг на добу) [17].

Найефективнішим та дешевим засобом масової профілактики йодного дефіциту серед населення є вживан-

АКУШЕРСТВО



Мал. 1. Частота вживання морепродуктів серед опитаних вагітних



Мал. 2. Розподіл показників йодурії в разових порціях сечі вагітних (%)

ня йодованої солі. Сіль є таким продуктом, що вживається усім дорослим населенням планети щоденно та приблизно в однаковій кількості. Тому більше 120 країн світу саме йодування цього продукту обрали в якості національної стратегії подолання йододефіциту. Проте, за даними ВООЗ/МРКІДЗ, такий вид профілактики є ефективним у разі досягнення частоти вживання йодованої солі в домогосподарствах не менше 90% [16, 17]. Незважаючи на те що Україна є найбільшим в Європі виробником та експортером йодованої солі, цей продукт серед населення країни є предметом вільного вибору [3]. За результатами нашого опитування, йодовану сіль використовували лише $37,5 \pm 1,5\%$ респондентів (394/1051). При цьому серед мешканок промислових кластерів частота вживання йодованої солі була вірогідно більшою і становила $43,6 \pm 2,3\%$ (207/475) проти $31,7 \pm 2,4\%$ (122/385) у вагітних із шахтарських міст та $34,0 \pm 3,4\%$ (65/192) у жінок із сільськогосподарських районів ($p < 0,05$), що було пов'язане як із традиціями в харчуванні, так і з відсутністю йодованої солі в торгівельній мережі окремих населених пунктів. Про вживання інших збагачених йодом продуктів (олія, хліб, молоко тощо) жодна респондентка не повідомила.

Медіана йодурії у вагітних є головним маркером їхнього йодного забезпечення, враховуючи, що майже 90% йоду виводиться із сечею. За сучасними рекомендаціями Міжнародної ради з контролю за йододефіцитними захворюваннями (МРКІДЗ), оптимальним рівнем йодурії в період вагітності є 150–230 мкг/л (ВООЗ, 2007) [17]. У нашому дослідженні медіана йодурії становила 78,2 мкг/л (ДІ 68,45:87,75) із коливаннями від 17 до 510,7 мкг/л. Лише у $14,2 \pm 1,1\%$ (149/1052) вагітних йодурія відповідала фізіологічній гестаційній нормі, у $85,8 \pm 1,1\%$ (903/1052) ці показники свідчили про недостатнє йодне забезпечення (мал. 2).

Як відомо, у разі недостатнього йодного забезпечення організму жінки під час гестації відбувається значна стиму-

ляція щитоподібної залози (ЩЗ) вагітної, що нерідко супроводжується порушенням її функції та негативно впливає на всі ланки обміну речовин, відбивається на процесах ембріогенезу, плацентатції та перебігу перинатального періоду. Крім цього, зниження функціональної активності ЩЗ жінки в першій половині вагітності призводить до незворотного погіршення процесів диференціації мозку, що значно погіршує генетичні можливості інтелектуального розвитку дитини [5, 11, 15].

Як свідчать дані літератури, у вагітних в йододефіцитних регіонах у 16–31% випадків спостерігається збільшення об'єму ЩЗ. Це зумовлено надмірною її стимуляцією за умов йодного дефіциту, який посилюється під час вагітності внаслідок фізіологічних процесів у цей період. За результатами ультразвукового дослідження ЩЗ вагітних було визначено, що середній її об'єм становив $16,7 \pm 0,6$ см³ (ДІ 15,6;17,8), проте в $38,7 \pm 1,5\%$ (407/1052) обстежених тиреоїдний об'єм був збільшеним.

Залізодефіцитні стани (ЗДС) – одна з загальнонаціональних проблем системи охорони здоров'я для більшості країн світу [16]. За даними літератури, у Центральній та Східній Європі, навіть в економічно розвинутих країнах, близько 10–12% жінок та 3–8% чоловіків страждають на ЗДА. Частіше на ЗДА страждають діти, особливо в періоди швидкого росту, підлітки, жінки репродуктивного віку, вагітні та матері-годувальниці. Здоров'я цих верств населення, особливо вагітних та жінок-годувальниць, тісно пов'язане з подальшою захворюваністю дітей. В Україні, за даними офіційної статистики, визначається зменшення поширеності ЗДА серед вагітних з 364 на 1000 вагітних у 2003 р. до 265/1000 у 2009 р., при цьому серед дитячого населення поширеність цього патологічного стану має тенденцію до збільшення (2000 р. – 35,9/1000, 2009 р. – 42,1/1000) з коливаннями від 74,5/1000 у дітей дошкільного віку до 165,2/1000 серед підлітків 15–17 років [13].

Вміст заліза в основних продуктах харчування

Назва продукту	Вміст заліза (мг/100 г продукту)
Какао-порошок	14,8
Квасоля	12,4
Печінка свиняча	12,0
Соя	11,8
Печінка яловича	9
Горох	6,8
Крупа гречана	6,6
Нирки та серце яловиче	5,9
Язик яловичий	5
Хліб пшеничний зерновий	4,8
М'ясо індички	4,0
Крупа вівсяна, житній хліб	3,9
М'ясо кроля	3,3
Конина	3,1
Ізюм, фундук	3
Яловичина	2,9
Яйце куряче	2,5
Груши, горіхи волоські	2,3
Яблука	2,2
Баранина	2,1
Здоба	2
Свинина	1,9
Курятина	1,6
Макарони	1,5
Буряк	1,4
Суниця	1,2
Сир твердий	1,2
Хліб пшеничний	1,1
Крупа рисова, манна	1
Кавун, диня, цибуля зелена, редис	1
Картопля, томати	0,9
Абрикос, горошок зелений, морква	0,7
Тріска	0,7
Виноград, персики	0,6
Капуста білокачанна, огірки, перець солодкий	0,6
Сир кисломолочний, бринза	0,5
Тиква, баклажани	0,5
Апельсин, грейпфрути	0,3
Молоко коров'яче, масло вершкове	0,2
Кефір	0,1

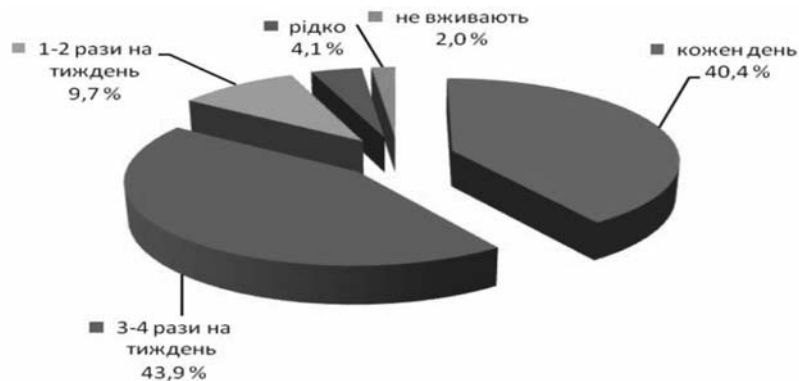
Гомеостаз заліза в організмі забезпечується в першу чергу його надходженням та регуляцією абсорбції в травному тракті, тому нераціональне харчування жінки до та під час вагітності значно впливає на забезпеченість її організму залізом. Найбільш ефективно залізо засвоюється з продуктів, де воно міститься у формі гему (тваринного походження). Засвоєння заліза із м'ясних продуктів є різним. Так, печінка містить значно більше заліза, але всмоктується воно менш інтенсивно, оскільки у субпродуктах залізо представлено феритином та гемосидерином. Деякі рослинні продукти також багаті на залізо, проте негемове. Його засвоєння відбувається важче, оскільки всмоктуванню заважають аскорбінова, пірвіноградна та бурштинова кислоти, фруктоза. Для адекватного забезпечення організму залізом оптимальним є регулярне вживання м'ясних страв разом з фруктами, овочами та соками. Саме таке поєднання гемового заліза, вітамінів та фруктових кислот дозволяє досягти максимальних показників засвоєння заліза у травному тракті (біодоступність понад 20%). Засвоєння заліза з риби та молока не перебільшує 10–12%, ще нижчий показник всмоктування з круп, яєць, сиру (табл. 4) [2, 14, 18].

Необхідна добова потреба заліза для дорослих невагітних жінок становить 18 мг, але під час вагітності потреба у цьому мікронутрієнті зростає, за різними джерелами, до 60 мг на добу [14, 18]. Для підтримки нормального балансу заліза під час вагітності необхідно, щоб запаси мікроелемента до запліднення були адекватними та кількість біодоступного мікронутрієнта, що надходить з їжею, була достатньою. Вагітність зумовлює формування залізодефіцитного стану у зв'язку з підвищеною потребою в залізі, яке є необхідним для розвитку плода, пов'язане з гормональними змінами, розвитком раннього гестозу, що заважає абсорбції в травному тракті мікронутрієнтів (заліза, магнію, фосфору, які необхідні для кровотворення). Наприкінці вагітності настає виснаження запасів заліза в організмі матері внаслідок його депонування у фетоплацентарному комплексі, зростання об'єму циркулюючої крові. Отже, на всю гестацію додатково необхідно 800–1200 мг заліза [2, 7, 14].

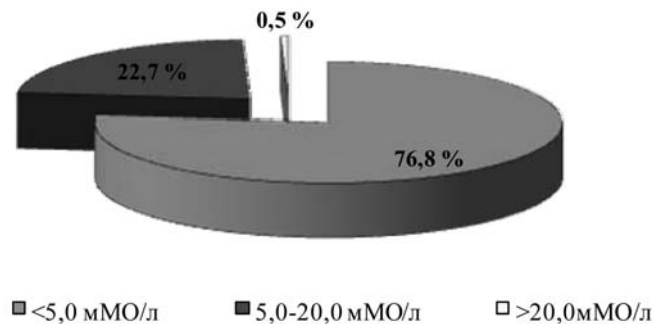
Під час опитування з'ясувалося, що були поінформовані про причини залізодефіциту 68,3±1,4% (718/1052) жінок, 26,7±1,4% (281/1052) не знали про цю проблему та 5±0,6% (453/1052) не відповіли на поставлене запитання. Серед джерел інформації медичні працівники були у 49,6±1,5% (521/1052), 18,8±1,4% (198/1052) отримали знання з книг та журналів, ще 25,4±1,4% (267/1052) узнали про залізодефіцит від засобів масової інформації (телебачення, радіо, Інтернет), 11,7±0,1% (123/1052) – від родичів та знайомих.

За даними проведеного дослідження, ситуація із вживанням вагітними м'яса та продуктів тваринного походження була дещо кращою порівняно із вживанням морепродуктів. М'ясо було присутнім у раціоні щоденно у 40,4±1,5% (425/1052), тричі на тиждень його вживали 44±1,5% (462/1052) жінок, 1 раз на тиждень – 9,5±1,5% (100/1052). Але у 7,9±109% (83/1052) вагітних м'ясо було присутнім у раціоні менше 1 разу на тиждень. Мешканки міських кластерів вказували на вживання як продуктів з натурального м'яса, так і напівфабрикатів, внаслідок чого м'ясні продукти значилися у їхньому раціоні частіше, ніж у сільських кластерах, де напівфабрикати залучалися до раціону значно рідше. Так, найчастіше щоденно вживали м'ясо у шахтарських містах – 45,5±2,5% (175/385), ще 38,7±2,5% – 3–4 рази на тиждень; менше 1 разу на тиждень отримували м'ясо та м'ясні продукти 15,8±1,5% (61/385). Серед мешканок промислових міст щоденно вживало м'ясо 39,2±2,2% (186/475), 3–4 рази на тиждень – 33,5±2,2%; 1 раз на тиждень та рідше – 13,2±2,2% (63/475). Проте серед вагітних, які мешкали у сільськогосподарських районах, такі продукти були при-

А К У Ш Е Р С Т В О



Мал. 3. Частота вживання м'ясних страв вагітними



Мал. 4. Частота гіпертиреотропіемії в новонароджених за даними скринінгу на вроджений гіпотиреоз у 2009 р.

сутніми у раціоні щоденно у $34 \pm 3,4\%$ (65/192), через день – у $45,6 \pm 3,6\%$, 1 раз на тиждень та рідше – у $8,3 \pm 3,5\%$ (16/192) – мал. 3.

Молочні продукти щоденно вживали в середньому половина вагітних ($51 \pm 1,5\%$; 359/1052) та ще $29,9 \pm 1,4\%$ (316/1052) жінок отримували їх 3–4 рази на тиждень. Частота вживання молока та молочних продуктів була рівнозначною незалежно від місця проживання. Однак непокоїть той факт, що $8,4 \pm 0,8\%$ (84/1052) вагітних вживали молоко менше 1 разу на тиждень або дуже рідко як у містах, так і у сільських районах.

Вживання фруктів та овочів вагітними як у міських, так і в сільських кластерах мало дещо сезонний характер. У середньому свіжі овочі та фрукти щоденно вживали $70,2 \pm 1,4\%$ жінок (741/1052), ще $21,1 \pm 1,3\%$ (223/1052) – 3–4 рази на тиждень. Проте лише у $13,7 \pm 1,06\%$ (144/1052) їх вживання відповідає рекомендованим ВООЗ нормативам (400 г на добу). Майже не отримували свіжих овочів та фруктів (менше 1 разу на тиждень) $7,3 \pm 0,8\%$ (77/1052) вагітних. Частота щоденного вживання овочів та фруктів була найбільшою серед мешканок сільських кластерів – $74,3 \pm 3,2\%$ (142/192) та шахтарських міст – $72,7 \pm 2,3\%$ (280/385) проти мешканок промислових міст – $67,4 \pm 2,2\%$ (320/475) $p < 0,05$.

Ще одна особливість харчування населення полягає у вживанні чаю та кави безпосередньо після прийому їжі. Внаслідок того, що ці напої містять значну кількість таніну, який заважає всмоктуванню заліза у травному тракті, дієтологи не рекомендують цього робити. За результатами нашого опитування встановлено, що більше половини вагітних ($55,0 \pm 1,53\%$; 581/1052) вживають чай або каву одразу після їжі, ще $31,3 \pm 1,43\%$ (331/1052) запивають їжу періодично у міських, так і у сільських кластерах.

Індикатором залізодефіцитних станів вважається частота ЗДА в популяції. У разі проведення скринінгового дослідження довести винятково залізодефіцитний характер

анемії є неможливим, особливо у вагітних. Проте, на думку експертів ВООЗ, якщо в популяції рівень гемоглобіну нижчий за вікову норму мають понад 5% населення, то питання залізодефіциту є загальнонаціональною проблемою, тому що частота сидеропенічного синдрому (прелатентний та латентний дефіцит заліза) перебільшує кількість анемії у 2–2,5 разу [18].

За результатами нашого дослідження, $5,5 \pm 0,7\%$ (57/1052) жінок повідомили про наявність анемії до настання вагітності. У III триместрі вагітності середній рівень гемоглобіну становив $108,5 \pm 0,1 \text{ г/л}$ [ДІ 106,9; 109,1] із діапазоном коливань від 64 г/л до 148 г/л. Під час обстеження було виявлене зниження рівня гемоглобіну ($< 110 \text{ г/л}$) у кожній другій вагітній – у $49,1 \pm 2,72\%$ (517/1052), з них у $8 \pm 0,9\%$ його рівень був нижчим за 90 г/л, що відповідало анемії середнього ступеня тяжкості (84/1052). Вірогідної різниці між мешканками міських та сільських регіонів нами не встановлено.

Недостатнє надходження йоду та заліза до організму вагітної призводить до обтяження перебігу перинатального періоду, підвищення частоти таких ускладнень, як невиношуваність та загроза переривання вагітності, хронічна внутрішньоутробна гіпоксія плода, фетоплацентарна недостатність, гестоз, затримка внутрішньоутробного розвитку плода. У малюків, народжених матерями із ЗДА, спостерігається більша втрата маси тіла в період ранньої адаптації та повільніше її відновлення [1, 6, 15].

Одним з маркерів дефіциту йоду є концентрація тиреотропіну в крові новонароджених, оскільки їх ЩЗ має нижчий вміст цього мікроелемента порівняно з дорослими. Це сприяє інтенсифікації обміну йоду в організмі новонародженої дитини. В умовах дефіциту йоду прискорення цього процесу можливе лише за рахунок додаткової стимуляції ЩЗ тиреотропіном гормоном. Отже, на територіях із дефіцитом йоду рівні ТТГ у новонароджених значно частіше перевищу-

ють нормативні значення, ніж у йодозабезпечених регіонах. Це явище отримало назву «транзиторна неонатальна гіпертиреотропінемія». У разі достатньої забезпеченості популяції йодом цей показник не перевищує 3%, при помірному йододефіциті він перевищує 20%. У регіонах з важким дефіцитом йоду питома вага новонароджених із підвищеним рівнем ТТГ може бути більшою за 40% (WHO, 2001) [16].

За результатами неонатального скринінгу 2009 р. значне підвищення рівня ТТГ (>20 мМО/л) спостерігалось у 0,5±0,05% новонароджених (104/20157); значення ТТГ у межах транзиторної гіпертиреотропінемії (5–20 мМО/л) мали 22,7±0,6% (4584/20157), що співвідноситься з помірним ступенем тяжкості йододефіциту (мал. 4) [15].

Отже, стан харчування більшості вагітних жінок у Луганській області є нераціональним, що створює передумови для формування дефіциту основних мікронутрієнтів.

ВИСНОВКИ

Незадовільне харчування населення зумовлено багатьма причинами, серед яких і низький рівень поінформованості з основних питань нутриціології. Наявність дефіциту йоду та заліза під час вагітності зумовлює необхідність запровадження як масової (загальнонаціональне йодування солі), так і індивідуальної профілактики дефіциту мікронутрієнтів шляхом призначення препаратів йоду та заліза групам населення з високим ризиком розвитку дефіцитних станів (діти, підлітки, вагітні та матері-годувальниці).

Нераціональное питания беременной как условие формирования дефицитных состояний

Н. А. Бельх, О. А. Валиев, Н. Н. Коваленко, Н. П. Миняйло, А. Я. Сапельников

В статье приведены результаты анализа анкетирования беременных, постоянно проживавших в Луганской области, проведенного в рамках 30-кластерного эпидемиологического исследования антен- и постнатальной обеспеченности детей микронутриентами (йодом и железом). Продемонстрировано влияние нерационального питания беременных на формирование йодо- и железодефицитных состояний. Сделан вывод о необходимости внедрения просветительных мероприятий среди населения с целью профилактики и ликвидации последствий дефицитных заболеваний.

Ключевые слова: беременность, плод, йодо- та железодефицитные состояния, питание.

Improper feeding of the pregnant us provision for condition of the formation deficiency

N. A. Belykh, O. A. Valiyev, N. N. Kovalenko, N. P. Minyaylo, A. Y. Sapelnikov

The article deals with some of the results of the regional study of the antenatal micronutrients formation of children (iron and iodine). The impact of the insufficient nutrition on the rate of the iodine deficiency

disorders and iron deficiency anemia in pregnant was demonstrated. The high level of iodine and iron deficiency disorders necessitates an integrate approach to their treatment and preventative measures.

Key words: pregnancy, fetus, iodine deficiency, iron deficiency, nutrition.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А. Состояние здоровья новорожденных в зависимости от обеспечения матери нутриентами / А.А. Баранов, Л.А. Щеплягина // Consilium medicum. Медиа Медика. – 2005. – С. 8–11.
2. Воронцов И.М. Питание беременных и кормящих женщин // Вопросы детской диетологии. – 2004. – Т. 2, № 1. – С. 11–13.
3. Етичні аспекти профілактики йодо-залежних захворювань: круглий стіл РТЗ: Матеріали третього Національного конгресу з біоетики. – К., 2007.
4. Звіт «Про національне дослідження вживання населенням харчових мікронутрієнтів». – К.: Прем'єр Медіа, 2004. – 64 с.
5. Касаткина Э.П. Роль асимптоматической гипотироксинемии у беременных с зобом в формировании ментальных нарушений у потомства // Проблемы эндокринологии. – 2003. – Т. 49, № 2. – С. 3–7.
6. Колгушкина Т.Н. Основы перинатологии. – М.: МИА, 2007. – 311 с.
7. Коровина Н.А. Влияние витаминов и микроэлементов на состояние здоровья беременной женщины / Н.А. Коровина, Н.М. Подзолков, И.Н. Захарова [и др.] // Лечащий врач. – 2004. – № 12. – С. 1–3.
8. Лукьянова Е.М. Основы лечебно-профилактического питания в охране здоровья детей и беременных женщин / Е.М. Лукьянова, В.Д. Отт // Журнал АМН Украины. – 2002. – Т.8, № 4. – С. 666–676.
9. Малиевский О.А. Неонатальный скрининг на гипотиреоз в определении тяжести зобной эндемии и оценке эффективности йодной профилактики // Педиатрия. – 2002. – № 1. – С. 45–48.
10. Маменко М.Є. Нераціональне харчування як передумова формування дефіциту йоду і заліза у дітей // Перинатология и педиатрия. – 2008. – № 3 (35). – С. 86–90.
11. Паньків В.І. Йодний дефіцит і вагітність: стан проблеми та шляхи її вирішення // Здоров'я України. – 2008. – № 5 (14). – С. 27–34.
12. Протоколи надання медичної допомоги дітям за спеціальністю «Дитяча ендокринологія»: Наказ МОЗ України № 254 від 27.04.2006 р. / МОЗ України. – К., 2006. – 88 с. – (Нормативний документ МОЗ України).
13. Стан здоров'я жіночого населення в Україні за 2009 рік. Статистично-аналітичний довідник МОЗ. – К.: Поліум, 2010. – 230 с.
14. Тутченко Л.И. Питание женщины во время беременности / Режим доступа http://medexpert.org.ua/modules/myarticle_storid_391.html.
15. Шилин Д.Е. Профилактика дефицита йода у беременной, плода, новорожденного // Гинекология. – 2000. – № 2 (6). – С. 173–176.
16. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring of their elimination: a guide for programme managers. – 2nd ed.— Geneva: WHO/Euro/NUT/, 2001. – P. 1–107.
17. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring of their elimination: a guide for programme managers. – 3rd ed. – Geneva, 2007. – P. 1–98.
18. Iron Deficiency Anaemia: Assessment, Prevention, and Control: a guide for programmer managers. – Geneva, 2001. – P. 1–114.
19. Situation and comparative analysis of food and nutrition policies in WHO European Member States. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2002 (document EUR/02/5035226).
20. Zimmermann M.B. Iodine supplementation of pregnant women in Europe: a review and recommendations / M. B. Zimmermann, F. Delange // Eur. J. Clin. Nutr. – 2005. – V. 58. – P. 979–984.

Ефективність утеротонічної терапії післяпологових гіпотонічних кровотеч

О.В. Голяновський, О.І. Глушко

Кафедра акушерства та гінекології № 1 НМАПО ім. П.Л. Шупика

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

У статті представлено результати вивчення ефективності та безпечності застосування утеротонічного препарату пролонгованої дії – карбетоцину для спинення гіпотонічної кровотечі в ранній післяпологовий період. Доведено, що новий терапевтичний підхід дозволяє досягти швидкого спинення кровотечі, зменшити об'єм крововтрати, знизити частоту хірургічного гемостазу та необхідність використання препаратів крові.

Ключові слова: акушерські кровотечі, тонус матки, карбетоцин, окситоцин.

В акушерській практиці кровотечі продовжують залишатися найбільш серйозною проблемою, оскільки серед причин материнської смертності впевнено утримують другу позицію і становлять у середньому 20% [4]. Частота пологів, ускладнених матковою кровотечею, в Україні становить від 8 до 10% [5]. У 2–5% випадків кровотечі пов'язані з гіпо- та атонічними станами матки, а кожній 2–3-й такій жінці видаляється матка [1, 2, 6, 7]. На сьогоднішній день переважають випадки гіпотонічної кровотечі з помірною крововтратою та хвилеподібним перебігом [3, 6].

Для гіпотонічних та атонічних кровотеч притаманні мавсивність та раптовість виникнення. Більшість випадків післяпологових кровотеч можна попередити шляхом звичайного застосування кваліфікованим персоналом активного ведення III періоду пологів. Цей підхід передбачає вживання низки заходів, які включають застосування профілактичних препаратів, що стимулюють скорочення матки під час або одразу після народження дитини, раннє затискання пуповини і її пересічення та контрольовану тракцію задля народження плаценти [11, 12].

Однією із складових лікування гіпотонічних та атонічних кровотеч є введення утеротонічних препаратів. Усім відомий окситоцин в терапевтичних дозах викликає короточасні, ритмічні скорочення тіла і дна матки, не виявляє суттєвого впливу на тонус нижнього сегмента матки і швидко руйнується окситоциназою. Поряд із вже існуючими утеротонічними препаратами в клінічній практиці з'явився новий, нещодавно синтезований препарат – агоніст окситоцину карбетоцин. Карбетоцин (пабал) зв'язується з рецепторами окситоцину в міометрії, що призводить до ритмічних скорочень міометрія, збільшує частоту скорочень та підвищує тонус матки [10]. Існують дослідження, що стосуються вивчення ефективності профілактичного використання карбетоцину під час операції кесарева розтину з епідуральною або спінальною анестезією для запобігання атонії матки [9]. Добрі результати отримані під час вивчення ефективності профілактичного використання карбетоцину в жінок з групи високого ризику розвитку гіпо-, атонічної кровотечі в разі вагінальних пологів [8].

Метою нашої роботи стало дослідження ефективності та безпечності застосування нового утеротонічного препарату тривалої дії карбетоцину для лікування гіпотонічних кровотеч у післяпологовий період.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження було включено 50 пацієнток з гіпотонічною кровотечею в ранній післяпологовий період. До основної групи входило 25 породілей, яким до складу терапії гіпотонічної кровотечі в ранній післяпологовий період у якості утеротонічного засобу було включено агоніст оксито-

цину – карбетоцин (пабал). Препарат вводили внутрішньовенно в дозі 100 мкг.

У контрольній групі було 25 породілей, які отримували загальноприйнятту терапію гіпотонічної кровотечі: з утеротонічною метою їм внутрішньовенно крапельно вводили окситоцин у дозі 10 ОД у 250 мл ізотонічного розчину.

Обидві групи були репрезентативними за віком, соматичним та гінекологічним анамнезом. Аналізували тільки групи жінок з пологами через природні пологові шляхи з активним веденням III періоду пологів, в яких крововтрата становила більше 0,5% маси тіла.

За проведеними клінічними дослідженнями визначали час спинення кровотечі, об'єм крововтрати, необхідність хірургічного гемостазу. Порівнювали безпечність та ефективність кожної з методик, здатність підтримувати тонус матки та запобігати розвитку масивної акушерської кровотечі.

Об'єм крововтрати визначали кількісно шляхом збирання втраченої крові в спеціальну мірну посудину, а також за клінічними даними.

На 3-тю добу післяпологового періоду проводили ультразвукове дослідження органів малого таза з метою визначення інволюції матки. Трансабдомінальне сканування проводили на апараті SSA-660A («Toshiba Hario» – 2008 р.) конвексним датчиком з частотою 2–5 мГц.

Отримані цифрові дані оброблені методом варіаційної статистики за допомогою програми «Microsoft Excel» із застосуванням парного критерію Стьюдента (t).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У всіх жінок досліджуваних груп вагітність закінчилась терміновими пологами із середнім терміном гестації 39,5 тиж. Вік жінок в обох групах достовірно не відрізнявся і коливався від 18 до 39 років. Більшість пацієнток з основної та контрольної груп – першороділлі, відповідно 68% і 74% ($p > 0,05$).

Ускладнений перебіг вагітності спостерігався у 92% обстежених основної групи. Так, у 14 (56%) пацієнток перебіг вагітності був ускладнений загрозою переривання вагітності в різні терміни, у 16 (64%) – анемією легкого або середнього ступеня тяжкості, у 5 (20%) – плацентарною дисфункцією, у 4 (16%) – преєклампсією легкого або середнього ступеня тяжкості, у 2 (8%) – безсимптомною бактеріурією.

Перебіг вагітності був без ускладнень тільки у 4 (16%) жінок контрольної групи. У 11 (44%) вагітних спостерігалась загроза переривання вагітності в різні терміни, у 12 (48%) – анемія, у 3 (12%) – пієлонефрит, у 4 (16%) – преєклампсія, у 3 (12%) – плацентарна дисфункція.

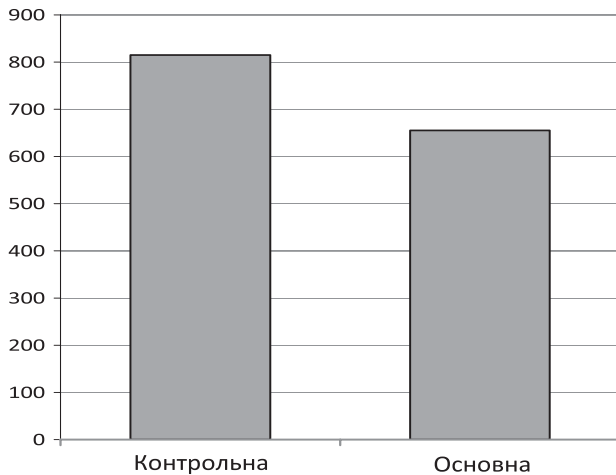
Після внутрішньовенного введення 100 мкг карбетоцину відновлення тонусу матки та спинення кровотечі настало через 2–2,5 хв (150 ± 12 с), а в разі застосування окситоцину тривалість кровотечі становила 5 хв і більше – 300 ± 18 с ($p < 0,05$).

Також було встановлено, що в основній групі середня крововтрата становила 655 ± 17 мл на відміну від 815 ± 20 мл у контрольній групі. Отже, в разі застосування карбетоцину середня крововтрата була на 160 мл меншою, ніж після введення окситоцину (малюнок).

З метою спинення кровотечі в 1 породіллі контрольної групи з об'ємом крововтрати більше 1% від маси тіла було здійсне-

Клінічні ускладнення в групах дослідження

Ускладнення	Основна		Контрольна	
	Абс. число	%	Абс. число	%
Додатковий зовнішній масаж матки	1	4	3	12
Масивна акушерська кровотеча	-	-	1	4
Хірургічний гемостаз	-	-	2	8
Субінволюція матки	1	4	4	16



Середня крововтрата в пологах у досліджуваних групах

но перев'язування магістральних судин (маткові, яєчникові судини) та перев'язування крижово-маткових зв'язок. Необхідність виконання екстирпації матки в 1 пацієнтки контрольної групи виникла внаслідок масивної кровотечі в ранній післяпологовий період з розвитком геморагічного шоку, синдрому ДВЗ, що потребувало використання рекомбінантного активованого фактора VII (rFVIIa), транексамової кислоти, препаратів крові з проведенням ПТТ (таблиця).

У всіх породілей основної і контрольної групи була зібрана інформація стосовно небажаних ефектів, що могли бути пов'язані з прийомом препаратів. Побічні реакції на введення препаратів в обох групах були схожими, кількість цих ускладнень достовірно не відрізнялась ($p > 0,05$). Найбільш частою скаргою була незначна, короткотривала нудота, що не потребувала додаткового лікування. У групі застосування карбетоцину 10 породілей (40%) скаржилися на незначний біль спастичного характеру внизу живота, що минав самовільно. Даний факт можна пояснити більш вираженою утеротонічною дією карбетоцину порівняно з окситоцином, в групі застосування якого даний симптом відсутній.

Спостереження за пацієнтками в післяпологовий період дали змогу зробити висновки, що випадки субінволюції матки рідше зафіксовані в основній групі (4% проти 16% у контрольній групі; $p < 0,05$).

ВИСНОВКИ

Проведене нами дослідження свідчить про високу клінічну ефективність, безпечність застосування препарату карбетоцину для лікування гіпотонічних післяпологових кровотеч. Використання даного засобу з вираженою, довготривалою утеротонічною дією дозволяє досягти швидкого відновлення тону матки та спинення кровотечі, зменшити об'єм крововтрати, знизити частоту оперативних втручань та необхідність вливання препаратів крові в післяпологовий період і тим самим поліпшити прогноз та зберегти репродуктивну функцію породілей. Результати проведеного дослідження дають змогу рекомендувати даний препарат не тільки з метою профілактики кровотечі в

післяпологовий період, але й для лікування гіпотонічних та атонічних акушерських кровотеч.

Эффективность утеротонической терапии послеродовых гипотонических кровотечений О.В. Голяновский, О.И. Глушко

В статье представлены результаты изучения эффективности и безопасности использования утеротонического препарата пролонгированного действия – карбетоцина для остановки гипотонического кровотечения в ранний послеродовой период. Доказано, что новый терапевтический подход позволяет достичь быстрой остановки кровотечения, уменьшить объем кровопотери, снизить частоту хирургического гемостаза и необходимость вливания препаратов крови.

Ключевые слова: акушерские кровотечения, тонус матки, карбетоцин, окситоцин.

the efficiency of uterotonic drugs for the hypotonic haemorrhage cessation O.I. Glushko, O. V. Golyanovskyy

The article is focused on the results of learning the efficiency and safety of uterotonic drugs of the prolonged action of carbetocin use for the hypotonic haemorrhage cessation in the early postpartum period. It is proved, that the new therapeutic approach makes it possible to reach quick bleeding cessation, to reduce hemorrhage, to decrease the frequency of usage of surgical hemostasis and the necessity of blood preparations infusion.

Key words: obstetrical bleedings, uterine tonus, carbetocin, oxytocin.

ЛІТЕРАТУРА

1. Айламазян Э.К. Акушерство: учебник для мед. вузов. – 5-е изд., доп. – СПб.: СпецЛит, 2005. – 527 с.
2. Бакшеев М.С. Маткові кровотечі в акушерстві. – Масивні акушерські кровотечі: ефективність органозберігаючих методів хірургічного гемостаза. К.: Здоров'я, 1966. – 342 с.
3. Барковский Д.Е. Послеродовое гипотоническое кровотечение: рекомендации ВОЗ по оказанию медицинской помощи // Патология. – 2005. – № 3. – С. 8–11.
4. Каміньський В.В., Голяновський О.В. Масивні акушерські кровотечі: диференційований підхід до хірургічного гемостаза // Здоровье женщины. – 2009. – № 3 – С. 27–30.
5. Морозова И.А. Кровотечения во второй половине беременности (дородовые) // Новости медицины и фармации. – 2008. – № 253. – С. 70–74.
6. Пути снижения материнской смертности, обусловленной акушерскими кровотечениями / В.И. Кулаков, В.Н. Серов, А.М. Абубакирова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2001. – № 1. – С. 3–5.
7. Bakshi S. Indications for and outcomes of emergency peripartum hysterectomy. A five-year review / S. Bakshi, B.A. Meyer // J. Reprod. Med. – 2000. – Vol. 45, N 9. – P. 733–737.
8. Boucher M., Nimrod C.A., Tawagi G.F. et al. Comparison of carbetocin and oxytocin for the prevention of postpartum hemorrhage following vaginal delivery: a double-blind randomized trial // Obstet. Gynaecol. Can. – 2004. – V. 26 (5). – P. 481–488.
9. Dansereau J., Joshi A.K., Helewa M.E. et al. Double-blind comparison of carbetocin versus oxytocin in prevention of uterine atony after caesarean section // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1999. – V. 180 (3 Pt 1). – P. 670–6.
10. Hunter D.J., Shulz P., Wassenaar W. Effects of carbetocin, a long acting oxytocin analog on the postpartum uterus // Clin. Pharm. Therapy. – 1992. – V. 52. – P. 60–67.
11. Prendiville W.S. et al. Active versus expectant management in the third Stage of labor // Cochrane Review, March, 9, 2000. In: The Cochrane Library, Issue 4, 2001.
12. Prevention and Treatment of Postpartum Haemorrhage: New Advances for Low Resource Settings Joint Statement International Confederation of Midwives (ICM) International Federation of Gynaecology and Obstetrics (FIGO). November, 2006.

Плацентарна дисфункція у вагітних з ревматичними вадами серця

Т.В. Авраменко, Ю.Й. Геревич, С.Є. Савченко

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

У статті наведено дані доплерографічного моніторингу стану матково-плацентарної та плодової гемодинаміки у вагітних з ревматичними вадами серця. На підставі отриманих даних встановлено, що наявність і прогресування ревматичних вад серця призводить до порушень гемодинамічних процесів у системі мати–плацента–плід і в тяжких випадках може порушувати нормальний перебіг вагітності та пологів, призводити до збільшення їх ускладнень.

Ключові слова: вагітність, ревматичні вади серця, плацентарна дисфункція, ускладнення, матково-плацентарно-плодова гемодинаміка.

Перинатальна охорона плода та зниження захворюваності новонароджених є найпріоритетнішим напрямком сучасної перинатології. Даними сучасних досліджень доведено, що екстрагенітальні захворювання у вагітних є однією з головних причин материнської та перинатальної смертності, ускладнень вагітності і пологів, порушення розвитку плода і стану новонародженого [1–3].

Дуже часто за наявності різних нозологічних форм екстрагенітальної патології вагітність ускладнюється плацентарною недостатністю, сприяючи гіпоксії, затримці внутрішньоутробного росту плода, недоношеності, порушенню мозкового кровообігу, респіраторному дистрес-синдрому у новонароджених, артеріальній дистонії, захворюванням нирок, порушенням статевого розвитку, імунodefіциту в дитячого віку [4, 5].

Удосконалення надання медичної допомоги жінкам дозволило розширити показання до збереження вагітності у цих хворих. Це, у свою чергу, призвело до значного зростання кількості вагітних з тяжкою екстрагенітальною патологією, що збільшило число ускладнень під час вагітності [6,7].

Можливість дослідження матково- та фетоплацентарного кровотоку з'явилась завдяки втіленню в пренатальну діагностику доплер-УЗД та кольорового доплерівського картування. Це достатньо інформативний сучасний метод, який дозволяє оцінити стан гемодинаміки в матковій артерії, артерії стінки матки, артерії плаценти, артеріях та вені пуповини, аорті плода, кровотік у басейні середньої мозкової артерії, венозному протоці – тобто в тих важливих ланках, що забезпечують розвиток і функціонування органів та систем плода [8, 9]. При цьому в більшості спостережень гемодинамічні порушення характеризуються універсальністю та однотипністю змін незалежно від стану плода та етіопатогенетичного фактора [10, 11].

Ревматична серцева патологія зумовлює численні ускладнення вагітності, пологів та післяпологового періоду. Зокрема, під час вагітності існує велика імовірність розвитку плацентарної дисфункції, що призводить до хронічної гіпоксії плода (33,2%) та затримки його розвитку (10%) [9]. Ці патологічні стани призводять до порушення розвитку чи пошкодження центральної нервової системи плода, супроводжуються зниженням адаптації в ранній неонатальний період, а в наступному сприяють порушенню психомоторного та інтелектуального розвитку дітей [12–14].

Все вищевикладене показує необхідність дослідження стану фетоплацентарної системи в жінок з ревматичними вада-

ми серця для вирішення питання про подальше ведення вагітності та прогнозування перебігу патологічного процесу для визначення ступеня тяжкості захворювання і вибору адекватного лікування.

Мета дослідження – визначити особливості стану фетоплацентарної системи у вагітних з ревматичними вадами серця залежно від активності ревматичного процесу, виду вади серця, стадії серцевої недостатності та оцінити наявність і ступінь кореляційного зв'язку між показниками матково-плацентарної гемодинаміки та ускладненнями вагітності і пологів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 57 вагітних з ревматичними вадами серця, які були розподілені на 3 групи залежно від стадії серцевої недостатності (СН) та активності ревматичного процесу: I група – 11 жінок із СН0 та неактивною фазою ревматичного процесу; II група – 36 жінок із СНI, які були розподілені на дві підгрупи по 18 осіб залежно від активності ревматичного процесу (неактивна фаза або I ступінь активності); III група – 10 вагітних із СНIIA та I ступенем активності ревматичного процесу. Контрольна група – 30 здорових вагітних.

Були застосовані такі методи дослідження: ультразвукова діагностика (УЗД) та доплерометрія з використанням апарата «Алока-SSD 2000» (Японія), забезпеченого спеціалізованими програмами для розрахунків терміну вагітності (за Cambell та Hansmann) і маси плода (за Shepard).

Для вивчення матково-плацентарної і фетоплацентарної гемоциркуляції, реєстрували спектр кровотоку в маткових артеріях, артеріях стінки матки, судинах плаценти, пуповини, в аорті та середньомозковій артерії (СМА) плода, вені пуповини й венозній протоці. Для ідентифікації судин застосовували кольорове доплерівське картування (КДК). Для вимірювання доплерометричних показників у маткових артеріях досліджували ділянки, латеральні до нижнього відділу матки. Для отримання доплерівського спектра розміщували контрольний об'єм у середині судини. Артерії стінки матки вивчали в місці локалізації плаценти, а артерії плаценти – безпосередньо в її материнській частині. Судини пуповини досліджували за допомогою дуплексного доплера, тільки у випадках верифікованого маловоддя застосовували КДК. Аорту досліджували у низхідному відділі. Датчик орієнтували вздовж довгої осі плода й ідентифікували грудний відділ аорти. Для дослідження СМА голівку плода сканували так само, як і в разі вимірювання біпаріетального діаметра. Після цього отримували кольорове доплерівське зображення артеріального кола мозку (Willisii) у щілині Сильвія, у площині, яка є дещо наближеною до основи черепа. Потім для кожної судини обчислювали пульсовий (PI), резистентний (RI) індекси та систоло-діастолічне співвідношення (S/D), для венозної протоки – максимальну швидкість кровотоку. Швидкісні показники підраховували з урахуванням $\cos \alpha$ (45–55°).

Для оцінки ступеня кореляційного зв'язку між показниками матково-плацентарної гемодинаміки та ускладненнями вагітності та пологів проведено кореляційний аналіз за допомогою визначення точкового бісеріального коефіцієнта кореляції. Розраховували точковий бісеріальний коефіцієнт кореляції [15, 16]:

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

$$r_{pb} = \frac{\bar{X}_1 - \bar{X}_0}{S_x} \cdot \sqrt{\frac{n_1 n_0}{n(n-1)}}, \quad (1)$$

$$\text{де } S_x = \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{i=1}^n (x_i - \bar{X})^2}, \quad (2)$$

де S_x – стандартне відхилення значень x_i коло \bar{X} ;
 \bar{X}_1 – середнє значення по X , що мають одиниці по Y ;
 \bar{X}_0 – середнє значення по X , що мають нулі по Y ;
 n_0 – число вимірювань, що мають нуль по Y ;
 n_1 – число вимірювань, що мають одиницю по Y ;
 n – загальна кількість спостережень.

Коефіцієнт r_{pb} приймає значення від -1 до +1. Оцінку значимості коефіцієнта r_{pb} провадиться шляхом перевірки нульової гіпотези, використовуючи критеріальну статистику t :

$$t = \frac{r_{pb}}{\sqrt{(1-r_{pb}^2):(n-2)}}, \quad (3)$$

що наближено відповідає t - розподіленню Стюдента з числом степені свободи $v=n-2$. Нульова гіпотеза H_0 відхиляється із заданою довірчою вірогідністю й приймається альтернативна гіпотеза H_1 , тобто коефіцієнт r_{pb} признають значимим при $t > t_{q,v}$, де $t_{q,v}$ – критичне значення для розподілення Стюдента при заданому q . Якщо $t < t_{q,v}$, то приймається H_0 із заданою довірчою вірогідністю.

У нашому дослідженні $q=0,05$, $v=57$, заданий рівень довірчої вірогідності $\alpha=1- q=1-0,05=0,95$.

Усі показники статистично оброблялися за допомогою програми «STATISTICA. 5.0. for Windows» з включенням методу Стюдента. Критерієм вірогідності було $p < 0,05$.

Сприятливий перебіг вагітності, зростання та розвиток плода великою мірою залежать від стану плаценти, що є основним фактором, який визначає надходження кисню та поживних речовин до плода.

Для вивчення та оцінки особливостей становлення матково-плацентарної та плодової гемодинаміки у вагітних з ревматичними вадами серця проводили доплерографію, яка посідає основне місце за своєю інформативністю і дозволяє виявляти гемодинамічні порушення функції плаценти ще на ранніх, доклінічних стадіях.

Аналіз отриманих даних показав, що порівняно з групою здорових вагітних у жінок з ревматичними вадами серця спостерігалось достовірне порушення деяких ланок матково-плацентарно-плодової гемодинаміки залежно від стадії СН та активності ревматичного процесу (табл. 1).

Аналізуючи результати дослідження матково-плацентарно-плодового кровотоку у вагітних з ревматичними вадами серця, було виявлено, що первинно спостерігались порушення матково-плацентарної гемодинаміки. Зміни кровотоку в артерії пуповини, СМА та аорті плода, як правило, мають вторинний характер.

Так, дослідження маткових артерій виявило наявність патологічних кривих швидкості кровотоку з різним ступенем порушень, залежно від вираженості активності ревматичного процесу та стадії СН. Критеріями порушення матково-плацентарної гемодинаміки були: зниження діастолічного компонента кровотоку, дикротична вирізка у фазу ранньої діастолі. Якщо у здорових вагітних показники резистентності судин були в межах норми (PI – 0,89±0,01, RI – 0,44±0,13), то у вагітних з ревматичними вадами серця відбувалося значне підвищення резистентності залежно від стадії СН: при СН I PI – 1,73±0,13, RI – 0,75±0,03; при СН II PI – 2,03±0,19, RI – 1,01±0,012.

Таблиця 1

Показники маткового та фетоплацентарного кровотоку в обстежених вагітних

Показник		Значення показника в групах вагітних залежно від стадії серцевої недостатності та активності ревматичного процесу				Контрольна група
		СН 0		СН I		
		неактивна	неактивна	активність I ст.	активність I ст.	
СМА:	PI	1,38±0,04	(1,87±0,14)*	(1,89±0,01)*	(2,23±0,18)* #	1,34±0,04
	RI	0,75±0,03	(0,79±0,03)*	(0,92±0,06)*	(1,18±0,23)* #	0,73±0,03
Аорта плода:	PI	1,96±0,17	1,93±0,19	(2,32±0,21)*	2,43±0,19	1,98±0,08
	RI	0,84±0,08	0,86±0,01	0,86±0,01	0,89±0,012	0,83±0,05
Венозна протока:	Vmax	36,1±3,6	(65,41±6,52)* ^	(123,1±8,01)* ^	(162,53±9,02)* #	36,7±3,2
	CD	2,01±0,2	2,02±0,1	2,06±0,1	2,76±0,2	2,01±0,1
Артерії пуповини:	PI	0,77±0,039	(1,36±0,06)* ^	(1,63±0,01)* ^	(1,98±0,09)* #	0,74±0,37
	RI	0,58±0,026	(0,71±0,01)* ^	(0,83±0,07)* ^	(0,99±0,083)* #	0,54±0,17
Артерії плаценти:	PI	0,47±0,02	0,49±0,01	0,51±0,13	0,42±0,01	0,47±0,02
	RI	0,30±0,05	0,32±0,01	0,34±0,01	0,37±0,01	0,31±0,03
Артерії стінки матки:	PI	0,45±0,07	0,45±0,03	0,46±0,02	0,48±0,03	0,43±0,02
	RI	0,32±0,06	0,36±0,01	0,36±0,03	0,47±0,01	0,34±0,04
Маткова артерія:	PI	0,94±0,03	(1,63±0,04)* ^	(1,73±0,13)*	(2,03±0,19)* #	0,89±0,01
	RI	0,47±0,16	(0,69±0,01)* ^	(0,75±0,03)* ^	(1,01±0,012)* #	0,44±0,13

Примітки: вірогідність різниці показників $p < 0,05$.

* – відносно показників у жінок контрольної групи;

^ – між підгрупами жінок із СН I та неактивною фазою або I ступенем активності ревматизму;

° – між групами жінок із СН 0 та СН I та неактивною фазою ревматизму;

– між групами жінок із СН I та СН II та I ступенем активності ревматизму.

Кореляційний зв'язок між показниками матково-плацентарної гемодинаміки та ускладненнями вагітності та пологів у вагітних з ревматичними вадами серця

Показник	Преєклампсія	Дистрес плода	СЗРП	Асфіксія новонароджених
Венозна протока (Vmax, CD)	r=0,43, p<0,05	r=0,83, p<0,05	r=0,76, p<0,05	r=0,62, p<0,05
Артерії пуповини (PI, PI)	r=0,47, p<0,05	r=0,78, p<0,05	r=0,74, p<0,05	r=0,61, p<0,05
Маткова артерія (PI, PI)	r=0,61, p<0,05	r=0,36, p<0,05	r=0,43, p<0,05	r=0,33, p<0,05
СМА (PI, PI)	r=0,32, p<0,05	r=0,64, p<0,05	r=0,71, p<0,05	r=0,54, p<0,05

Патологічні криві швидкості кровотоку в артеріях пуповини характеризуються зниженням кінцевої діастолічної швидкості кровотоку, що свідчить про значне збільшення периферійного судинного опору плодової частини плаценти та проявляється підвищенням індексів судинного опору.

Результати досліджень довели, що показники резистентності в артеріях пуповини в жінок з набутими вадами серця достовірно відрізнялись від таких у здорових вагітних. Установлено достовірне підвищення резистентного індексу в жінок з набутими вадами серця залежно від стадії СН: 0,71±0,01 – при СН I, 0,99±0,083 – при СН ІА проти 0,54±0,17 у групі контролю.

Патологічні гемодинамічні зміни в мозкових судинах плода в умовах помірного дистресу плода характеризуються підвищенням судинного опору в басейні СМА, що є фактором ризику ускладненого перебігу неонатального періоду, призводить до зниження компенсаторних можливостей новонародженого і порушує процеси адаптації.

У разі поглиблення патологічних змін у мозкових судинах плода відбувається підвищення діастолічної швидкості кровотоку, тому при вираженому стражданні плода відзначається зниження індексів судинного опору в мозкових судинах.

Збільшення мозкового кровотоку є показником компенсаторної централізації плодового кровообігу в умовах зниженої плацентарної перфузії, що є проявом вираженого дистресу плода.

Спостерігається достовірне підвищення індексу пульсації СМА плода у вагітних з ревматичними вадами серця та наявністю серцевої недостатності: 1,87±0,14 – при СН I; 2,23±0,18 – при СН ІА проти 1,34±0,04 у здорових.

Також аналіз результатів доплерометрії показав, що за наявності ревматичних вад серця є порушення в системі плацента–плід, про що свідчить достовірне збільшення швидкості кровотоку у венозній протоці у вагітних цієї групи.

Ці зміни, очевидно, є компенсаторною реакцією, спрямованою на захист плода при недостатньому постачанні його киснем. Виходячи з цього, можна вважати, що збільшення максимальної швидкості кровотоку у венозній протоці є ранньою доклінічною ознакою дистресу плода і критерієм для включення вагітних до групи підвищеного ризику перинатальної патології.

Дослідження матково-плацентарної гемодинаміки виявило також достовірні зміни показників залежно від ступеня активності ревматичного процесу. Так, у вагітних із СН I в активній стадії виявлено підвищення резистентності в артерії пуповини – 0,83±0,01 проти 0,71±0,01 при неактивній фазі, а також наростання середньої швидкості у венозній протоці плода – 123,1±8,01 проти 65,41±6,52. Дані зміни свідчать про більш несприятливий прогноз щодо перинатальних ускладнень у вагітних з активною фазою ревматичного процесу.

Для встановлення наявності та характеру взаємозв'язку між патологічними змінами матково-плацентарної гемодинаміки та ускладненнями вагітності та пологів проведено кореляційний аналіз. Виявлено прямий кореляційний зв'язок між деякими показниками матково-плацентарної гемодинаміки та певними ускладненнями вагітності та пологів (табл. 2).

Аналіз наведених результатів дослідження свідчить, що у вагітних з ревматичними вадами серця спостерігаються патологічні зміни показників маткового, плацентарного та плодового кровотоку за даними УЗД, доплерометрії, причому вираженість цих змін найвища в жінок з більш високою стадією СН та активністю ревматичного процесу, що свідчить про негативний вплив ревматичної хвороби серця на формування та функціонування маткового, плацентарного та плодового кровотоку.

У свою чергу, патологічні зміни показників маткового, плацентарного та плодового кровотоку впливають на збільшення частоти розвитку певних ускладнень вагітності та пологів, які становлять загрозу для стану здоров'я матері (преєклампсія) та плода (плацентарна недостатність, дистрес плода, СЗРП, асфіксія новонароджених).

ВИСНОВКИ

У вагітних з ревматичними вадами серця виявлено патологічні зміни показників маткового, плацентарного та плодового кровотоку за даними УЗД, доплерометрії, причому вираженість цих змін була найвищою в жінок з більш високою стадією СН та активністю ревматичного процесу.

Оцінка даних доплерометрії дозволяє виявити ранні доклінічні ознаки дистресу плода, визначити критерії для включення вагітних у групу високого ризику розвитку перинатальної патології і проведення цілеспрямованих лікувальних-профілактичних заходів.

Установлено кореляційну залежність між ступенем вираженості патологічних змін у матково-фето-плацентарному комплексі в жінок з ревматичними вадами серця та частотою розвитку в них ускладнень вагітності та пологів: преєклампсії, плацентарної недостатності, дистресу плода, СЗРП, асфіксії новонароджених.

Плацентарная дисфункция у беременных с ревматическими пороками сердца Т.В. Авраменко, Ю.И. Геревич, С.Е. Савченко

В статье приведены данные доплерографического мониторинга состояния маточно-плацентарной и плодовой гемодинамики у беременных с ревматическими пороками сердца. При анализе полученных данных установлено, что наличие и прогрессирование ревматических пороков сердца приводит к нарушению гемодинамических процессов в системе мать–плацента–плод и в тяжелых случаях может нарушать нормальное течение беременности и родов, приводит к увеличению частоты их осложнений.

Ключевые слова: беременность, ревматические пороки сердца, плацентарная дисфункция, осложнения, маточно-плацентарная и плодовая гемодинамика.

The placental dysfunction in pregnant with rheumatic heart diseases T. Avramenko, G. Gerevich, S. Savchenko

The data of monitoring of mother-placental and fetus hemodynamics in pregnant with rheumatic heart diseases have shown in article. In result of analysis of data it was determine that rheumatic heart dis-

eases being and grow result in disorders of system of mother-placenta-fetus, which in for one's turn part influence on increase of frequency of complication of pregnancy and delivery.

Key words: pregnancy, rheumatic heart diseases, placental disfunction, complications, utero-placental-fetus hemodynamic.

ЛІТЕРАТУРА

1. Лукьянова Е.М. Перинатальная окр-рана плода на современном этапе. Задачи и перспективы// Доктор. – 2001. – № 3. – С. 8–9.
 2. Наблюдение и обследование беременных с экстрагенитальной патологией // 36. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К., 1999. – С. 315.
 3. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии. – М.: Триада-Х, 2005. – 816 с.
 4. Козаева Т.З. Состояние системной гемодинамики у первородящих с ге-

стозом при нарушении становления системы репродукции и ее роль в прогнозировании и профилактике: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Барнаул, 1998.
 5. Гутман Л.Б. Актуальні питання екстрагенітальної патології у вагітних// Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1992. – № 1. – С. 38–41.
 6. Вудли М., Уелан А. Терапевтический справочник Вашингтонского университета. – М.: Практика, 1995.
 7. Szekely P., Turner R., Snaith L. Pregnancy and the changing pattern of

rheumatic heart disease // Br. Heart J. – 1993. – V. 35. – P. 1293–1299.
 8. Медведев М.В. Применение метода Допплера в исследовании плода // Ультразвук. диагн. акуш. гин. педиат. – 1994. – № 3. – С. 136–141.
 9. Медведев М.В. и др. Допплерография в акушерстве. – М., 1999. – С. 11–160.
 10. Грищенко В.И., Щербина Н.А, Гузь С.В. Перинатальная гипоксия. – Харьков, 1993. – 124 с.
 11. Тютюнник В.Л. Влияние инфекции на течение беременности, плод и новорожденного// Вестник акуш. и гинек. – 2001. – № 1. – С. 20–23.
 12. Bras H.S. The use of Doppler ultrasound to assess intrauterine growth retardation in the fetus // Semin. Perinatol. – 1988. – № 12. – P. 40–43.
 13. Fleisher A., Schulman H., Farmakides G. et al. Umbilical artery velocity waveforms and intrauterine growth retardation// Am. J. Obstet. Gynec. – 1985. – V. 151. – P. 502–505.
 14. Whittenmore R., Hobbins J.C., Engle M.A. Pregnancy and its outcome in women with and without surgical treatment of congenital heart disease // Am. J. Cardiol. – 1982. – V. 50. – P. 641–645.
 15. Методика статистической обработки медицинской информации в научных исследованиях / В.П. Осипов, Е.М. Лукьянова, Ю.Г. Антипкин и др.: Под ред. В.П. Осипова. – К.: Планета людей, 2002. – 200 с.
 16. Гаек Я. Теория ранговых критериев / Я. Гаек, З. Шидак: Пер. с англ. / Под ред. Л.Н. Большева. – М.: Наука, 1971. – 375 с.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

В МИРЕ КАТАСТРОФИЧЕСКИ НЕ ХВАТАЕТ АКУШЕРОК

Британская благотворительная организация Save the Children заявила, что около трети женщин мира, или около 48 млн человек, рожают без необходимой медицинской помощи.

По подсчетам Save the Children, в мире не хватает около 350 тыс. акушерок, и если бы эта нехватка была восполнена, каждый год можно было бы спасти жизни более миллиона новорожденных младенцев.

"Это все не так уж сложно - должен быть кто-то, кто знает, как высушить ребенка или постучать ему по спине, чтобы тот начал дышать, - говорит глава Save the Children Джастин Форсайт. - Такие мелочи часто означают разницу между жизнью и смертью. Дети не должны рождаться, чтобы умереть".

Отсутствие акушерок приводит к трагическим последствиям: по данным британской благотворительной организации, каждый день от легко предотвращаемых осложне-

ний при родах погибают 1 тыс. детей и 2 тыс. младенцев.

Save the Children, которая начинает общественную кампанию за увеличение количества акушерок, отмечает, что в беднейших странах мира из-за отсутствия кислорода при родах гибнет больше младенцев, чем от малярии.

Скажем, в Эфиопии 94% женщин рожают без какой-либо квалифицированной медицинской помощи - при том, что в Великобритании эта цифра составляет 1%.

По данным доклада Save the Children, в Британии ежегодно рожаются 749 тыс. младенцев, и в этой стране работают 26825 акушерок. При этом в Руанде каждый год на свет появляются 400 тыс. младенцев, но количество акушерок здесь составляет всего лишь 46.

Организация отмечает, что один из самых высоких в мире показателей смертности при родах зафиксирован в Афганистане: на каждую тысячу новорожденных младенцев в

этой стране приходится 52 смерти.

Афганские женщины, по данным доклада, подвергаются высокому риску умереть во время беременности или родов.

Дети в этой стране часто умирают из-за некоторых народных обычаев. Скажем, в некоторых случаях новорожденных кладут на пол, чтобы уберечь их от злых духов и в результате младенцы получают опасные инфекции.

Глава Save the Children заявил, что правительства стран мира должны уделять больше внимания подготовке необходимого количества акушерок.

"Именно об этом в прошлом году говорили лидеры ведущих стран мира, а сейчас им пора предоставить необходимые средства и проявить политическую волю, чтобы выполнить эти обещания, - говорит Форсайт. - Без этого матери и младенцы продолжают умирать напрасно каждый день".

glamur.ucoz.net

Цукровий діабет у вагітних. Ризики патологічних змін у плодів та новонароджених

В.І. Богомазова, Н.В. Раденко, Ю.В. Черняєва, П.О. Лепіхов, Г.М. Турпакова, Б.Б. Брук

Донецьке клінічне територіальне медичне об'єднання

Донецька обласна дитяча клінічна лікарня

Донецький національний медичний університет ім. М. Горького

У статті розглянуто можливі характерні особливості патологічних проявів у вагітних із цукровим діабетом, а також у плодів та новонароджених. Наведено ультразвукові критерії типових вад розвитку плодів і новонароджених.

Ключові слова: пренатальна діагностика, цукровий діабет, фетопатії.

В Україні, як і в інших країнах світу, спостерігається неухильне підвищення захворюваності на цукровий діабет (ЦД) взагалі та вагітних жінок зокрема. Показники розвинутих країн: на 1000 пологів виявляється 3–5 вагітних із догестаційним ЦД; в Україні – 1:1000 [1–3]. Ураження підшлункової залози внаслідок ЦД, що посідає суттєве місце серед екстрагенітальної патології вагітних, несприятливо впливає на організм матері, плода й новонародженого [4–6]. Патологічні зміни, які відбуваються в організмі матері, хворої на ЦД, зумовлюють суттєве зростання частоти раннього та пізнього гестозу, передчасного переривання вагітності, аномалій і затримки розвитку плода, порушень пологової діяльності, кровотеч, фетоплацентарної недостатності (ФПН), асфіксії новонародженого; збільшують показники ранньої неонатальної та малюкової смертності. Вагітність посилює навантаження на більшість органів взагалі та підшлункову залозу зокрема; розлади функціональної активності підшлункової залози спричиняють глибокі порушення обміну речовин [7–9].

Незважаючи на сучасні підходи до ранньої діагностики, своєчасного лікування, спостереження за вагітними з ЦД, частота ускладнень в Україні становить від 25 до 55% [5–6]. За даними літератури, частота вад розвитку у дітей, народжених від жінок із ЦД, коливається від 6 до 13%, що в 2–4 рази більше, ніж у новонароджених від здорових жінок. Згідно з даними низки авторів, вади розвитку (ВР) у дітей жінок із ЦД спостерігаються в 6,8% випадків; вади, несумісні з життям, – у 2,6% випадків [10–12]. Серед усіх вад розвитку найчастіше спостерігаються порушення кістково-м'язової системи (37%), вади серця і головних судин (24%), аномалії розвитку ЦНС (14%) [11–15].

Ендокринологи визначають ЦД 1-го типу – інсулінозалежний (ІЗЦД) і ЦД 2-го типу – інсулінонезалежний (ІНЦД). Ризик розвитку ЦД у дітей за наявності ЦД в обох батьків сягає 25%. ІЗЦД розвивається в 40% дітей, народжених від матерів з ІЗЦД [13–16]. У новонароджених від матерів із ЦД часто спостерігаються неврологічні розлади: переважно гіпоксично-ішемічні ушкодження головного мозку, захворювання серцево-судинної системи та залоз внутрішньої секреції [15–18].

Визначають прегестаційний ЦД (ПГЦД) – діабет, що виник до вагітності, і гестаційний ЦД (ГЦД), який виявляють під час вагітності [3–5]. У групі вагітних із ПГЦД ризик для плода залежить від рівня порушень метаболізму в матері в I триместрі (ВР, викидні, ембріопатії) та в II–III триместрах (макросомія, мертвонародження, ФПН, вади з пізньою маніфестацією – гіпертрофічна кардіоміопатія, деформації суглобів, інші фетопатії). У вагітних з ІЗЦД із су-

динними розладами частота діабетичних фетопатій (ДФ) сягає 75,5% [19, 20].

Симптомокомплекс ДФ містить у собі не тільки характерні фенотипічні ознаки та сповільнений розвиток функціональних систем плода і новонародженого, а може проявлятися у диспропорційній побудові внутрішніх органів. Гіпертрофія одних органів (у першу чергу серця, наднирників, рідше – печінки і нирок) може поєднуватися зі зменшенням маси інших – мозку та загруднинної залози (thymus) [11].

До найчастіших ВР плода за наявності ЦД у матері належать вади розвитку серця та його головних судин, гіпертрофічна кардіоміопатія, ураження ЦНС, аномалії кістяка і сечостатевого органів, аплазія однієї з артерій пуповини. Головною причиною ВР плодів є гіперглікемія із різним ступенем її проявів [18, 22].

Інформативним показником у разі ЦД є визначення глікозильованого гемоглобіну (HbA_{1c}) матері, що відображає середній рівень глікемії за 3 міс. Підвищені цифри – HbA_{1c} > 7% – указують на неналежний контроль і невчасне лікування гіперглікемії [18–21].

Мета нашого дослідження – на власних спостереженнях за вагітними із ЦД та новонародженими матерів із ЦД показати патологічний вплив цієї хвороби; доцільність уважного застосування пренатальної діагностики, вчасного обстеження вагітних, відповідної корекції метаболічних змін, диспансерного спостереження за розвитком новонароджених від матерів із ЦД.

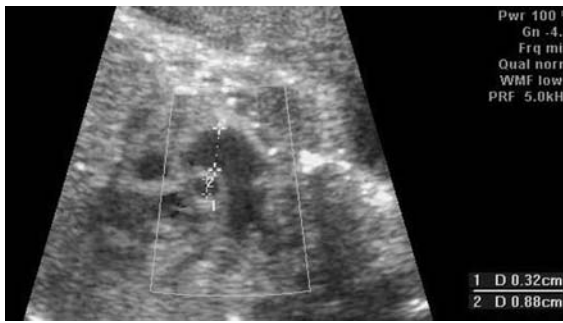
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У статті описано два випадки пренатальної діагностики проявів тяжкого стану плодів, спричиненого тяжким ЦД матерів. Перший випадок пов'язаний із низкою патологічних проявів у вагітної з ЦД 1-го типу (ІЗЦД). Другий випадок – у вагітної з ЦД 2-го типу (ІНЦД). Спостереження за вагітними проводилось із залученням спеціалістів обласного рівня, з використанням ультразвукових приладів експертного класу. Описані характерні вади розвитку, що були виявлені під час допологового ультразвукового дослідження, наведено особливості вад розвитку в різних термінах вагітності.

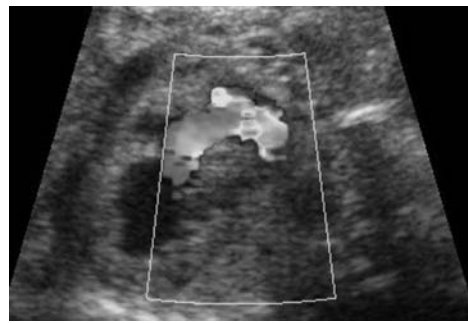
У статті також описано низку спостережень за патологічними проявами у дітей, що народились від матерів із ЦД різного типу. За висновком лікарів дитячої обласної лікарні, ці діти потребують ретельного обстеження у ранній неонатальний період, а надалі складають особливу диспансерну групу в практиці дільничних педіатрів. Надається опис найбільш характерних ультразвукових проявів патології різних анатомічних систем малюків, що народились від жінок із ЦД.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Випадок 1. Вагітна С., 28 років, вагітність третя (перша вагітність закінчилася штучним перериванням, друга – ви-



Мал. 1. Загальний артеріальний стовбур



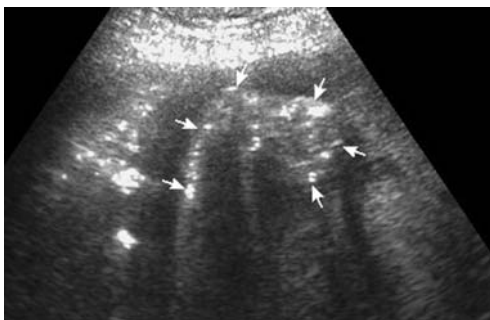
Мал. 2. Кровотік через загальний артеріальний стовбур. Режим доплера



Мал. 3. Розмір легеневої артерії. Визначається потік крові через дефект МШП



Мал. 4. Вада розвитку ручки плода



Мал. 5. Додаткове утворення в ділянці першого пальця кисті



Мал. 6. Зображення вади правої руки новонародженого

киднем). Пацієнтка з дитинства перебуває на обліку ендокринолога з діагнозом ЦД 1-го типу (ІЗЦД). До жіночої консультації з приводу вагітності звернулася у 26–27 тиж вагітності. Вагітна не приділяла потрібної уваги вимірюванню власного рівня глюкози у крові, вчасно не звернулася до ендокринолога для необхідних обстежень та зміни дози інсуліну під час вагітності. Стан здоров'я вагітної в II триместрі погіршився, і лише тоді вона звернулася до ендокринолога і гінеколога. Після обстеження було виставлено діагноз: тяжка форма ЦД 1-го типу у стадії декомпенсації, кетоацидоз; діабетична поліневропатія, сенсомоторна форма; ангіопатія сітківки; симптоматична артеріальна гіпертензія; хронічний пієлонефрит; хронічний рецидивний фурункульоз.

Вагітну було негайно відправлено для лікування до обласного клінічного пологового будинку. Уперше за весь період вагітності у 27–28 тиж було здійснено ультразвукове дослідження плода, на підставі якого зроблено висновки щодо наявності ДФ: вади серця та головних судин (дефект міжшлуночкової перегородки, загальний артеріальний стовбур); вада розвитку правої руки плода (аплазія променевої кістки, викривлення ліктьової кістки, гіпоплазія першого пальця правої кисті). Також виявлено потовщення плаценти, багатоводдя, міому матки та пору-

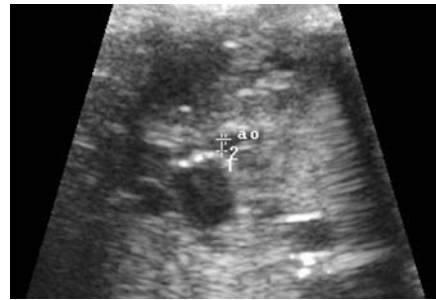
шення кровотоку в артеріях пуповини та в маткових артеріях (мал. 1–6).

Вагітність закінчилася передчасними пологамі. Новонароджений прожив лише 3 год. Патологоанатомічне дослідження підтвердило наявність усіх перелічених вище ознак ДФ, а гістопатологічне дослідження виявило гіперплазію та гіпертрофію острівцевого апарату підшлункової залози.

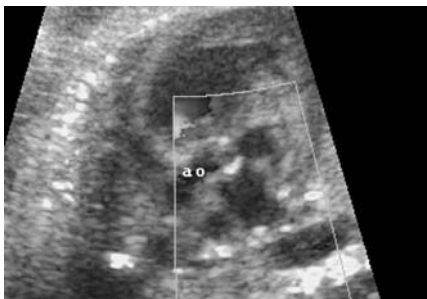
Випадок 2. Вагітна Д., 41 року, із п'ятою вагітністю. Раніше мала два штучних переривання вагітності та двоє фізіологічних пологів з народженням здорових дітей. Ця вагітність розвивалася на тлі ЦД 2-го типу (ІЗЦД) середнього ступеня тяжкості. Пацієнтка страждає на ЦД протягом останніх п'яти років, але до ендокринолога зверталася лише час від часу. З приводу цієї вагітності перебуває на обліку в жіночій консультації від 15 тиж. Під час першого ультразвукового дослідження в 15–16 тиж якихось хворобливих ознак чи вад розвитку плода не було помічено. Рівень цукру в крові вагітної коливався від 7,6 до 22,5 ммоль/л. Глікозилований гемоглобін визначався в межах від 6,8 до 8,8% (припустимі межі від 4 до 5,9%). Загальний стан вагітної погіршився в 34–35 тиж вагітності. Жінка з діагнозом 5-та вагітність, 34–35 тиж, ЦД 2-го типу (ІЗЦД) у стадії декомпенсації, кетоацидоз, діабетична ангіополіневропатія.,



Мал. 7. Сканування через шлуночки серця. Гіпоплазія лівого шлуночка. Гіпертрофія МШП і міокарда лівого шлуночка



Мал. 8. Зменшення розмірів аорти



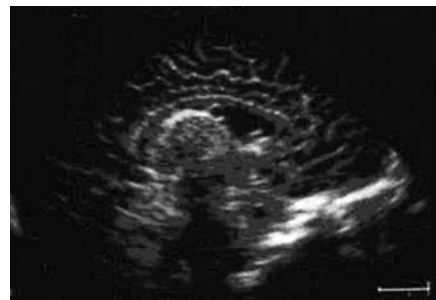
Мал. 9. Гіпертрофікований міокард лівого шлуночка. Зменшена аорта, відсутність нормального кровотоку через аорту



Мал. 10. Зріз через головні судини серця. Патологічне співвідношення розмірів судин



Мал. 11. Перивентрикулярна лейкомаляція на стадії цистозної дегенерації. Зріз через лобні доли



Мал. 12. Субependимальна кіста. Серединний зріз



Мал. 13. Мінералізуюча лентикюлостріальна ангіопатія



Мал. 14. Асиметрія бокових шлуночків. Розріз через лобні доли

хронічний пієлонефрит із хронічною нирковою недостатністю 0 ст., анемія вагітних легкого ступеня була скерована до обласної клінічної лікарні.

Після ультразвукового дослідження виявлено такі ознаки фетопатії: вада розвитку серця та головних судин (синдром гіпоплазії лівих відділів серця); аплазія однієї з артерій пуповини. Також було виявлено потовщення плаценти, багатоводдя, міому матки та порушення материнсько-плодового кровотоку II ступеня з порушенням кровотоку в середній мозковій артерії плода (мал. 7–10).

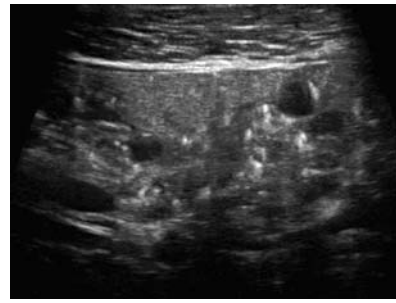
На підставі важкого загального стану вагітної, виявлених ускладнень і вад розвитку плода у 35 тиж здійснено плановий кесарів розтин. Народилася дівчинка масою 2540 г, зріст 47 см, оцінка за шкалою Apgar 5–6 балів. Значна вада розвитку серця на 5-ту добу призвела до смерті новонародженої.

Патологоанатомічний розтин підтвердив виявлені під час ультразвукового дослідження вади розвитку плода та пуповини.

Поряд із клінічною оцінкою стану новонароджених у ранній малюковий період новонародженим у лікарні



Мал. 15. Субкортикальна атрофія мозку. Розширення шлуночків



Мал. 16. Полікістоз нирок



Мал. 17. Кавернозна трансформація портальної вени. В-режим



Мал. 18. Гіпертрофічна кардіоміопатія, гіпертрофікована МШП

здійснювалася нейросонографія (НСГ), ультразвукове дослідження за груднинної залози, серця, печінки та нирок. Найзначніші й часто поєднувані з клінічними проявами зміни були виявлені шляхом НСГ і ехокардіографії (ЕКГ) новонароджених.

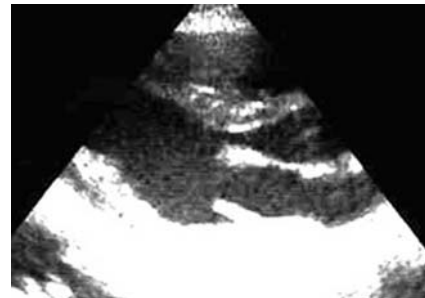
У групі новонароджених із ДФ та збільшеною масою тіла під час НСГ у 50% виявлено ознаки перивентрикулярної ішемії (перивентрикулярний набряк мозку), у 20% – загальний набряк мозку, у 7% – асиметрію бокових шлуночків мозку, у 15% – субпендимальний крововилив. У 3% випадків виявлено субкортикальну атрофію мозкової тканини та розширення бокових шлуночків мозку. У поодиноких випадках виявлялося поєднання перивентрикулярного та загального набряку мозку, поєднання перивентрикулярного набряку мозку та субпендимального крововиливу з мінералізуючою лентикулостріарною ангіопатією мозку (мал. 11–15).

У 0,5% випадків знайдено полікістоз нирок (мал. 16). Нами спостерігалася дитина віком двох років, народжена жінкою з ІЗЦД, із кавернозною трансформацією портальної вени (мал. 17). За допомогою ЕКГ у 61% новонароджених було виявлено потовщену (понад 4 мм) міжшлуночкову перегородку (МШП), що підтверджує наявність гіпертрофічної кардіоміопатії (мал. 18, 19). У 5% цих новонароджених додатково виявляли зменшену рухливість МШП.

ВИСНОВКИ

Майбутня вагітна за наявності ЦД має усвідомлювати необхідність метаболічного контролю перед зачаттям та впродовж усієї вагітності. Жінкам, хворим на ЦД, лікарі мають повідомити про підвищений ризик вад розвитку плода та ускладнень перебігу вагітності, а також можливі хворобливі стани немовлят внаслідок невідповідного лікування ЦД. Вагітні із ЦД мають дотримуватися визначеної ендокринологом дієти, режиму праці та відпочинку, чітко дотримуватися визначеної лікарем інсулінотерапії.

Ведення вагітних, хворих на ЦД, вимагає певного досвіду і високої кваліфікації акушерів-гінекологів, ендокринологів, неонатологів.



Мал. 19. Потовщення МШП

Питання про термін і спосіб розродження вирішують у кожному окремому випадку залежно від стану плода, перебігу вагітності та стану самої жінки.

Немовлята від матерів із ЦД потребують дуже ретельного фахового догляду неонатологами, а надалі педіатрами із застосуванням засобів ультразвукової діагностики. Найчастішим ускладненням перших годин життя новонародженого є гіпоглікемія, зумовлена гіперінсулінізмом матері.

ЦД є дуже важливою перинатальною проблемою з огляду на значну поширеність цієї хвороби та її несприятливий вплив на перебіг вагітності, стан плода та новонародженого.

Якщо для жінок із ЦД є можливим відчувати щастя материнства, то медики всіх рівнів надання медичної допомоги мають фахово зробити все, що від них залежить, для досягнення цієї мети разом із самою пацієнткою та її родиною, аби вагітності не закінчувалися подібно наведеним нами прикладам.

Сахарный диабет у беременных. Риск патологических изменений у плодов и новорожденных

В.И. Богомазова, Н.В. Раденко, Ю.В. Черняева, П.А. Лепихов, Г.Н. Турпакова, Б.Б. Брук

В статье проанализированы возможные характерные особенности патологических проявлений у беременных с сахарным диабетом, а

также у плодов и новорожденных. Приведены ультразвуковые критерии типичных пороков развития плодов и новорожденных. **Ключевые слова:** пренатальная диагностика, сахарный диабет, фетопатии.

Diabetes and pregnancy. Pathologic changings risk of the fetuses and newborns

V.I. Bogomazova, N.V. Padenko, Y.V. Chernyaeva, P.O. Lepikhov, G.N. Turpakova, B.B. Bruk

Possible typical feature pathology of the fetuses and newborns in diabetic pregnancy was analyzed in this article. Ultrasonic signs congenital abnormality of the fetuses and newborns. was illustrated.

Key words: prenatal diagnosis, diabetes, embryopathy, fetopathy.

ЛІТЕРАТУРА

1. Афанасьева Н.В., Стрижаков А.Н. Исходы беременности и родов при фетоплацентарной недостаточности различной степени тяжести. // Вопр. гин., акуш. и перинат. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 7–13.
 2. Болезни органов эндокринной системы. / Под редакцией Дедова И.И. – М.: Медицина, 2000. – С. 240–242.
 3. Ерген Педерсен. Диабет у беременной и ее новорожденный. – М.: Медицина, 1979. – 145 с.
 4. Лака Г.П., Захарова Т.Г. Сахарный диабет и беременность. – Ростов-на-Дону: Феникс, 2006. – С. 32–37.
 5. Медведь В.И. та ін. Цукровий діабет і вагітність: між бажаним і дійсним // Ендокринологія. – 2010. – Т. 15, № 1. – С. 102–106.
 6. Медведь В.И. Цукровий діабет, що розвинувся під час вагітності //З турботою про жінку. – 2009. – № 8. – С. 8–15.
 7. Ордынський В.Ф., Макаров О.В., Постникова Н.А. Значення доплерометричної оцінки артеріального кровотоку в системі мати–плацента–плід у вагітних з цукровим діабетом. // Ультраз. і функціональна діагностика. – 2003. – № 2. – С. 22–34.
 8. Ордынський В.Ф., Постникова Н.А. Особливості маточно-плацентарного кровотоку у вагітних з цукровим діабетом. // Ультраз. і функціональна діагн. – 2002. – № 4. – С. 19–25
 9. Ордынський В.Ф., Постникова Н.А. Эхографические данные о

развитии беременности в 1 триместре при сахарном диабете у матери // Ультраз. и функциональная диагностика. – 2007. – № 2. – С. 24–32.
 10. Патологическая анатомия болезней плода и новорожденного/ Под ред. Ивановской Т.Е., Гусмана Б.С. – М.: Медицина, 1981. – Т. 1. – С. 376–378.
 11. Патоморфологічні особливості тімуса плодів та новонароджених від матерів, хворих на цукровий діабет 1 типу: Метод. рекомендації. – К., 2009. – С. 4.
 12. Пивоваров Н.П. Сахарный диабет и беременность: проблемы сегодняшнего дня//Провизор. 2008. – № 9. – С. 47–50.
 13. Ультразвуковая диагностика. Практическое решение клинических проблем / Под ред. Э.И. Блют и др. – М.: Мед. литер., 2010. – Т. 3. – С. 437–445.
 14. Федорова М.В., Краснопольский В.И., Петрухин В.А. Сахарный диабет, беременность и диабетическая фетопатия. – М.: Медицина, 2001. – 288 с.
 15. Шехтман М.М. Экстрагенитальная патология и беременность. – М.: Медицина, 1987. – С. 225–226.
 16. Ben-Haroush A., Yogev Y., Hod M. Fetal weight estimation in diabetic pregnancies and suspected fetal macrosomia //Perinatal Med. – 2004. – V. 32. – P. 113–121.
 17. Boyd M.E., Usher R.H., McLean F.H. Fetal macrosomia: prediction, risk, proposed management // Obst.Gynecol. – 1983. – V. 61. – P. 715–722.
 18. Haddad B., Uzan M., Tchobroutsky C. et al. Predictive value of uterine Doppler waveform during pregnancies complicated by diabetes // Fetal Diagn. Ther. – 1993. – V. 8, №2. – P. 119–125.
 19. Nagey D., Gewolb I., Кузнецова А.В., Рыбкина Н.Л. Диабетическая фетопатия : диагностика и возможности коррекции // Акуш. и гинекол. – 1996. – №1. – С. 23–25.
 20. Sood A.K., Yancey M., Richards D. Prediction of fetal macrosomia using humeral soft tissue thickness //Obstet. Gynecol. – 1995. – V. 85. – P. 937–940.
 21. Wong S.F., Chan F.Y., Cincotta R.B. et al. Routine ultrasound screening in diabetic pregnancies // Ultrasound Obstet.Gynecol. – 2002. – V. 19. – P. 171–176.
 22. Zimmermann P., Kujansuu E., Tuimala R. Doppler flow velocimetry of the uterine and uteroplacental circulation in pregnancies complicated by insulin-dependent diabetes mellitus // Perinat.Med. – 1994. – V. 22, №2. – P. 137–147.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

СВЕКОЛЬНЫЙ СОК СПОСОБЕН ПОБОРОТЬ БОЛИ ПРИ МЕСЯЧНЫХ

Свежевыжатый сок свеклы способен оказать обезболивающий эффект и может быть использован вместо анальгетиков, утверждают итальянские исследователи.

Ученые провели исследование, в котором приняла добровольное участие группа женщин, страдающих сильными болями во время месячных. Всем женщинами предлагали пить сок в период

"критических дней". В результате 99% опрошенных женщин сообщили, что свекольный сок им помог, в отличие от обезболивающих препаратов, которые они принимали ранее.

По мнению экспертов, данный эффект можно объяснить воздействием на гладкую мускулатуру внутренних органов бетаина и железа, содержащихся в соке. Специалисты не

претендуют на открытие свойств свеклы, как абсолютной замены традиционным анальгетикам. Однако этот способ обезболивания не имеет противопоказаний, а также свекла снижает кровяное давление, обладает противовоспалительными свойствами и очищает организм от шлаков.

www.medicinform.net

Профілактика акушерської і перинатальної патології в жінок із різними формами безпліддя в анамнезі

Ю.П. Вдовиченко, А.М. Шлемкевич

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика
ДУ «Інститут спадкової патології НАМН України»

Результати проведених досліджень показали, що використання запропонованого алгоритму лікувально-профілактичних заходів у жінок з безпліддям різного генезу в анамнезі з використанням диференційованого підходу дозволяє істотно зменшити частоту не лише репродуктивних втрат, але й основних акушерських і перинатальних ускладнень, що є вирішенням важливої проблеми сучасного акушерства.

Ключові слова: акушерська і перинатальна патологія, різні форми безпліддя.

В умовах сьогодення проблеми материнства і дитинства є першочерговими у вирішенні основних Державних програм, присвячених охороні здоров'я в Україні [1–3]. ВООЗ розроблено «Стратегію ризику», спрямовану на виявлення причин різних ускладнень вагітності і пологів, а також на пошук шляхів підвищення ефективності охорони материнства і дитинства. Особливості перебігу гестаційного процесу та його результати значною мірою визначаються станом материнського організму, зокрема станом репродуктивної функції [4–6].

Останнім часом спостерігається збільшення частоти пологів у жінок, які лікувалися з приводу різних форм безпліддя. Це пов'язане з широким впровадженням сучасних діагностичних і лікувально-профілактичних методів, особливо з використанням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) [7–9]. На даному етапі немає єдиної думки щодо того, чи є різні причини безпліддя чинником ризику акушерських і перинатальних ускладнень. З одного боку, не стільки наявність безпліддя, скільки несприятливий преморбідний фон негативно впливає на перебіг і результат вагітності [10–12]. Проте, на думку більшості авторів, наявність первинного жіночого безпліддя є серйозним чинником ризику, особливо в жінок, які тривалий час лікувалися і вимушені були використовувати ДРТ [10–12].

Причини високого рівня акушерської і перинатальної патології в жінок з безпліддям різного генезу в анамнезі вивчені недостатньо і трактуються різними дослідниками неоднозначно. Відсутній диференційований підхід до профілактики акушерських і перинатальних ускладнень залежно від причин безпліддя.

Усе вищевикладене, на нашу думку, обґрунтовує необхідність подальших досліджень у даному напрямку для ефективного вирішення актуальної акушерської проблеми.

Метою дослідження було зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з безпліддям різного генезу в анамнезі на підставі вивчення особливостей перебігу вагітності і пологів, функціонального стану фетоплацентарного комплексу, системного імунітету і мікробіоценозу статевих шляхів, а також розроблення і впровадження алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було обстежено 270 жінок з безпліддям різного генезу в анамнезі, яких було розподілено на такі групи й підгрупи:

Група 1 – 120 жінок, які отримували під час даної вагітності загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи, з яких

- підгрупа 1.1 – 30 жінок з безпліддям трубного генезу;
- підгрупа 1.2 – 30 жінок з безпліддям ендокринного генезу;
- підгрупа 1.3 – 30 жінок з безпліддям поєднаного генезу, які завагітніли без допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ);
- підгрупа 1.4 – 30 жінок з безпліддям поєднаного генезу, які завагітніли за допомогою ДРТ.

Група 2 – 120 жінок, які отримували під час даної вагітності запропоновані лікувально-профілактичні заходи, з яких

- підгрупа 2.1 – 30 жінок з безпліддям трубного генезу;
- підгрупа 2.2 – 30 жінок з безпліддям ендокринного генезу;
- підгрупа 2.3 – 30 жінок з безпліддям поєднаного генезу, які завагітніли без ДРТ;
- підгрупа 2.4 – 30 жінок з безпліддям поєднаного генезу, які завагітніли за допомогою ДРТ.

Контрольна група – 30 жінок, які народжували вперше.

Критерії включення пацієнток у дослідження:

- безпліддя трубного генезу;
- безпліддя ендокринного генезу;
- безпліддя поєднаного генезу (трубний і ендокринний чинники).

Критерії виключення пацієнток:

- чоловічий фактор безпліддя;
- безпліддя імунного генезу;
- безпліддя неясного генезу.

Загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи включали: антибактеріальну та противірусну терапію, метаболічну терапію, корекцію мікроциркуляції, комплекси вітамінів і мікроелементів [22].

Відмінними рисами застосування запропонованого нами комплексу лікувально-профілактичних заходів були:

- індивідуальний підбір засобів залежно від генезу використовуваних методів лікування;
- поетапний підхід;
- послідовне використання додаткових препаратів з одночасним застосуванням лише 1–2 (винятково за потребою 3) з наступних засобів.

1. *Терапія на передгравідарному етапі* для підготовки до планованої вагітності. Пацієнткам з безпліддям трубного генезу проводили оперативну лапароскопію для відновлення маткових труб, якщо вагітність протягом 6–12 міс не наставала, показано ЕКЗ з ПЕ. Пацієнткам з безпліддям ендокринного генезу: 1-й етап – підготовча замісна циклічна терапія за допомогою естрогенів, гестагенів, синтетичних прогестинів – 3–6 міс; 2-й етап – індукція овуляції з використанням кломіфен-цитрату (кlostилберіт), менопаузальних і рекомбінантних гонадотропнів (пурегон, гонал F, профазі, прегніл – 3–6 міс).

Жінкам з безпліддям поєданого генезу: 1-й етап – підготовка замісна циклічна терапія за допомогою естрогенів, гестагенів, синтетичних прогестинів – 3–6 міс. 2-й етап – індукція овуляції з використанням кломіфен-цитрату, менапаузальних і рекомбінантних гонадотропінів (пурегон, гонал F, профазі, прегніл – 3–6 міс).

2. *Терапія у першій половині вагітності.* Дуфастон – 40 мг усередину одномоментно, потім по 1 таблетці (10 мг) 2–3 рази на добу, магне-В6 4–6 разів на добу (200–300 мг магнію на добу), вітамін Е – по 200 мг на день, папаверину гідрохлорид – по 2 мл внутрішньом'язово 2–3 рази на день, прегніл, профазі 1000–1500 ОД внутрішньом'язово через день, з 16-го тижня вагітності партусистен по 0,5 мг, гініпрал по 500 мкг, приймати спочатку по 1 таблетці кожні 3 год, потім кожні 4–6 год (від 4 до 8 таблеток на добу), одночасно з ними приймати антагоністи кальцію: ізоптин (верапаміл) по 5 мг 2–3 рази на добу або аспаркам, панангін по 1 таблетці одночасно з токолітиком. Жінкам з плацентарною недостатністю з метою зменшення розладів у коагуляційній та імунній системах і збереження повноцінного формування та функціонування фетоплацентарного комплексу призначали: аспірин – 80 мг/добу (30 діб), танакан по 1 таблетці (40 мг) тричі на добу (10 діб). Корекцію плацентарної недостатності здійснювали проведенням 3–4 курсів запропонованої терапії в 5–8, 12–16 тиж гестації жінкам групи високого ризику щодо розвитку невиношування і плацентарної недостатності. Від призначення аспірину утримувались у випадках наявних порушень у системи зсідання крові в бік гіпокоагуляції, за наявності кров'яних виділень зі статевих шляхів та в разі підозри на передчасне відшарування нормально розташованого хоріона/плаценти.

3. *Терапія у другій половині вагітності.* Гініпрал у дозі 10 мкг (2 мл) чи 25 мкг (5 мл), партусистен у дозі 0,5 мг (10 мл) на 500 мл ізотонічного розчину натрію хлориду внутрішньовенно зі швидкістю 5–10 крапель/хв. За 1–2 год до закінчення інфузії призначали прийом препаратів у таблетованій формі: партусистен по 0,5 мг, гініпрал по 500 мкг. Приймати по 1 таблетці кожні 3 год, потім кожні 4–6 год (від 4 до 8 таблеток на добу). Для усунення побічної дії бета-адреноміметиків одночасно з ними призначали антагоністи кальцію: ізоптин (верапаміл) по 2 мл (5 мг) внутрішньовенно 2–3 рази на добу або по 1 таблетці (40 мг) 3 рази або аспаркам, панангін за 15–20 хв до прийому токолітика. Магне-В6 по 2 таблетки 3–4 рази на добу. Жінкам з плацентарною недостатністю з метою зменшення наявних розладів у коагуляційній та імунній системах і збереження повноцінного формування та функціонування фетоплацентарного комплексу призначали аспірин по 80 мг/добу (30 діб) і танакан по 1 таблетці (40 мг) тричі на добу (10 діб). Жінкам групи високого ризику щодо розвитку невиношування і плацентарної недостатності проводили 3–4 курси запропонованої терапії в 20–24 та 28–32 тиж гестації. Від призначення аспірину утримувались у випадках наявних порушень у системи зсідання крові в бік гіпокоагуляції, за наявності кров'яних виділень зі статевих шляхів та в разі підозри на передчасне відшарування нормально розташованої плаценти. Актівегін 200 мг по 1–2 драже 3 рази на день; флебодія 600 мг по 1 таблетці 2 рази на день; курантил 75 мг по 1–2 таблетки 2–3 рази на добу.

4. *Терапія напередодні розродження.* Жінкам із загрозою передчасних пологів з метою профілактики дистрес-синдрому на курс лікування призначали 24 мг дексаметазону – по 4 мг 2 рази на день внутрішньом'язово 3 дні або в таблетках по 2 мг 4 рази в перший день та по 2 мг 3 рази на другий і третій день. Гініпрал по 500 мкг (1 таблетка)

кожні 3 год, потім кожні 4–6 год (від 4 до 8 таблеток на добу). Для усунення побічної дії бета-адреноміметиків одночасно з ними призначали антагоністи кальцію: ізоптин (верапаміл) по 2 мл (5 мг) внутрішньовенно 2–3 рази на добу або по 1 таблетці (40 мг) 3 рази або аспаркам, панангін за 15–20 хв до прийому токолітика; магне-В6 по 2 таблетки 2–3 рази на добу до пологів та в післяпологовий період. Актівегін 200 мг по 1–2 драже 3 рази на добу; флебодія 600 мг по 1 таблетці 2 рази на добу; курантил 75 мг по 1–2 таблетки 2–3 рази на добу.

Для проведення даних досліджень була розроблена спеціальна карта, до якої вносили всі результати клінічних, функціональних і лабораторних досліджень. Надалі всі отримані результати були оброблені на комп'ютері за допомогою стандартних і спеціально розроблених програм.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що клінічний перебіг вагітності в жінок з безпліддям різного генезу в анамнезі характеризувався високою частотою невиношування (6,7%); плацентарної дисфункції (43,3%); анемії вагітних (41,7%); прееклампсії (30%) і передчасних пологів (6,7%).

Частота гестаційних ускладнень залежить від причин порушення репродуктивної функції, причому найбільш низький рівень спостерігався за наявності трубного чинника безпліддя, а найвищий – у разі поєданого генезу: мимовільне переривання вагітності – 23,3%; анемія вагітних – 70%; плацентарна дисфункція – 70%; прееклампсія – 50% і передчасні пологи – 6,7%.

Під час розродження жінок з безпліддям різного генезу в анамнезі виявлена висока частота передчасного розриву плодових оболонок (33,3%), аномалій пологової діяльності (30%) і дистресу плода (26,7%), що призводить до значного рівня абдомінального розродження (23,3%).

Рівень ускладнень при розродженні жінок з безпліддям різного генезу в анамнезі залежить безпосередньо від причин порушень репродуктивної функції з переважанням патології в пацієнток з безпліддям поєданого генезу: передчасний розрив плодових оболонок – 50%; аномалії пологової діяльності – 40% і дистрес плода – 36,7%, що в сукупності призводить до високої частоти кесарева розтину – 36,7%.

Перинатальні результати розродження жінок з безпліддям різного генезу в анамнезі характеризуються високою частотою асфіксії середнього (25%) і тяжкого ступеня (25%), постгіпоксичної енцефалопатії (12,5%), респіраторного дистрес-синдрому (12,5%), внутрішньоутробного інфікування (17,1%), а також інтра- (2,1%) і постнатальних втрат (2,1%).

Частота перинатальної патології залежить від причин порушень репродуктивної функції з явним переважанням різних ускладнень у жінок з поєднаним генезом безпліддя: асфіксія середнього ступеня – 14,2% і тяжкого ступеня – 14,2%; постгіпоксична енцефалопатія – 28,4%; внутрішньоутробне інфікування – 21,4%; дистрес-синдром – 28,4%; інтра- і постнатальні втрати – 7,1% і 7,1%.

Розвиток плацентарної недостатності залежить від причин безпліддя в пацієнток:

- у разі трубного чинника лабораторно-ехографічні і кардіокотографічні ознаки даного ускладнення відсутні;
- у разі ендокринного безпліддя плацентарна недостатність починає розвиватися з 32–36-го тижня вагітності і прогресує аж до розродження;

- у разі поєднаного генезу безпліддя перші ознаки плацентарної недостатності виникали у 28–32 тиж вагітності і перед розродженням; у 23,3% випадків вона має некомпенсований характер.

Висока частота акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з порушеною репродуктивною функцією в анамнезі зумовлена змінами системного імунітету, цитокінового статусу і мікробіоценозу статевих шляхів, причому ступінь цих порушень залежить від генезу безпліддя, зокрема, найбільш висока частота некомпенсованих порушень (20%) характерна для пацієнок з безпліддям поєднаного генезу.

Використання запропонованого алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів дозволяє істотно знизити частоту основних акушерських і перинатальних ускладнень: мимовільного переривання вагітності – в 6,3 разу; передчасних пологів – у 2,7 разу; плацентарної недостатності – в 1,3 разу; аномалій пологової діяльності – в 1,4 разу; дистресу плода – в 1,3 разу; асфіксії новонароджених середнього і тяжкого ступеня – у 2,2 разу і сумарних репродуктивних втрат – в 1,6 разу.

ВИСНОВКИ

Як показали результати проведених досліджень, використання запропонованого алгоритму лікувально-профілактичних заходів у жінок з безпліддям різного генезу в анамнезі з використанням диференційованого підходу дозволяє істотно зменшити частоту не лише репродуктивних втрат, але й основних акушерських і перинатальних ускладнень, що є вирішенням важливої проблеми сучасного акушерства.

Профилактика акушерской и перинатальной патологии у женщин с различными формами бесплодия в анамнезе

Ю.П. Вдовиченко, А.М. Шлемкевич

Результаты проведенных исследований показали, что использование предлагаемого алгоритма лечебно-профилактических мероприятий у женщин с бесплодием различного генеза в анамнезе с применением дифференцированного подхода позволяет существенно снизить не только частоту репродуктивных потерь, но и основных акушерских и перинатальных осложнений, что является решением важной проблемы современного акушерства. **Ключевые слова:** акушерская и перинатальная патология, различные формы бесплодия.

Preventive maintenance obstetrical and perinatal pathologies at women with various forms of barrenness in the anamnesis

J.P. Vdovichenko, A.M. Shlemkevich

Results of the spent researches have shown, that use of the offered algorithm of treatment-and-prophylactic actions at women with barrenness various genesis in the anamnesis with application differentiated the approach allows it is essential to lower not only frequency of reproductive losses, but also the cores obstetrical and perinatal complications that is the decision of the important problem modern obstetrics.

Key words: obstetrical and perinatal a pathology, various forms of barrenness.

ЛІТЕРАТУРА

1. Баскаков П.М. Програмоване ведення вагітності та пологів у жінок з непліддністю в анамнезі / П.М. Баскаков, Д.А. Беглице // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2004. – № 2. – С. 87–90.
2. Безлице Д.А. Пути снижения гестационных осложнений у женщин с эндокринным бесплодием в анамнезе // Актуал. пробл. акушерства і гінекології, клініч. імунології та мед. генетики: Зб. наук. праць. – К.; Луганськ, 2008. – Вип. 11. – С. 15–20.
3. Бесплодный брак : Руководство для врачей / Под ред. В.И. Кулакова. – М.: Гэотар-медиа, 2005. – 611 с.
4. Вдовиченко Ю.П. Неплідність у жінок з лейоміомою матки / Ю.П. Вдовиченко, Д.С. Ледін // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2005. – № 6. – С. 89–93.
5. Ведення вагітності у жінок після корекції непліддя / А.В. Бойчук, Н.В. Петренко, В.І. Коптюх [та ін.] // Вісн. наук. досліджень. – 2005. – № 4. – С. 57–58.
6. Вовк І.Б. Корекція гормональних порушень при поєднаних формах неплідності / І.Б. Вовк, А.Г. Корнацька // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2001. – № 4. – С. 147–149.
7. Генитальный эндометриоз и бесплодие: IVF или хирургия? / Е.В. Коханевич, И.А. Судома, О.А. Берестовой [и др.] // Вісн. акушерів-гінекологів України. – 2007. – № 2. – С. 24–34.
8. Гойда Н.Г. Стан репродуктивного здоров'я населення України на межі тисячоліть // Журн. практ. лікаря. – 2007. – № 5. – С. 2–6.
9. Гуменецкий І.Є. Первинна та вторинна неплідність. Клініко-лапароскопічні паралелі // Практ. медицина. – 2002. – № 2. – С. 177–182.
10. Данкович Н.А. Проблема бесплодия и пути ее решения / Н.А. Данкович // Сімейна медицина. – 2005. – № 1. – С. 10–13.
11. Діагностика і корекція порушень у фетоплацентарному комплексі вагітних після лікування неплідності / А.В. Бойчук, О.І. Хлібовська, В.С. Шадріна [та ін.] // Вісн. наук. досліджень. – 2005. – № 2. – С. 74–75.
12. Дубоссарская З.М. Актуальные проблемы бесплодного брака / З.М. Дубоссарская, Б.Ф. Марчук. – Винница: Вин. мед. ун-тет, 2001. – С. 20–23.

Анализ ассоциации перинатального инфицирования и развития преэклампсии

В.Г. Маричереда

Одесский национальный медицинский университет

Проведено исследование значимости перинатального инфицирования как фактора риска у беременных с преэклампсией. Установлено, что трихомониаз, кандидоз, инфицирование вирусом цитомегалии, хламидийный и негонококковый уретрит ассоциировались с развитием преэклампсии с высокой степенью вероятности, при этом инфицирование вирусом цитомегалии – в большей степени, чем другие инфекционные факторы. Полученные результаты, вероятно, представляют собой один из механизмов усиления воспалительного ответа, зарегистрированного при развитии преэклампсии. Принимая во внимание приведенные данные, можно предполагать, что активное выявление и лечение инфекционных заболеваний половых и мочевыводящих путей могут быть рекомендованы как составляющая часть программы прекоцепционной подготовки женщин из группы риска по развитию преэклампсии, а также ее вторичной профилактики на ранних сроках беременности.

Ключевые слова: преэклампсия, инфицирование, цитомегаловирус, фактор риска, профилактика.

Хронические персистирующие вирусные и бактериальные инфекции в последние годы играют ведущую роль в развитии различных осложнений беременности, перинатальной заболеваемости и смертности [1, 2]. Растущее число исследований, а также систематические обзоры и мета-анализы, входящие в базы данных Pubmed, Medline, Proquest, Embase, Кохрейна, подтверждающие наличие связи между инфекционными заболеваниями половых органов и мочевыводящей системы матери и развитием преэклампсии [3–5]. Согласно полученным данным, достоверное повышение риска развития преэклампсии у беременных с инфицированием мочевыводящих и половых органов, а также с заболеваниями пародонта установлено более чем в двух тысячах исследований [3–6]. Следует отметить, что не установлено связи между персистенцией *Helicobacter pylori*, ВИЧ-инфекцией, малярией и развитием преэклампсии. Индивидуальные исследования не выявили также корреляции между инфицированием вирусом *Herpes simplex 2*-го типа, бактериальным вагинозом, *Mycoplasma hominis* и развитием преэклампсии [5].

Таким образом, данные значительного количества исследований демонстрируют, что инфекционные заболевания мочевыводящих и половых органов во время беременности ассоциированы с повышенным риском развития преэклампсии, но однозначная позиция по этой проблеме в данный момент отсутствует [6]. В связи с этим изучение инфицирования как значимого фактора риска преэклампсии является важным для дальнейшей диагностической, прогностической и профилактической тактики ведения прекоцепционной подготовки и беременных группы риска по развитию преэклампсии.

Целью данного исследования было установить взаимосвязь персистенции инфекции половых и мочевыводящих органов с развитием преэклампсии, количественно оценить характер и степень взаимосвязи и влияния друг на друга показателей, характеризующих инфицирование и развитие преэклампсии для создания патогенетически обоснованного алгоритма профилактики и лечения преэклампсии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В когортное исследование были включены 267 беременных, из них 172 женщины, у которых была установлена преэклампсия разной степени тяжести, составили основную группу и 95 беременных с физиологическим течением беременности – контрольную группу.

Наличие инфекции половых и мочевыводящих органов устанавливали на основании общеклинических, бактериоскопических, микробиологических и иммуноферментных исследований. Проводили бактериоскопическое и микробиологическое исследование выделений из влагалища и мочи. Определение антител к возбудителям группы TORCH, IgG, IgM, IgA в сыворотке крови проводилось методом ИФА по стандартной методике [7]. На основании данных об инфекционной контаминации мочевыводящих и половых органов основная группа была разделена на 2 подгруппы: преэклампсия с признаками контаминации (преэклампсия на фоне инфицирования) – $n=123$ (71,5%) и преэклампсии без признаков контаминации (преэклампсия без инфицирования) – $n=49$ (28,5%). Анализ состояния внутриутробного плода проводили при помощи кардиотокографии (КТГ), УЗИ и доплерометрии маточно-плодово-плацентарного кровотока (МППК). Исследование плаценты проводили согласно методическим рекомендациям по стандартизации методов морфометрии плаценты [11]. Оценку рисков, отношение шансов, 95% доверительный интервал (ДИ) относительно факторов риска и статуса инфицирования вычисляли при помощи программы-надстройки Atte-Stat к программе Excel [8].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст в подгруппе женщин с преэклампсией, протекавшей на фоне инфицирования, составил $27,95 \pm 1,23$ года, что достоверно не отличалось от других групп (преэклампсия без инфицирования – $27,88 \pm 0,83$ года, контрольная группа – $28,08 \pm 0,95$ года). Не было установлено также достоверного различия в сроках гестации на момент родов между группами.

В результате микробиологического исследования выделений из влагалища был установлен бактериальный вагиноз в 16,3% случаев (95% ДИ 5,1–23,7%), вульвовагинальный кандидоз – в 27,3% (95% ДИ 3,5–61,2%), трихомониаз – в 21% (95% ДИ 3,7–30,1%) и комбинации этих возбудителей с анаэробной микрофлорой – в 53,48% случаев (95% ДИ 12,3–71,2%). Хронические заболевания мочевыводящих путей установлены в 50% случаев (95% ДИ 21,5–78,2%), из них хламидийный и негонококковый уретрит выявлен в 38% случаев (95% ДИ 15,7–72,4%), хронический пиелонефрит в стадии ремиссии – в 47% (95% ДИ 23,6–76,5%); бессимптомная бактериурия – в 32% (95% ДИ 11,8–58,1%). Комбинация инфекционной контаминации мочевыводящих и половых органов встречалась в 85% (95% ДИ 9,2–94,6%) случаев.

При исследовании серологических маркеров возбудителей группы TORCH было установлено, что у женщин с преэклампсией был достоверно повышенный серопозитивный статус согласно анти-цитомегаловирус (ЦМВ)

Таблица 1

Клинико-антропометрические показатели новорожденных в исследуемых группах

Показатели	Контрольная группа (n=95), M±m	Преэклампсия с инфицированием (n=123), M±m	Преэклампсия без инфицирования (n=49), M±m
Срок гестации (нед)	38,50±0,18	37,80±0,50	38,27±0,32
Оценка по шкале Апгар (1-я минута)	7,50±0,14	6,28±0,22 * **	7,32±0,13
Оценка по шкале Апгар (5-я минута)	8,45±0,12	7,62±0,18 * **	8,30±0,07
Масса тела (г)	3275,0±11,60	3065,32±78,50* **	3130,12±58,31
Длина тела (см)	52,45±0,25	48,73±0,58* **	52,14±0,32
Окружность головки (см)	33,28±0,32	32,07±0,45	33,85±0,24
Окружность грудной клетки (см)	32,53±0,22	32,40±0,42	33,58±0,33

Примечание: * – статистическая значимость отличий с показателями группы без инфицирования $p < 0,05$; ** – статистическая значимость отличий с показателями контрольной группы $p < 0,05$.

Таблица 2

Оценка риска (отношение шансов – (ОШ) развития преэклампсии по основным факторам риска

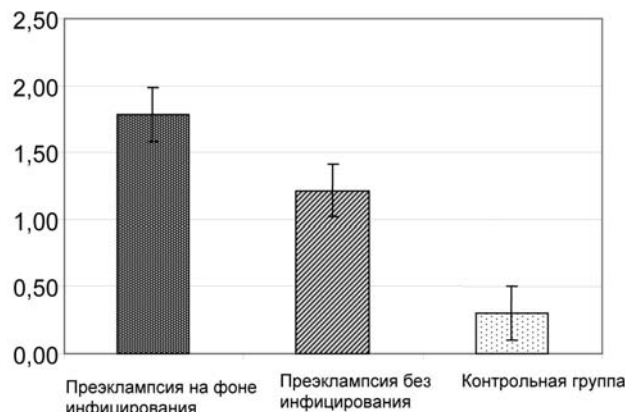
Факторы риска	χ^2	ОШ	95% ДИ	p
Хроническая гипертензия	15,79	27,00	3,48-163,96	0,0006
Преэклампсия в анамнезе	9,24	9,44	1,90-52,97	0,003
Полиморфизм гена МТФР С677	3,91	6,56	1,28-19,72	0,01
Паритет	0,70	1,35	0,58-6,71	0,34
Ожирение	8,22	6,19	1,99-94,67	0,003
Многоплодная беременность	13,66	11,20	2,67-50,72	0,0009
Инфекции мочеполовых органов	11,29	14,59	0,47-3,95	0,001
Заболевания почек	5,78	4,9	1,64-24,38	0,005
Заболевания пародонта	2,50	8,00	0,82-19,83	0,09
Возраст меньше 20 или больше 40 лет	0,90	1,96	0,74-199,51	0,11
Варикозное расширение вен нижних конечностей	2,74	3,85	1,01-53,46	0,04
Антифосфолипидный синдром	9,13	12,11	2,42-113,57	0,001

IgG по сравнению с группой контроля ($p < 0,01$). Кроме того, средний уровень антител анти-ЦМВ IgG был значительно выше в группе инфицирования, чем в контрольной группе ($p < 0,01$); (рисунок). По классам антител IgM и IgA анти-ЦМВ различия в группах установлены не были.

При анализе антропометрических данных новорожденных установлено, что средняя масса тела при рождении детей в подгруппе женщин с преэклампсией на фоне инфицирования была достоверно ниже, чем в подгруппе женщин с преэклампсией без инфицирования ($p < 0,05$) и в контрольной группе ($p < 0,05$) (табл. 1). Средний показатель длины тела при рождении детей у женщин с преэклампсией на фоне инфицирования был достоверно ниже, чем у женщин с преэклампсией без инфицирования ($p < 0,05$) и в контрольной группе ($p < 0,05$) (см. табл. 1). Средняя оценка по шкале Апгар на первой и пятой минуте в подгруппе женщин с преэклампсией на фоне инфицирования также была достоверно ниже, чем в подгруппе женщин с преэклампсией без инфицирования ($p < 0,05$) и контрольной ($p < 0,05$). Статистически достоверной разницы срока гестации к моменту родов в подгруппах преэклампсии на фоне инфицирования и преэклампсии без инфицирования не выявлено.

При проведении исследования оценивали значимость основных, согласно данным литературы, факторов риска развития преэклампсии (табл. 2) [6]. Проведена также оценка значимости и частоты встречаемости основных

факторов риска преэклампсии у беременных при наличии и отсутствии инфицирования. Установлено, что в обследуемой когорте на первом месте по частоте встречаемости и значимости факторов риска, согласно полученным данным, находится преэклампсия в анамнезе, на втором – заболевания почек, на третьем – инфицирование мочевыводящих и половых органов (табл. 3). Фактор инфицирования ЦМВ ассоциируется с развитием преэклампсии в



Сопоставление уровня анти-ЦМВ IgG у женщин обследуемых групп в пределах 2 δ (ед/мл)

Значимость факторов риска у беременных с преэклампсией, установленная методом «Отбора информативных признаков» [8]

Факторы риска	F (критерий Фишера)	p
Преэклампсия в анамнезе	16,93	0,0007
Заболевания почек	15,22	0,0008
Инфекции мочеполовых органов	13,45	0,001
Антифосфолипидный синдром	12,82	0,001
Ожирение	10,51	0,002
Полиморфизм гена МТФР С677Т	9,26	0,003
Варикозное расширение вен нижних конечностей	7,32	0,005
Хроническая гипертензия	5,87	0,01
Многоплодная беременность	3,58	0,05
Заболевания пародонта	2,46	0,09
Возраст меньше 20 или больше 40 лет	1,95	0,11
Паритет	0,87	0,34

большей степени (ОШ 20,15; 95% ДИ 4,55–89,29), чем инфицирование в целом (ОШ 1,19; 95% ДИ 1,07–1,32).

Аномалии локализации и изменение структуры плаценты в виде кист, варибельности толщины плаценты встречались достоверно чаще в подгруппе женщин с преэклампсией и инфицированием – в 50,41% случаев, в 34,7% случаев – в подгруппе без инфицирования ($p < 0,05$), 17,9% – в контрольной группе ($p < 0,05$), что соответствует данным других исследований [9, 10]. Признаки нарушения состояния внутриутробного плода, по данным КТГ, отмечались у 63,41% женщин с преэклампсией на фоне инфицирования и у 57,14% пациенток с преэклампсией без инфицирования. При ультразвуковом исследовании обнаружена задержка внутриутробного развития плода у 8,94% беременных с преэклампсией без инфицирования и у 6,12% беременных с преэклампсией на фоне инфицирования. В контрольной группе нарушений МППК и задержки развития плода не выявлено. Локализация плаценты по передней стенке установлена у 40,6% женщин с преэклампсией на фоне инфицирования и у 34,7% – с преэклампсией без инфицирования, в контрольной группе – в 12,63% случаев ($p < 0,05$).

При проведении доплерометрического исследования нарушение МППК Iа степени выявлено у 51,22% женщин с преэклампсией на фоне инфицирования и у 30,08% – с преэклампсией без инфицирования; нарушение МППК кровотока Iб степени выявлено у 6,1% пациенток с преэклампсией без инфицирования и у 18,7% пациенток с преэклампсией на фоне инфицирования. Нарушения МППК II степени обнаружено у 12,5% беременных с преэклампсией на фоне инфицирования и у 2,38% – с преэклампсией без инфицирования. Отмечена положительная корреляция между степенью гемодинамических нарушений МППК в системе мать–плацента–плод и развитием преэклампсии на фоне инфицирования ($r = 0,52$).

Средняя масса плаценты у пациенток с преэклампсией без инфицирования ($457,38 \pm 11,33$ г) достоверно ($p < 0,05$) отличалась от показателей в подгруппе женщин с преэклампсией на фоне инфицирования ($395,84 \pm 12,1$ г) и в контрольной группе ($623,7 \pm 25,63$ г). Средний объем плаценты у женщин с преэклампсией на фоне инфицирования также имел достоверные отличия от аналогичного показателя подгруппы сравнения и контрольной группы ($p < 0,05$), так же, как и плодово-плацентарный коэффициент ($p < 0,05$) – табл. 4.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в подгруппе беременных с преэклампсией и наличием инфицирования антропометрические показатели и оценка по шкале Апгар новорожденных были значительно ниже, чем в остальных группах, что указывает на существенное отрицательное воздействие инфицирования на внутриутробное развитие плода и состояние фетоплацентарного комплекса в целом. Поражение структуры плаценты в виде кист, варибельность толщины плаценты в проведенном нами исследовании встречались у женщин с преэклампсией на фоне инфицирования достоверно чаще, чем в других подгруппах, что соответствует данным отечественных и зарубежных исследований [12]. Снижение плодово-плацентарного коэффициента, достоверно зарегистрированное в подгруппе женщин с преэклампсией на фоне инфицирования, может быть проявлением сокращения удельного объема плацентарной ткани на единицу массы тела новорожденного. В группе беременных с преэклампсией, протекавшей на фоне инфицирования, до-

Таблица 4

Морфометрические показатели плацент в обследованных группах

Показатели	Контрольная группа (n=95), M±m	Преэклампсия без инфицирования (n=49), M±m	Преэклампсия с инфицированием (n=123), M±m
Средняя масса плаценты (г)	623,7±25,63	457,38±11,3 **	395,84±12,1* **
Средний объем плаценты (см³)	435,2±5,32	425,28±3,27 **	392,78±7,9* **
Плодово-плацентарный коэффициент	0,170±0,008	0,141±0,002 **	0,125±0,003* **

Примечание: * – статистическая значимость отличий с показателями группы без инфицирования $p < 0,05$;

** – статистическая значимость отличий с показателями контрольной группы $p < 0,05$.

стоверно чаще, чем в других группах, была установлена локализация плаценты по передней стенке матки, кровоснабжение которой считают сниженным по сравнению с другими отделами. Подобная локализация может быть следствием формирования неблагоприятных условий для имплантации в результате реализации инфекционного процесса, в частности, склеротических изменений эндометрия и повышенной возбудимости матки [6]. Согласно литературным данным, указанные клинические проявления сопровождаются локальными диспластическими изменениями кровеносного русла и ограничением компенсаторно-приспособительных реакций плаценты, которые являются обязательными условиями развития преэклампсии [2, 10].

Установленное нами несоответствие средних значений морфометрических показателей плаценты в обследуемых группах, возможно, также является следствием указанного снижения компенсаторно-приспособительных реакций плаценты, адекватная реализация которых в полной мере возможна лишь при полноценном развитии и функционировании сосудов плацентарного ложа [5]. При несоблюдении этих условий компенсаторные резервы фетоплацентарного комплекса снижаются, учащаются периоды гипоксии-реоксигенации и ворсины хориона не имеют условий для адекватной инвазии, в результате чего и формируются условия для развития различных осложнений беременности, в частности преэклампсии.

Инфекционные заболевания мочеполовых органов в проведенном исследовании достоверно ассоциированы с повышенным риском развития преэклампсии, так же как и в исследованиях других авторов [13]. Считают, что инфекционное поражение такими микроорганизмами, как *S. pneumoniae* и ЦМВ, может приводить к редукции инвазии трофобласта, способствовать развитию его дисфункции [14] и впоследствии – к формированию преэклампсии [15]. Известно, что поражение вирусом цитомегалии является одним из наиболее частых клинических проявлений, ассоциированных с развитием плацентарной дисфункции, что совпадает с данными проведенного нами исследования, а именно: в группе женщин с преэклампсией на фоне инфицирования уровень сероконверсии анти-ЦМВ IgG значительно превышал аналогичные показатели в других группах. Инфицирование возбудителями определенных типов, в частности трихомонадами, грибами рода *Candida*, а также хламидийный/негонококковый уретрит, тоже ассоциировалось с повышенным риском развития преэклампсии, но значительно в меньшей степени.

В результате анализа полученных данных можно предположить, что механизм развития преэклампсии на фоне инфицирования может объясняться, с одной стороны, формированием механистических условий – редукция инвазии трофобласта, с другой – усилением системного воспалительного ответа, ассоциирующегося с повышением количества анти-ЦМВ IgG, что сопровождается повышением уровня С-реактивного протеина и опухолеротического фактора α [16]. Результатом приведенных патофизиологических изменений является клиническая манифестация симптомов преэклампсии.

Принимая во внимание полученные результаты, можно предположить, что активное выявление и лечение инфекционных заболеваний половых и мочевыводящих путей могут быть рекомендованы как патогенетически обоснованная составляющая часть программы прекоцепционной подготовки женщин из группы риска по развитию преэклампсии, а также профилактики на ранних сроках беременности.

ВЫВОДЫ

1. В проведенном нами исследовании персистенция микроорганизмов, являющихся возбудителями инфекций половых и мочевыводящих органов, в частности трихомонады, грибы рода *Candida*, ЦМВ, а также хламидийный и негонококковый уретрит, ассоциировалась с развитием преэклампсии с высокой степенью вероятности (ОШ – 1,19; 95% ДИ 1,07–1,32).
2. Инфицирование цитомегаловирусом ассоциируется с риском развития преэклампсии в большей степени, чем другие инфекционные факторы (ОШ – 20,15; 95% ДИ 4,55–89,29).
3. Степень гемодинамических нарушений маточно-плацентарно-плодового кровотока коррелирует с развитием преэклампсии у беременных с инфицированием ($r=0,52$).
4. Реализация перинатального инфицирования, вероятно, представляет собой один из механизмов усиления воспалительного ответа, зарегистрированного при преэклампсии.
5. Активное выявление и лечение инфекционных заболеваний половых и мочевыводящих путей могут быть рекомендованы как составляющая часть программы прекоцепционной подготовки женщин из группы риска по развитию преэклампсии, а также профилактики на ранних сроках беременности.

Аналіз асоціації перинатального інфікування і розвитку преєклампсії

V.G. Marichereda

Проведено дослідження значущості перинатального інфікування як фактора ризику у вагітних з преєклампсією. Встановлено, що трихомоніаз, кандидоз, вірус цитомегалії, хламідійний та негонококковий уретрит асоціювалися з розвитком преєклампсії з високою мірою вірогідності. Інфікування вірусом цитомегалії асоціюється з ризиком розвитку преєклампсії більшою мірою, ніж інші інфекційні чинники. Отримані результати, ймовірно, є одним з механізмів посилення запальної відповіді, що зареєстрована при розвитку преєклампсії. Зважаючи на отримані дані, активне виявлення і лікування інфекційних захворювань статевих і сечовивідних шляхів можуть бути рекомендовані як складова програми прекоцепційної підготовки жінок з групи ризику з розвитку преєклампсії, а також її вторинної профілактики на ранніх термінах вагітності.

Ключові слова: преєклампсія, інфікування, вірус цитомегалії, чинник ризику, профілактика.

Analysis of association of perinatal infection and preeclampsia development

V.G. Marichereda

Study of the perinatal infection value, as a risk factor for preeclampsia, is conducted for pregnant patients with preeclampsia. It was settled, that trichomoniasis, candidiasis, CMV, chlamydial and nongonococcal urethritis were associated with development of preeclampsia with high degree of probability. Infecting of CMV is associated with the risk of development of preeclampsia in a greater degree, what other infections. These results, probably, represent one of mechanisms of strengthening of the inflammatory response, that is registered at preeclampsia. An active exposure and treatment of genital and urinary tract infection can be recommended, as a component of the program in preconceptional preparation for women from the group of risk of preeclampsia, and also its secondary prophylaxis in the early terms of pregnancy.

Key words: preeclampsia, perinatal infection, CMV, risk factor, prophylaxis.

ЛИТЕРАТУРА

1. ВІЛ-інфекція і СНІД / В.М. Запорожан, М.Л. Аряев. – 2-ге вид., перероб. і доп. – К.: Здоров'я, 2004. – 636 с.
2. Нагорная В.Ф., Николаева С.В. Механизм иммунонаправленного действия протеофлазида во время беременности у пациенток с невынашиванием беременности герпес-вирусной этиологии // Здоровье женщины. – 2007. – № 1 (29). – С. 111–114.
3. Is infection a major risk factor for preeclampsia? Herrera J.A., Chaudhuri G., Lypetz-Jaramillo P. et al. // Medical Hypotheses. – 2001. – Vol. 57. – P. 393–397.
4. Conde-Agudelo A., Villar J., Lindheimer M. Maternal infection and risk of preeclampsia: systematic review and metaanalysis // Obstetric Anesthesia Digest. – 2008. – Vol. 28, № 4. – P. 197–198.
5. Rustveld L.O., Kelsey S.F., Sharma R. Association between maternal infections and preeclampsia: a systematic review of epidemiologic studies // Maternal and Child Health Journal. – 2007. – Vol. 12, № 2. – P. 223–242.
6. Periodontal disease in pregnancy is a risk factor for preeclampsia / Shetty M., Shetty P.K., Ramesh A. et al. // Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica. – 2010. – Vol. 89, № 5. – P. 718–721.
7. Теория и практика иммуноферментного анализа / Егоров А.М., Осипов А.П., Дзантиев Б.Б., Гаврилова Е.М. – М.: Высшая школа, 1991. – 288 с.
8. Вуколов Э.А. Основы статистического анализа. Практикум по статистическим методам и исследованию операций с использованием пакетов Statistica и EXEL: Учеб. пособие. – М.: Форум, 2008. – 464 с.
9. Якимова А.В. Морфологические изменения в плаценте во втором триместре у беременных женщин с туберкулезом легких // БЮЛЛЕТЕНЬ СО РАМН. – 2008. – № 4 (132). – С. 98–102.
10. Цинзерлинг В.А., Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции. (Вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинко-морфологических сопоставлений): Практик. руководство. – СПб.: Элби СПб., 2002. – 352 с.
11. Милованов А.П. Патология системы мать–плацента–плод. – М.: Медицина, 1999. – С. 30–37.
12. Костарева Л.П. Профилактика перинатальной патологии у вагітних з плацентарною дисфункцією інфекційного генезу // Одеський мед. журнал. – 2006. – № 1 (93). – С. 52–54.
13. Conde-Agudelo A., Villar J., Lindheimer M. Maternal infection and risk of preeclampsia: Systematic review and metaanalysis // American Journal of Obstetrics & Gynecology. – 2008. – Vol. 198, № 1. – P. 7–22.
14. Luis M.G., Samuel P. Trophoblast infection with Chlamydia pneumoniae and adverse pregnancy outcomes associated with placental dysfunction // Am J Obstet Gynecol. 2009. – Vol. 200, № 5. – P. 526.e1–526.e7.
15. An association between cytomegalovirus infection and preeclampsia: a case-control study and data synthesis/ Fang Xie, Yuxiang Hu, Laura A. Magee et al. // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2010. – Vol. 89, № 5. – P. 718–721.
16. Association of Helicobacter pylori infection with systemic inflammation in preeclampsia / ÜstÜN Y., Engin-ÜstÜN Y., Özkaplan E. et al. // Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. – 2010. – Vol. 23, № 4. – P. 311–314.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

УЧЕНЫЕ ВЫЯСНИЛИ, ПОЧЕМУ ПРИ СТРЕССЕ ПАДАЕТ ИММУНИТЕТ

Стресс может изменить бактериальный баланс кишечника, что, в свою очередь, влияет на иммунитет, предупреждают ученые из Техасского технологического университета в США.

Результаты исследования, проведенного Национальным институтом здоровья, были опубликованы в журнале Brain, Behavior, and Immunity, пишет takzdorovo.ru.

Ученые выяснили, что одно из последствий стресса - изменения в составе, разнообразии и количестве бактерий

в кишечнике. К тому же в кишечнике возрастает количество потенциально опасных бактерий, таких как клостридии.

"Эти бактерии способны влиять на иммунитет, что может объяснить, почему стресс вызывает негативную иммунную реакцию", - рассказывает автор исследования Майл Бэйли.

Ученые впервые выяснили, что микроорганизмы в кишечнике могут играть роль в воздействии стресса на иммунитет человека. Это исследова-

ние продемонстрировало связь между различными физиологическими системами, включая кишечную микрофлору и иммунную систему.

Так как состояние кишечной микрофлоры связывается и с такими заболеваниями, как воспалительная болезнь кишечника, и даже с астмой, ученые планируют разобраться, каким образом бактерии в кишечнике усугубляют течение этих заболеваний во время стресса.

medvisnik.com.ua

Эффективность пренатальной диагностики при сегрегации робертсоновской транслокации в семье

Ж.С. Ткаченко

Клиника проблем планирования семьи, г. Киев

Структурные перестройки хромосом выявляют у супружеских пар в связи с бесплодием, привычным невынашиванием, рождением ребенка или детей с несбалансированным кариотипом. В статье представлен случай выявления транслокационной формы синдрома Дауна у плода при семейной сегрегации робертсоновской транслокации.

Ключевые слова: пренатальная диагностика, синдром Дауна, репродуктивные потери, самостоятельная беременность.

В семьях с отягощенным акушерским анамнезом (самопроизвольный аборт, мертворождение, рождение ребенка с МВПР) хромосомные нарушения у одного из родителей, чаще у матери, встречаются в 5–15% случаев. У женщин – носительниц робертсоновских транслокаций в анамнезе выявляют самопроизвольные аборты, у мужчин – бесплодие, обусловленное полным или частичным блокированием сперматогенеза. Нарушение сперматогенеза варьирует от значительно до незначительно сниженного числа сперматогониев – наблюдается различной степени олигозооспермия или азооспермия. От 3 до 27% сперматозоидов мужчин – носителей робертсоновских транслокаций имеют несбалансированный набор хромосом.

Однако пренатальную диагностику советуют проводить в случае двух и более спонтанных абортов в анамнезе, наличия УЗ и биохимических маркеров, при отягощенном анамнезе.

В статье представлен случай выявления у плода транслокационной формы синдрома Дауна в семье, обратившейся в Клинику проблем планирования семьи, в связи с самостоятельно наступившей беременностью. В анамнезе отмечено одно прерывание беременности на ранних сроках и рождение здорового ребенка.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В Клинику проблем планирования семьи обратилась супружеская пара для проведения пренатальной диагностики. Беременность наступила самостоятельно. В анамнезе: спонтанный аборт в 11 нед; рождение здорового ребенка (кариотипирование не проводилось). Третья, наблюдаемая нами беременность протекала без отклонений. По результатам УЗ и биохимического скринингов маркеров патологии плода не выявлено. Матери 33 года, отцу – 34. Цитогенетический анализ супругам до обращения в Клинику проблем планирования семьи не проводился.

По желанию супругов на 10-й неделе беременности проведена пренатальная диагностика на материале ворсин хориона. В работе использовался прямой метод получения метафаз из материала ворсин хориона согласно В.С. Баранову [1]. Метод модифицирован в лаборатории цитогенетики Клиники проблем планирования семьи. Цитогенетическое исследование супругов и здорового ребенка проводили на препаратах культивированных лимфоцитов периферической крови в соответствии с общепринятым методом [2]. Препараты хромосом окрашивали дифференциально по GTG-методу. Хромосомы анализировали с помощью микроскопа «Olympus VX60» при увеличении x1000.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Прямой метод получения препаратов из биоптата позволил получить информацию о хромосомном статусе плода через 3 ч после забора материала. Кариотип плода показал наличие транслокационной формы синдрома Дауна во всех проанализированных клетках. Кариотип: 46,XY,rob(14;21)(q10;q10)+21 (рис. 1).

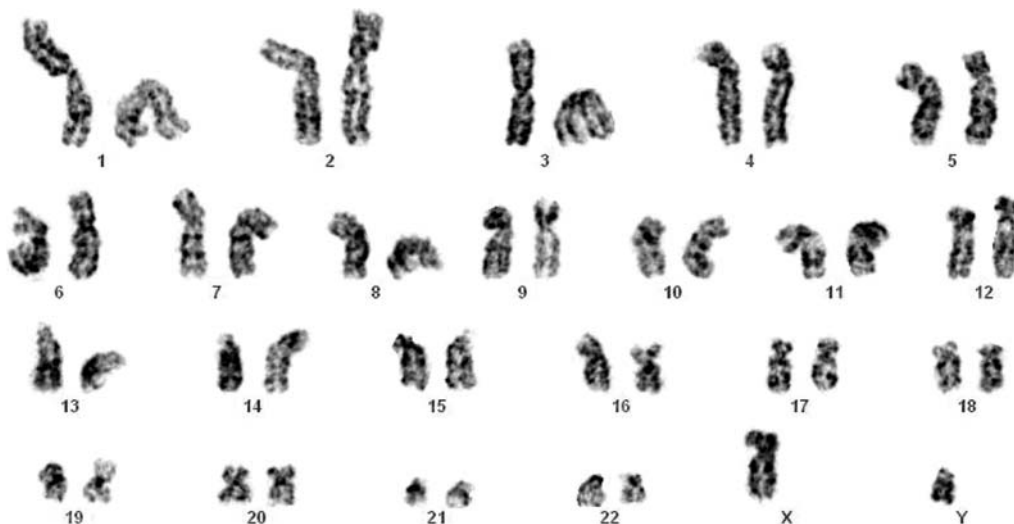


Рис. 1. Кариотип плода: 46,XY,rob(14;21)(q10;q10),+21. Стрелкой указана дериватная хромосома

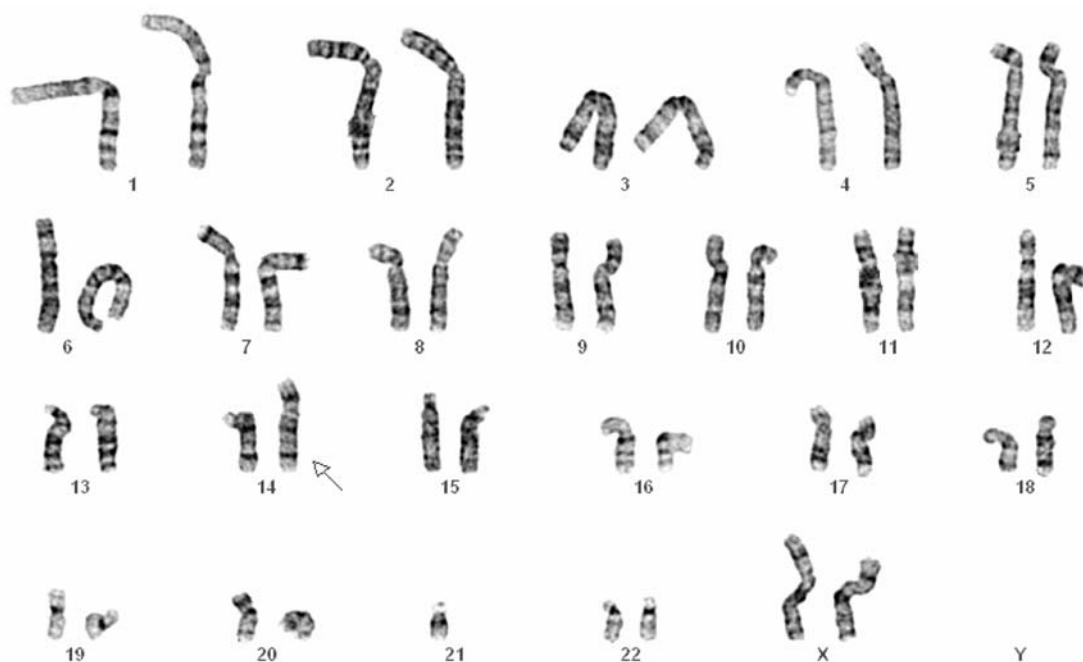


Рис. 2. Кариотип супруги: 45,XX,rob(14;21)(q10;q10)

Эмпирический риск для потомства женщины – носительницы робертсоновской транслокации 13q14q и 14q21q [8]

Тип робертсоновской транслокации у матери	Потомство с кариотипом, %	
	сбалансированным	несбалансированным
13q14q	22	1
14q21q	24	10-14*

Примечание: * – риск возникновения анеуплоидии зависит от возраста матери.

Супружеской паре был предложен и проведен цитогенетический анализ, выявивший у матери робертсоновскую транслокацию между хромосомами 14 и 21. Кариотип: 45,XX,rob(14;21)(q10;q10) (рис. 2).

Кариотип супруга – вариант нормы. По желанию родителей проведено цитогенетическое исследование кариотипа их здорового ребенка. Кариотип sibca плода в норме.

Робертсоновские транслокации (центрические слияния) являются наиболее распространенным типом хромосомных перестроек у человека и представляют собой объединение двух акроцентрических хромосом. К акроцентрическим хромосомам относятся 13, 14, 15, 21 и 22. В большинстве случаев в робертсоновских транслокациях принимают участие две негомологичные хромосомы. Наиболее часто робертсоновские транслокации происходят между хромосомами 13 и 14; 14 и 21 (rob(13;14)(q10;q10) и rob(14;21)(q10;q10)) с частотой 73% и 8% соответственно среди всех носителей робертсоновских транслокаций [3].

Число хромосом в кариотипе при сбалансированной робертсоновской транслокации составляет 45, однако количество генетического материала не меняется, а потеря коротких плеч не влечет клинических последствий. Общепопуляционная частота встречаемости робертсоновских транслокаций составляет 0,1%; у пациентов с нарушением репродуктивной функции – 1%; у спонтанных абортусов – 5% [3, 4].

В большинстве случаев у носителей сбалансированных робертсоновских транслокаций фенотипические отклонения отсутствуют, и такая транслокация может сегрегировать в нескольких поколениях. В то же время у женщин – носи-

тельниц робертсоновских транслокаций может происходить прерывание беременности на ранних сроках в связи с наличием несбалансированного кариотипа у плода, что наблюдалось в нашем случае. Так, среди супружеских пар с привычным невынашиванием отмечено незначительное преобладание числа женщин со сбалансированными транслокациями аутосом над количеством мужчин с такой аномалией [5, 6].

Для мужчин – носителей аналогичных транслокаций характерны нарушение сперматогенеза и бесплодие. Также у носителей робертсоновских транслокаций могут рождаться дети с хромосомными аномалиями.

Носители робертсоновской транслокации имеют повышенный риск рождения ребенка с анеуплоидией, особенно с синдромом Дауна (трисомия хромосомы 21) или синдромом Патау (трисомия хромосомы 13). Для женщины – носительницы робертсоновской транслокации эмпирический риск рождения ребенка с трисомией хромосомы 21 составляет около 10% с незначительным риском однородительской дисомии хромосомы 14 [7]. В таблице представлены данные об эмпирическом риске для потомства в случае материнского носительства наиболее распространенных робертсоновских транслокаций.

Таким образом, владение информацией о генетическом статусе обоих супругов позволяет предотвратить репродуктивные потери: мертворождение, рождение ребенка с хромосомной патологией, а также установить риск самопроизвольного прерывания беременности на ранних сроках и, соответственно, обеспечить корректное медико-генетическое консультирование.

ВЫВОДЫ

Проведение пренатальной диагностики является первоочередной задачей при выявлении семейных случаев наличия хромосомных aberrаций. Наш пример демонстрирует, что даже один случай спонтанного прерывания беременности является основанием для проведения медико-генетического консультирования, анализа кариотипа обоих супругов. Соответственно, владение информацией о хромосомном статусе родителей позволяет акушерам-гинекологам при наличии показаний предложить пациентам персонализированный алгоритм прегравидарной подготовки. Знание генетических механизмов нарушения репродуктивной функции приобретает особое значение при прекоцепционном обследовании супружеских пар с нарушением репродуктивной функции.

Ефективність пренатальної діагностики за наявності сегрегації робертсоновської транслокації в сім'ї
Ж.С. Ткаченко

Структурні перебудови хромосом виявляють у подружніх пар у зв'язку з безпліддям, звичним невиношуванням, народженням дитини або дітей з незбалансованим кариотипом. У статті представлений випадок виявлення транслокаційної форми синдрому Дауна у плода при сімейній сегрегації робертсоновської транслокації.
Ключові слова: пренатальна діагностика, синдром Дауна, репродуктивні втрати, самотійна вагітність.

Effectiveness of prenatal diagnosis in the families with a segregating Robertsonian translocation
J.S. Tkachenko

Structural chromosomal rearrangements are detected in couples with infertility, recurrent miscarriages, birth of a child or children

with an unbalanced karyotype. In the article we present a case of identifying translocation Down syndrome in a fetus with familial segregation of a Robertsonian translocation.

Key words: prenatal diagnosis of Down syndrome, reproductive loss, spontaneous pregnancy.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов В.С. Метод встряхивания-отпечатывания – простой и надежный способ приготовления прямых хромосомных препаратов из хориона // Цитология. – 1989. – 31. – С. 251–253.
2. Зерова-Любимова Т.А., Горовенко Н.Г. Цитогенетичні методи дослідження хромосом людини: Метод. рекомендації // КМАПО ім. П.Л. Шупика. – К., 2003.
3. Munne S., Escudero T., Sandalinas M., Sable D. Gamete segregation in female carriers of Robertsonian translocations // Cytogenet. Cell Genet. – 2000. – 90. – P. 303–308.
4. Gravholt C.H., Friedrich U., Caprani M., Jorgensen A.L. Breakpoints in Robertsonian translocations are localized to satellite III DNA by fluorescence in situ hybridization // Genomics. – 1992. – 14. – P. 924–930.
5. Fryns J.P., Van Buggenhout G. Structural chromosome rearrangement in couples with recurrent fetal wastage // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 1998. – 81. – P. 171–176.
6. Pramparo T., Gregato G., De Gregori M., Friso A., Clementi M., Ardenghi P., Rocchi M., Zuffardi O., Tenconi R. Reciprocal translocation associated with multiple exostoses in seven members of a three generation family and discovered through an infertile male // Am. J. Med. Genet. – 2003. – 123. – P. 79–83.
7. Scriven P.N., Flinter F.A., Braude P.R., Mackie Ogilvie C. Robertsonian translocations – reproductive risks and indications for preimplantation genetic diagnosis // Hum. Reprod. – 2001. – 16. – P. 2267–2273.
8. Berend S.A., Horwitz J., McCaskill C., Shaffer L.G. Identification of uniparental disomy following prenatal detection of Robertsonian translocations and isochromosomes // Am. J. Hum. Genet. – 2000. – 66. – P. 1787–1793.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ДЛИТЕЛЬНОЕ КОРМЛЕНИЕ ИЗ БУТЫЛОЧКИ ПРОВОДИТ К ОЖИРЕНИЮ

Телосложение малыша закладывается еще в период грудного вскармливания. По мнению диетологов, длительное кормление из бутылочки может привести к возникновению лишнего веса у ребенка.

Американские ученые из Университета Темпл провели исследование, в ходе которого изучили вес детей, родившихся 10 лет назад, с целью

выявить зависимость между временем кормления из бутылочки в первые годы жизни и лишним весом. Оказалось, что существует взаимосвязь между весом ребенка при рождении и то, каким образом он получает пищу.

Выяснилось, что почти четверть детей, которые не могли расстаться с любимой бутылочкой даже после 2-х лет,

в возрасте 5,5 лет приобрели лишний вес, что, в итоге, приводило к ожирению в будущем.

Диетологи рекомендуют родителям обращать внимание на то, какие пищевые привычки формируются у ребенка, и как можно раньше приучать его есть с ложки.

www.medicinform.net

Динамика содержания некоторых кальцийрегулирующих гормонов и маркеров ремоделирования костной ткани при неосложненном течении беременности и в ранний послеродовой период

Г.С. Манасова

Одесский национальный медицинский университет

В статье представлены данные динамического исследования структурного состояния костной ткани, некоторых кальцийрегулирующих гормонов и маркеров ремоделирования кости у 38 здоровых беременных. Обследование проводилось во II и III триместрах беременности и на 4-е сутки после родов.

Иммунохемолуминесцентным методом в крови определяли концентрацию витамина D, паратиреоидного гормона (ПТГ), остеокальцина и в-CrossLaps. Минеральная плотность костной ткани определяли методом ультразвуковой денситометрии. Исследование общего, ионизированного кальция, фосфора, уровня экскреции кальция с мочой проводили комплексометрическим методом.

В динамике в крови у здоровых беременных наблюдалось постепенное снижение содержания кальция, фосфора и витамина D. Активность паратиреоидного гормона возрастала в III триместре беременности и снижалась после родов. Концентрация остеокальцина по мере увеличения срока беременности достоверно снижалась, тогда как количество фрагментов коллагена I типа возрастало. Данные денситометрии отражали постепенное разрежение костной ткани. Выявленные изменения свидетельствуют о нестабильности механизмов регуляции уровня кальция в крови при физиологическом течении беременности. Ремоделирование костной ткани у здоровых беременных характеризуется преобладанием резорбции кости над ее синтезом, что обуславливает развитие остеопении.

Ключевые слова: беременность, костная ткань, ремоделирование.

В последние годы увеличился перечень клинических состояний, сопровождающихся потерей костной ткани и развитием остеопороза (ОП). В настоящее время ОП рассматривается как метаболическое заболевание скелета мультифакториального генеза с различными патогенетическими механизмами развития. Отрицательный кальциевый баланс, приводящий к разрежению костной ткани, может быть обусловлен ее низким, нормальным или ускоренным ремоделированием: в любой из этих ситуаций скорость и количество вновь образующейся кости меньше, чем количество и скорость ее разрушения [1–3].

Беременность может быть причиной развития ОП у некоторых женщин, но остается дискуссионным вопрос: является ли ОП у беременных редким клиническим синдромом или же беременность всего лишь разрешающий фактор у предрасположенных к данному заболеванию.

Подсчитано, что через плаценту переходит 13 мг кальция в час. По данным ряда авторов, за 2–3 мес до родов у 17% беременных появляются неспецифические симптомы кальциевой недостаточности в виде парестезий, судорог в икронож-

ных мышцах, боли в костях, изменений состояния зубов, изменения походки и др. [4–7].

Биодоступность кальция изменяется в соответствии с потребностями организма в данный конкретный момент его развития и условий существования. Система кальциевого гомеостаза, главными регуляторами которой являются паратиреоидный гормон (ПТГ), витамин D-гормон, кальцитонин, мгновенно реагирует на отклонения в концентрации плазменного ионизированного кальция [1, 2].

По литературным данным, содержание витамина D при неосложненном течении беременности постепенно увеличивается по мере прогрессирования гестационного процесса. Дефицит витамина D приводит к снижению усвоения кальция на 90% и фосфора – на 60%, что свидетельствует об отрицательном влиянии дефицита данного витамина на состояние костной ткани [8–10].

Что касается изменений активности ПТГ при беременности, то многие исследователи придерживаются точки зрения так называемого физиологического гиперпаратиреоидизма, направленного на поддержание нормального уровня кальция в крови [11, 12]. Существует также мнение об отсутствии каких-либо изменений в его содержании [13–15].

Оценить метаболизм костной ткани также позволяет исследование в крови таких биохимических маркеров костеобразования и резорбции, как остеокальцин (ОК) и фрагменты коллагена 1-го типа (в-CrossLaps). Существует тесная корреляция между уровнем ОК в крови и скоростью костеобразования. в-CrossLaps – маркер костной резорбции, состоящий из продуктов деградации коллагена 1-го типа (в-С-телопептида – пептид коллагена 1-го типа) и поступающий в кровь из зоны резорбции; его концентрация позволяет определить темпы разрушения костной ткани [1, 2].

Литературные данные о динамике указанных маркеров ремоделирования костной ткани также противоречивы: сообщается об увеличении или уменьшении их концентрации по мере увеличения срока гестации [16, 17].

Целью нашей работы явилось определение в крови уровня кальцийрегулирующих гормонов (витамина D, ПТГ) и маркеров ремоделирования костной ткани (ОК, в-CrossLaps) в динамике неосложненной беременности (во II и III триместрах) и в послеродовой период.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено динамическое наблюдение и обследование 32 соматически здоровых беременных в возрасте $27,25 \pm 0,8$ года; 12 (37,5%) из них были первородящими, 20 (62,5%) – повторнородящими (ожидались вторые роды). Телосложение у всех было нормостеническое: средний рост – $160 \pm 1,4$ см, средняя масса тела – $71,2 \pm 1,3$ кг.

Показатели кальций-фосфорного обмена у здоровых беременных в динамике гестационного процесса и в послеродовой период

	Кальций общий, ммоль/л	Кальций ионизир., ммоль/л	Фосфор, ммоль/л	Кальций в суточной моче, ммоль/л
Нормативные показатели	2,15-2,75	1,05-1,3	0,6-1,3	2,5-7,5
Здоровые беременные, n=32; I триместр	2,49±0,04	1,19±0,02	1,26±0,03	7,55±0,08
22-25 нед	2,41±0,02	1,14±0,02	1,19±0,03	7,75±0,07
37-38 нед	2,16±0,03	1,08±0,03	1,14±0,02	8,12±0,08
Послеродовой период	2,11±0,01	1,06±0,02	1,12±0,01	8,14±0,07

Всем беременным проведено общепринятое клинико-лабораторное обследование согласно протоколу МЗ Украины № 503 от 26.12.2002 г.

Комплексметрическим методом на биологическом анализаторе электролитов А-15 «Biosystems» (Испания, 2008 г.) исследовали такие биохимические параметры кальций-фосфорного обмена: общий кальций, ионизированный кальций, неорганический фосфор, суточная экскреция кальция с мочой.

Методами иммуноферментного хемоллюминесцентного анализа (анализатор Elecsys) были исследованы кальцитропные гормоны – 25-(ОН)- витамин D и ПТГ, а также маркеры образования и резорбции костной ткани: ОК, в-CrossLaps.

Структурное состояние кости определялось методом ультразвуковой денситометрии пяточной кости с помощью аппарата Sonost-2000 (Южная Корея) на основании измерения индекса жесткости кости (ИЖК) T-, и Z-критериев. Степень тяжести разрежения костной ткани оценивалась при компьютерной обработке полученных данных.

Все исследования проводились в сроки беременности 22–26 нед, затем в 37–38 нед и на 4-е сутки после родов.

Обработка полученных данных осуществлялась с помощью ПК с использованием электронных таблиц программы «Exell».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По данным анамнеза жизни установлено, что хронической экстрагенитальной патологии в обследуемой группе не было. В детском возрасте 2 (6,25%), пациентки переболели пиелонефритом (однократные эпизоды), 1 (3,12%) переболела гепатитом А, у 1 (3,12%) произведена аппендэктомия.

Менструальная функция у 87,5% женщин характеризовалась становлением в возрасте 11–13 лет, нарушенный цикла не было; у 4 женщин (12,5%) отмечалась альгодисменорея, у 1 (3,12%) – позднее менархе (в 16 лет). У 7 (21,8%) женщин до настоящей беременности была выявлена эрозия шейки матки, 3 из них была произведена криокоагуляция.

Из факторов риска развития остеопороза в данной группе имелись: курение – у 15,6%, малоподвижный образ жизни – у 18,75%, хрупкое телосложение – у 15,6%, интенсивные занятия спортом или тяжелый физический труд – у 12,5,4%, злоупотребление кофе, газированными напитками, соленой и острой пищей – у 21,8%.

По мере прогрессирования беременности за 2–3 мес до родов у 25% (8 женщин) появились отдельные неспецифические симптомы кальциевой недостаточности: боль в области поясницы и лонного сочленения, судорожные подергивания икроножных мышц; 4 (12,5%) беременные вынуждены были обратиться за стоматологической помощью в связи с ухудшением состояния зубов; 5 (15,6%) отметили повы-

шенную ломкость ногтей, выпадение волос и сухость кожных покровов.

Во время данной беременности ранний гестоз легкой степени был у 3 (9,37%), переболели ОРВИ без подъема температуры 4 женщины (12,5%).

При исследовании кальций-фосфорного обмена выявлено (таблица), что содержание общего кальция в крови в I триместре составило 2,49±0,04 ммоль/л, (норма – 2,15–2,75 ммоль/л). Достоверного снижения концентрации общего кальция по мере прогрессирования беременности не отмечалось: во II триместре она составляла 2,41±0,02, в III – 2,16±0,03, в послеродовой период – 2,11±0,03 ммоль/л. Изменения в содержании ионизированного кальция также были незначительными: 1,19±0,02; 1,14±0,02; 1,08±0,03; 1,06±0,02 ммоль/л (норма – 1,05–1,3 ммоль/л) соответственно срокам обследования.

Представленные данные свидетельствуют о постепенном снижении уровня кальция в крови по мере прогрессирования беременности, но даже в III триместре и в ранний послеродовой период гипокальциемия незначительна.

Значительного изменения уровня фосфора в крови беременных также не наблюдалось: его концентрация соответственно триместрам составляла 1,26±0,03 ммоль/л; 1,19±0,03 ммоль/л; 1,14±0,02 ммоль/л и 1,12±0,01 ммоль/л на 4-е сутки после родов.

Оценка экскреции кальция с мочой показала, что его потери по мере увеличения срока гестации увеличиваются: если в I триместре данный показатель составлял 7,55±0,08 ммоль/л, то во II – 8,12±0,08; в III – 8,14±0,08, а после родов – 8,14±0,07 ммоль/л, но выявленная гиперкальциурия незначительна.

Динамика витамина D по мере прогрессирования беременности его уровень постепенно уменьшался – в 22–25 нед – 87,36 ммоль/л, в 37 нед – 84,22 ммоль/л (p≤0,6); наиболее низкий он был на 4-е сутки после родов – 80,44 ммоль/л (p≤0,5) (рис. 1). Снижение уровня одного из главных гормонов, регулирующих поступление экзогенного кальция в организм, может способствовать постепенному ухудшению структурного состояния кости вследствие отрицательного кальциевого баланса.

Что касается ПТГ, то его содержание, а следовательно, и функциональная активность достоверно увеличилась в III триместре беременности по сравнению со II почти в 2 раза: 30,24±1,61 пг/мл против 17,87±1,11 пг/мл (p≤0,01); в послеродовой период уровень ПТГ снизился до 23,55±1,88 пг/мл.

Усиление активности паращитовидных желез в III триместре беременности предупреждает дальнейшее развитие кальциевой недостаточности и сопровождается мобилизацией кальция в микроциркуляторное русло из костной ткани, что, по-видимому, может способствовать деминерализации скелета беременной.

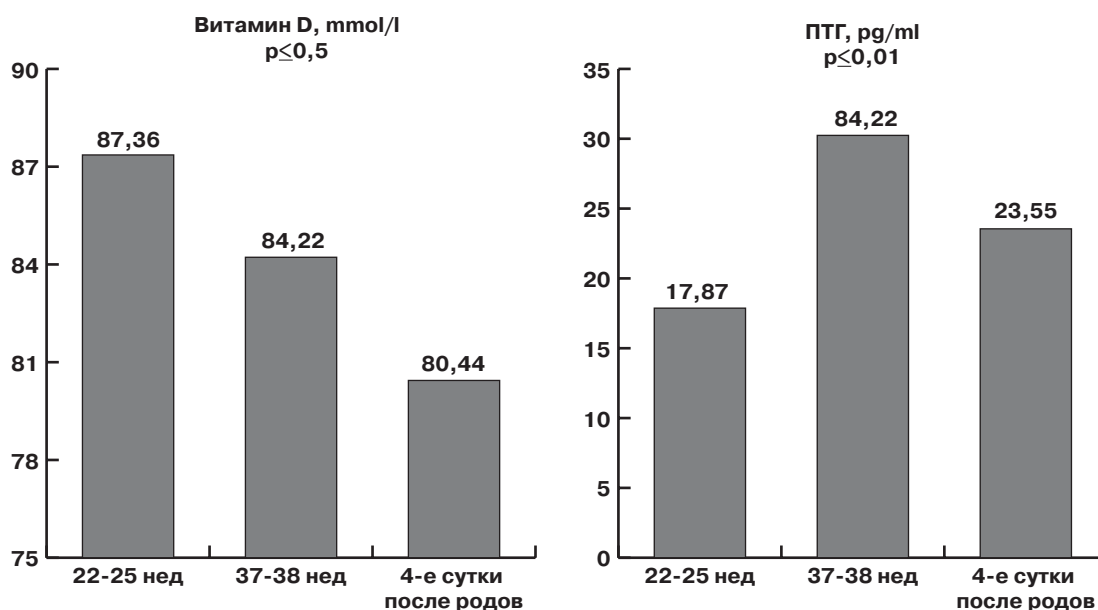


Рис. 1. Динамика кальцитропных гормонов у здоровых женщин при неосложненной беременности и в послеродовой период

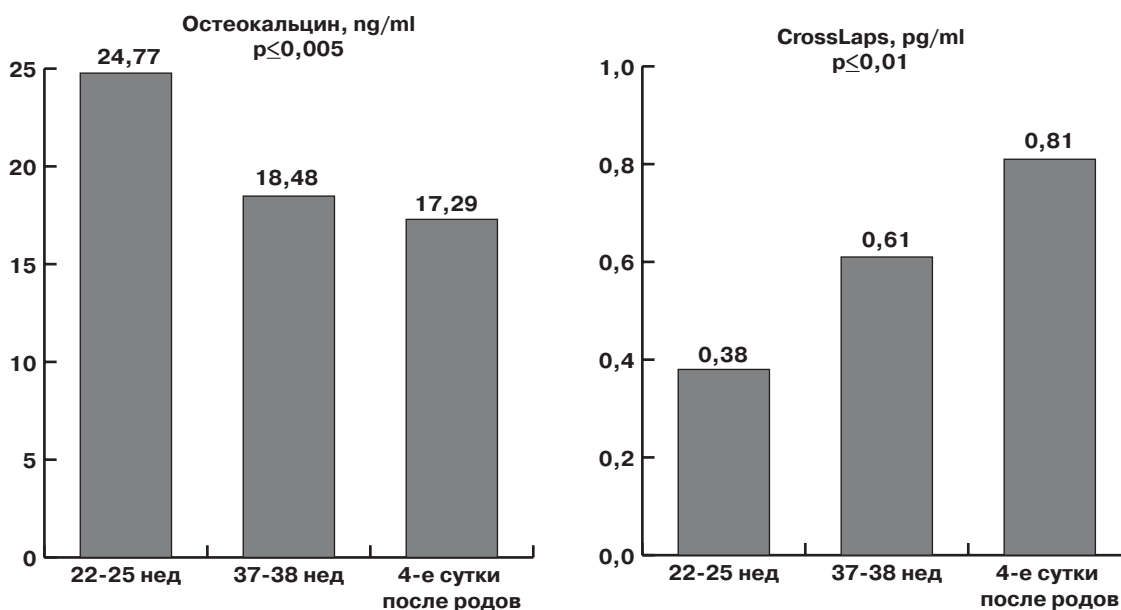


Рис. 2. Динамика остеокальцина и v-CrossLaps у здоровых женщин при неосложненной беременности и в послеродовой период.

Некоторую депрессию паращитовидных желез в послеродовой период, вероятно, можно объяснить более интенсивным выходом кальция в кровь как транспортирующую среду. Возможно также, что активация синтеза пролактина после родов способствует некоторому увеличению уровня витамина D₃ и реабсорбции кальция в кишечнике с последующей транзитной гиперкальциемией.

По мере прогрессирования беременности выявлено достоверное снижение в крови маркера костеобразования. Так, во II триместре содержание ОК соответствовало 24,77±1,1 пг/мл, в III – 18,48±1,17 пг/мл (p≤0,01), а после родов – 17,29±2,47 пг/мл (p≤0,005) – рис. 2.

Известно, что для синтеза ОК необходимо достаточное количество витамина D, содержание которого, по нашим

данным, постепенно уменьшается по мере увеличения срока гестации. В результате дефицита витамина D синтезируется дефектный ОК, неспособный связывать ионизированный кальций гидроксиапатитом.

Постепенное снижение в крови концентрации ОК свидетельствует о снижении скорости синтеза костной ткани по мере прогрессирования неосложненной беременности; в послеродовой период снижение скорости костеобразования еще более выражено.

Об усиленной резорбции костной ткани свидетельствует достоверное нарастание в крови количества фрагментов коллагена 1-го типа (v-CrossLaps): во II триместре его концентрация составила 0,38±0,02 пг/мл, в 37 нед этот показатель составил 0,61±0,04 пг/мл, на 4-е сутки после родов – 0,81±0,06 пг/мл (p≤0,01).

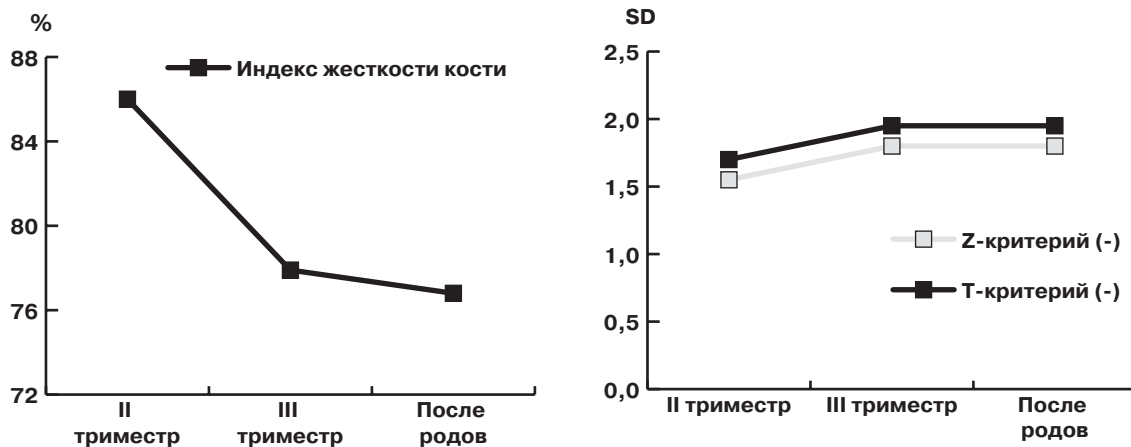


Рис. 3. Денситометрические показатели состояния костной ткани у здоровых беременных в динамике гестационного процесса и в послеродовой период

Примечание: $p \leq 0,001$ (II и III триместры); $p \leq 0,6$ (III триместр и послеродовой период);

Структурное состояние костной ткани по мере увеличения срока гестации, согласно данным УЗ-денситометрии, характеризовалось постепенным уменьшением минеральной плотности костной ткани (рис. 3).

ИЖК по мере увеличения срока гестации постепенно уменьшался с $85,9 \pm 1,92\%$ во II до $77,88 \pm 1,78\%$ в III триместре; в ранний послеродовой период он практически не отличался от предыдущего показателя. Изменения T- и Z-критерия свидетельствовали о значительных отклонениях от стандартных показателей: $1,68 \pm 0,04$ SD и $1,59 \pm 0,05$ SD – во II, $2,0 \pm 0,06$ SD и $1,9 \pm 0,03$ SD – в III триместре беременности.

ВЫВОДЫ

Физиологическое течение беременности по мере ее прогрессирования сопровождается постепенным снижением минеральной плотности костной ткани.

В динамике неосложненной беременности у здоровых женщин наблюдается постепенное уменьшение в крови концентрации общего и ионизированного кальция, фосфора, но это снижение не выходит за пределы нормативных показателей у небеременных женщин. Экскреция кальция с мочой также незначительно возрастает по мере увеличения срока гестации.

Динамика кальцийтропных гормонов при физиологической беременности характеризуется постепенным снижением концентрации витамина D и нарастанием активности паратиреоидного гормона, что отражает нестабильность механизмов регуляции уровня кальция в крови и обуславливает снижение МПКТ.

Динамика содержания маркеров ремоделирования костной ткани остеокальцина и фрагментов коллагена I типа (в-CrossLaps) свидетельствует о превалировании процессов резорбции костной ткани над процессами костеобразования, что также обуславливает развитие остеопении при физиологической беременности.

Динаміка вмісту деяких кальційрегулюючих гормонів і маркерів ремоделювання кісткової тканини в разі неускладненого перебігу вагітності і в ранній післяпологовий період Г.С. Манасова

У статті представлені дані динамічного дослідження структурного стану кісткової тканини, деяких кальційрегулюючих гормонів і маркерів ремоделювання кістки у 38 здорових вагітних. Обстеження проводилось у II і III триместрах вагітності і на 4-ту добу після пологів.

Імунохемолумінісцентним методом у крові визначали концентрацію вітаміну D, паратиреоїдного гормону (ПТГ), остеокальцину і в-CrossLaps. Мінеральну щільність кісткової тканини визначали методом ультразвукової денситометрії. Визначення загального, іонізованого кальцію, фосфору, рівня екскреції кальцію із сечею проводили комплексометричним методом.

У динаміці в крові у здорових вагітних спостерігалось поступове зниження вмісту кальцію, фосфору і вітаміну D. Активність паратиреоїдного гормону зростала в III триместрі вагітності і знижувалась після пологів. Концентрація остеокальцину зі збільшенням терміну вагітності достовірно знижувалась, тоді як кількість фрагментів колагену I типу зростала. Дані денситометрії відображають поступове розрідження кісткової тканини.

Виявлені зміни свідчать про нестабільність механізмів регуляції рівня кальцію в крові у разі фізіологічного перебігу вагітності. Ремоделювання кісткової тканини у здорових вагітних характеризується переважанням резорбції кістки над її синтезом, що зумовлює розвиток остеопенії.

Ключові слова: вагітність, кісткова тканина, ремоделювання.

Dynamics of the maintenance of the some calcium-regulated hormones and of the bone tissue remodeling marker's in the not complicated pregnancy and the early postnatal period G.S. Manasova

The article presents the data of the dynamic survey of the structural state of the bone tissue, some calcium-regulated hormones and the marker's remodeling of the bone in 38 healthy pregnant women. The survey was conducted in the II-nd, III-eat trimesters of the pregnancy and on the fourth day after birth.

By the chemiluminescence immunoassay was determined in blood concentrations of vitamin D, parathyroid hormone (PTH), osteocalcin and в-CrossLaps. The mineral density of the bone tissue was determined by ultrasound densitometry. Investigation of the total, ionized calcium, phosphorus, the levels of the urinary calcium excretion was performed complexometric method.

The dynamics in the blood of the healthy pregnant women has been a gradual reduction of the calcium, phosphorus and vitamin D levels. The parathyroid hormone's activity increases in the III-eat trimester of pregnancy and declines after birth. The concentration of the osteocalcin with increasing gestational age significantly decreased, whereas the levels of the fragments of the collagen's I type increases. The data of the densitometry's reflect the gradual bone loss.

This changes evidence of the instability mechanisms of the regulating of the calcium levels in the blood during physiological pregnancy. The remodeling of the tissue in the healthy pregnant women is characterized by the predominance of the bone's resorption over its synthesis, which leads to the development of the osteopenia.

Key words: pregnancy, bone tissue, remodeling.

ЛИТЕРАТУРА

1. Системный остеопороз. Практическое руководство / Рожинская В.К. – М.: Издатель Мокеев, 2000. – 563с.
2. Руководство по остеопорозу / Под ред. Л.И. Беневоленской. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. – 524 с.
3. Поворознюк В.В. Захворювання кістково-м'язової системи в людей різного віку. – К., 2009. – Т. 1. – С. 402–422.
4. Соколова М.Ю. Дефицит кальция во время беременности // Гинекология. – 2004. – № 6 (5). – С. 268–270.
5. Khovidhunkit W., Epstein S. Osteoporosis in pregnancy // Osteoporosis Int. – 1996. – № 6. – P. 345–354.
6. Танаков А.И., Айламазян Э.К. Обмен кальция во время беременности // Вестн. Росс. асоц. акуш. гин. – 1996. – № 4.
7. Абрамченко В.В. Профилактика и лечение обмена кальция в акушерстве, гинекологии и перинатологии. – СПб.: ЭЛБИ, 2006. – 238 с.
8. Cross N.A., Hillman I.S., Allen S.H. et al. Calcium homeostasis and bone metabolism during pregnancy, lactation, and postweaning: a longitudinal study // Am. J. Clin. Nutr. – 1995. – V. 61. – P. 514–523.
9. Reddy S.G., Norman A.W., Willis D.M. et al. Regulation of vitamin D metabolism in normal human pregnancy // J. Clin. Endocrinol Metab. – 1983. – V. 56. – P. 363–370.
10. Bikle D.D., Gee E., Halloran B. et al. Free 1,25-dihydroxy-vitamin D levels in serum from normal subjects, pregnant subjects, and subject with liver disease // J. Clin. Invest. – 1984. – V. 74. – P. 1966–1967.
11. Okonofua F., Menon R.K., Houlder S. et al. Calcium, vitamin D and parathyroid hormone relationships in pregnant Caucasian and Asian women and their neonates // Ann Clin Biochem. – 1987. – V. 24. – P. 23–28.
12. Pitkin R.M., Reynolds W.A., Williams G.A., Hargis G.K. Calcium metabolism in normal pregnancy: a longitudinal study // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1979. – V. 133. – P. 781–790.
13. Gertner J.M., Coustan D.R., Kliger A.S. et al. Pregnancy as a state of physiologic absorptive hypercalciuria // Am. J. Med. – 1986. – V. 81. – P. 451–456.
14. Whitehead M., Lane G., Young O. et al. Interrelation of calcium-regulating hormones during normal pregnancy // BMJ. – 1981. – V. 283. – P. 10–12.
15. Gillette M.E., Insogna K.I., Lewis A.M. et al. Influence of pregnancy on immunoreactive parathyroid hormones levels // Calcif Tissue Int. – 1982. – V. 34. – P. 9–12.
16. Cole D.E.C., Gundberg C.M., Stirk L.J. et al. Changing osteocalcin concentrations during pregnancy and lactation: implication for maternal mineral metabolism. // J. Clin Endocrinol. Metab. – 1987. – V. 65. – P. 290–294.
17. Khovidhunkit W., Epstein S. (1998), Martinez M.E. et al. Levels of osteocalcin in normal pregnancy // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1985. – V. 153. – P. 708–709.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ЖЕНЩИНА С ПЕРЕСАЖЕННЫМ ОТ СЕСТРЫ ЯИЧНИКОМ РОДИЛА РЕБЁНКА

Впервые в мире женщина, страдавшая хромосомным заболеванием, родила здорового ребёнка благодаря пересадке яичника от сестры-близнеца.

Новорождённую девочку назвали Викторией; она появилась на свет в Париже (Франция) 8 марта. В отличие от матери и тётки, ребёнок не болеет синдромом Тёрнера. Этот недуг сопровождается характерными аномалиями физического развития, низкорослостью и половым инфантилизмом.

Синдром Тёрнера поражает одну из 2 500 девочек. Чёткой связи между возникновением этого недуга и возрастом или какими-либо заболеваниями родителей не выявлено. Нарушение формирования половых желёз при синдроме Тёрнера обусловлено отсутствием или структурными де-

фектами одной половой хромосомы (X-хромосомы). У эмбриона первичные половые клетки закладываются почти в нормальном количестве, но во второй половине беременности происходит их быстрая инволюция (обратное развитие), и к моменту рождения ребёнка количество фолликулов в яичнике по сравнению с нормой резко уменьшено или они полностью отсутствуют. Это приводит к выраженной недостаточности женских половых гормонов, половому недоразвитию, у большинства больных - к первичной аменорее (отсутствию менструаций) и бесплодию.

39-летняя Карин Тириот на протяжении пятнадцати лет безуспешно пыталась зачать ребёнка. Женщина прибегала в том числе к экстракорпоральному оплодотворению, однако всё было зря.

В августе 2009 года бельгийский гинеколог Жак Донне провёл первую в мире операцию по пересадке яичника от одной сестры к другой в паре близнецов Тириот с синдромом Тёрнера. Кстати, впоследствии г-н Донне успешно осуществил аналогичную трансплантацию между сёстрами, не являвшимися близнецами.

Несмотря на то что сестра героини заметки имеет то же хромосомное заболевание, она фертильна и до операции родила двоих детей. Через несколько месяцев после пересадки её яичника Карин у последней установился регулярный репродуктивный цикл, и она смогла нормально забеременеть. Итогом работы врачей стало появление на свет совершенно здоровой Викторией.

По материалам Франс Пресс.

Влияние пролонгированной гормональной контрацепции на характер менструальной функции

Ю.П. Вдовиченко, Д.С. Ледин

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о высокой клинической эффективности пролонгированной гормональной контрацепции, а также о низком уровне различных побочных эффектов. Отмечено позитивное влияние пролонгированного приема КОК на менструальную функцию пациенток. Полученные результаты диктуют необходимость проведения дальнейших исследований в данном направлении, которые позволят выявить позитивные и негативные моменты пролонгированной гормональной контрацепции.

Ключевые слова: пролонгированная гормональная контрацепция, менструальная функция.

Разработка и внедрение методов сохранения репродуктивного здоровья женщины признано приоритетным направлением в современной медицине. К сожалению, до сих пор остается проблематичным оптимальный выбор средств и методов контрацепции, обеспечивающих контроль репродуктивной функции, рождение только желанных детей, что в конечном счете уменьшает число аборт и связанных с ними осложнений [1–5]. В последние десятилетия наблюдаются несколько основных тенденций в развитии контрацепции: совершенствование химического состава комбинированных контрацептивов, направленное на разработку новых прогестагенных компонентов; разработка и внедрение новых путей поступления компонентов препарата в организм женщины (таких, как создание внутриматочной рилизинг-системы, влагалищного контрацептивного кольца и трансдермальной рилизинг-системы), а так же модернизация схем применения уже существующих комбинированных оральных контрацептивов (ОК). Применение схем с продленным режимом приема ОК позволяет увеличить степень подавления функции яичников, даже при использовании ультранизкодозированных КОК, что в свою очередь улучшает приемлемость использования данного метода и снижает вероятность наступления нежелательной беременности при случайном пропуске приема таблеток. Кроме того, схемы пролонгированного применения могут явиться терапией выбора при одновременном назначении с препаратами, влияющими на эффективность ОК. Частота и обильность менструаций при данном способе применения значительно снижаются, появляется возможность предотвратить развитие клинических симптомов, связанных как с самим менструальным циклом, так и с периодами отмены контрацептивов.

Активное изучение и применение схем пролонгированного применения ОК позволит врачам использовать контрацептивные препараты не только исключительно с целью контрацепции и для лечения ряда гинекологических заболеваний, но и даст возможность уделять большее внимание субъективным ощущениям женщин в отношении своего здоровья и улучшения качества жизни.

Цель исследования – изучить влияние пролонгированной гормональной контрацепции на характер менструальной функции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было обследовано 155 женщин в возрасте от 18 до 45 лет, обратившихся для консультации и подбора метода контрацепции.

Всем женщинам проведено тщательное обследование на протяжении 1–2 циклов, предшествующих назначению контрацепции, в дальнейшем – в динамике через 1, 6, 9, 12 и 24 мес использования контрацепции, а также на протяжении 2 лет после окончания гормональной контрацепции.

На основании комплексного клинико-лабораторного обследования, с учетом данных анамнеза, репродуктивного поведения и ранее использованных методов контрацепции были отобраны 60 пациенток, не имевших противопоказаний к назначению комбинированной пероральной контрацепции с использованием комбинированного ОК Марвелон, содержащего 30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг дезогестрела.

Критерии включения: соматически и психически здоровые фертильные женщины репродуктивного возраста (от 18 до 45 лет); регулярная половая жизнь; наличие одного полового партнера и желание использовать эффективную и длительную контрацепцию, в том числе в пролонгированном режиме.

Критерии исключения: противопоказания к применению КОК – беременность или подозрение на нее, злокачественные новообразования органов репродуктивной системы, кровянистые выделения из половых путей неясной этиологии, острый гепатит, тромбофлебит или тромбоз эмболии в анамнезе, положительный тест на волчаночный антикоагулянт.

Пациентки, вошедшие в исследование, были разделены на 2 группы: I группу составили 30 женщин, применявших КОК в пролонгированном режиме – 63 дня приема активных таблеток с последующим 7-дневным перерывом; II группу составили 30 женщин, применявших КОК в стандартном режиме – 21 день приема активных таблеток с последующим 7-дневным перерывом.

Все пациентки начали прием препарата с первого дня менструации.

Первое обследование проведено в течение 1–2 циклов до начала использования КОК, последующее динамическое обследование осуществлялось через 3, 6 и 12 мес.

Все пациентки были обследованы с применением комплекса наиболее информативных методов диагностики: общеклиническое и гинекологическое обследование, УЗИ органов малого таза, исследование молочных желез, цитологических мазков-отпечатков, основных параметров гемостазиограммы (концентрация фибриногена, протромбиновый индекс, тромбоэластограмма, индекс тромбодинамического потенциала тромбоэластограммы), а также проведено анкетирование пациенток по специально разработанной анкете до включения в исследование.

Перед назначением КОК все пациентки тщательно консультированы и получили полную информацию об исследовании в письменной и устной форме в соответствии с существующими стандартами ВОЗ: о преимущес-

твах и недостатках указанного метода контрацепции, возможных побочных реакциях и осложнениях, о предполагаемых методах исследования в ходе исследования; все пациентки заполняли анкету с информированным согласием.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные данные общеклинического и УЗ-исследования, а также результаты специальных методов исследования (системы гемостаза и PAP-smaert-test) до начала приема КОК не выявили каких-либо отклонений от нормы. Показатели артериального давления, массы тела соответствовали нормативным значениям.

Анализируя особенности менструальной функции, необходимо отметить, что регулярные менструальные циклы продолжительностью 23–35 дней (в среднем $27,4 \pm 3,2$ дня) отмечены у всех женщин.

У 46,7% пациенток выявлены симптомы предменструального синдрома, у 36,7% – первичная дисменорея.

У 36,7% женщин, принимавших КОК в анамнезе, по результатам анкетирования были выявлены побочные явления в виде головной боли, отеков, масталгии, требующей использования анальгетиков; следует отметить, что данные явления достоверно чаще развивались в 7-дневный период перерыва в приеме препарата.

Анализ данных, полученных в результате анкетирования пациенток, показал, что большинство из опрошенных женщин положительно относятся к возможности уменьшения числа и длительности менструальных кровотечений и облегчению симптомов, связанных с менструацией или менструальным циклом.

Нами проанализировано 260 пролонгированных менструальных циклов на фоне приема КОК у пациенток I группы в течение 1 года.

Случаев наступления беременности во время приема препарата не зарегистрировано ни у одной пациентки, т.е. контрацептивный эффект данного метода составил 100%.

Общее состояние пациенток оставалось удовлетворительным на протяжении всего периода наблюдения, хотя отмечены и незначительные побочные реакции.

Характеризуя переносимость гормональной контрацепции в пролонгированном режиме, необходимо отметить, что возникавшие во время приема КОК побочные реакции проявлялись в большинстве случаев в первые 1–3 мес приема КОК (период адаптации) и имели четкую тенденцию к снижению после 3-го месяца использования контрацептива в пролонгированном режиме.

Как свидетельствуют полученные данные, побочные реакции в виде межменструальных кровянистых выделений, кровотечений «прорыва» и нагрубания молочных желез встречались наиболее часто.

Так, если в первом 63-дневном цикле приема КОК межменструальные кровянистые выделения встречались у 40% пациенток и продолжались в течение 4–7 дней (в среднем $5,4 \pm 1,2$ дня), то уже через 6 мес приема они были отмечены лишь у 3,3% женщин – у 1, а к концу первого года наблюдения ни одна пациентка не предъявляла подобных жалоб. При этом кровянистые выделения были скудными, кратковременными и не являлись основанием для использования каких-либо дополнительных средств.

В большинстве случаев такие побочные явления, как тошнота, головная боль, нагрубание молочных желез, межменструальные кровянистые выделения и кровотечения «прорыва», исчезали самостоятельно и не требовали дополнительного лечения.

Все пациентки в ходе исследования заполняли «Индивидуальный менструальный календарь», в котором отмечали: объем кровопотери, продолжительность кровянистых выделений и время их появления, что давало основание их подразделять на менструальную реакцию и межменструальные кровянистые выделения. Для оценки объема кровопотери использована «Визуальная схема, оценки кровопотерь» (J.R. Yanssen, 2001).

У всех пациенток I группы регулярно отмечалась менструально-подобная реакция, наступавшая в 7-дневный перерыв в приеме КОК, аменорея не наступила ни в одном случае.

Как видно из полученных данных, к концу 3-го месяца применения КОК по пролонгированной схеме количество дней кровянистых выделений в среднем составило $6,8 \pm 0,4$, несмотря на зафиксированные у 40% пациенток межменструальные кровянистые выделения. Оценивая общий объем кровопотери у пациенток I группы, необходимо отметить его неуклонное снижение на протяжении всего периода наблюдений при отсутствии случаев возникновения аменореи.

Анализ общего количества дней кровянистых выделений (на основе менограмм, заполняемых пациентками) показал, что при использовании КОК в пролонгированном режиме среднее количество дней кровянистых выделений в течение года составляло $17,9 \pm 0,6$, что в сравнительном аспекте существенно меньше, чем при отсутствии использования КОК ($65,4 \pm 0,5$ дня) или при их применении по традиционной схеме ($50,4 \pm 0,3$ дня).

В ходе исследования нами был выявлен терапевтический эффект применения пролонгированной схемы у пациенток с симптомами первичной дисменореи, предменструального синдрома и гиперполименореи.

Большинство женщин в I группе предъявляли жалобы на болезненные ощущения во время менструации, симптомы предменструального синдрома (ПМС) и обильные менструации. Такие симптомы ПМС, как раздражительность, вздутие живота, слабость, усталость, снижение трудоспособности, ухудшение общего состояния и отеки нижних конечностей, появляющиеся за 5–10 дней до предполагаемой менструации, выявлены у 46,7% пациенток.

В ходе исследования были получены данные, подтверждающие эффективность назначения препарата у пациенток с симптомами ПМС: отмечено достоверное снижение частоты проявлений большинства симптомов уже к концу 1-го цикла приема препарата. Эффективность влияния на различные симптомы ПМС колебалась от 66,7 до 73,3%.

Болезненные менструации (первичная дисменорея) отмечены у 26,7% женщин. В ходе исследования были получены данные о быстром и эффективном воздействии КОК на симптомы первичной дисменореи у пациенток I группы, которое выражалось значительным снижением как частоты встречаемости, так и степени их тяжести. К концу второго цикла приема препарата ни у одной пациентки не выявлено симптомов первичной дисменореи II или III степени тяжести, а к концу периода наблюдения дисменорея I степени наблюдалась лишь у одной пациентки (3,3%).

Гиперполименорея выявлена у 20% женщин. С целью объективизации жалоб был использован визуальный метод оценки кровопотери, разработанный J.R. Yanssen. Женщины заполняли специальную визуальную таблицу с подсчетом количества использованных гигиенических средств в различные дни менструации, затем подсчитывалось общее количество баллов соответственно степени промокания санитарного материала. Количество баллов 185 и выше являлось диагностическим критерием меноррагии.

В ходе проведения исследования выявлено положительное влияние приема КОК на явления меноррагии у пациенток I группы, что выражалось значительным снижением объема

менструальной кровопотери, вследствие чего частота встречаемости гиперполименореи снизилась (13,3%) через 6 мес от начала периода наблюдения. К концу периода наблюдения случаев гиперполименореи зарегистрировано не было.

ВЫВОДЫ

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о высокой клинической эффективности пролонгированной гормональной контрацепции, а также о низком уровне различных побочных эффектов. Отмечено позитивное влияние пролонгированного приема КОК на менструальную функцию пациенток. Полученные результаты диктуют необходимость проведения дальнейших исследований в данном направлении, которые позволят выявить позитивные и негативные моменты пролонгированной гормональной контрацепции.

Influence of the prolonged hormonal contraception on character menstrual functions J.P. Vdovichenko, D.S. Ledin

Results of the spent researches testify to high clinical efficiency of the prolonged hormonal contraception, and also about low level of

various by-effects. Except us the positive effect of the prolonged reception of hormonal contraceptives on менструальную функцию of patients is noted. The received results dictate necessity of carrying out of the further researches for the given scientific direction which will allow to reveal the positive and negative moments of the prolonged hormonal contraception.

Key words: the prolonged hormonal contraception, menstrual function.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бакшеев С.Н. Применение пролонгированного режима КОК при лечении заболеваний шейки матки / С.Н. Бакшеев, С.Ю. Пустоваров // Медицинские аспекты здоровья женщины. – Журнал в рамках проекта «Здоровье Украины XXI ст». – 2005. – № 4. – С. 24.
2. Гогаева Е.В. Опыт применения препарата норплант // Контрацепция и здоровье женщины. – 2009. – № 1. – С. 54–58.
3. Манухин И.Б. Клинические лекции по гинекологической эндокринологии / И.Б. Манухин, Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян. – М.: МИА, 2009. – 247 с.
4. Межевитинова Е.А. Клинико-фармакологические аспекты гестагенной контрацепции // Контрацепция и здоровье женщины. – 2008. – № 1. – С. 26–35.
5. Никитин С.В. К вопросу о современных прогестагенах и комбинированных оральных контрацептивах // Гинекология. – 2008. – № 5. – С. 5–10.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ВЕГЕТАРИАНСТВО ДОВОДИТ ДО БОЛЕЗНЕЙ СЕРДЦА

Вегетарианство способно сильно повредить здоровью человека. Как показала последняя научная работа, опубликованная в журнале *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, отказ от мяса и продуктов животного происхождения увеличивает риск образования тромбов и атеросклероза, грозя сердечными приступами и инсультами.

Ученые проанализировали десятки научных статей, опубликованных по теме биохимии вегетарианства за последние 30 лет. Исследователь Дуо Ли

отмечает: известно, что у любителей мяса можно насчитать больше факторов, способствующих развитию сердечно-сосудистых заболеваний, по сравнению с вегетарианцами. Однако на практике, оказывается, у вегетарианцев в рационе не хватает важных питательных веществ - железа, цинка, витамина В12, жирной кислоты омега-3.

Действительно, вегетарианская диета способна обеспечить в достаточном количестве белками, но не жирами и жирными кислотами. В итоге у

вегетарианцев отмечается повышенный уровень в крови гомоцистеина и пониженные уровни липопротеинов высокой плотности. Оба данных показателя являются факторами риска сердечных недугов.

В связи с этим ученые рекомендуют вегетарианцам обратить внимание на добавки в виде витамина В12 и жирных кислот, или включить в рацион семгу, грецкие орехи (в них много омега-3). А вот витамин группы В можно найти в морепродуктах, яйцах, молоке.

medkarta.com

Дисменорея – прояви та сучасні підходи до лікування

Л.М. Маланчук, З.М. Кучма, С.Л. Маланчук

Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського

Серед порушень менструальної функції в практиці акуше-ра-гінеколога доволі часто зустрічається дисменорея. Згідно з Міжнародною класифікацією хвороб 10-го перегляду, цей термін означає болючі місячні. В перекладі з латині: *dys* – патологічне, *menos* – місячне, *rhoe* – кровотеча. У вітчизняній літературі можна зустріти трактування даної патології під різними назвами: «альгоменорея», «альгодисменорея». Проте, з позиції сучасної нейрофізіології, саме термін «дисменорея» істинно відображає весь спектр нейровегетативних, обмінно-ендокринних та психоемоційних відхилень під час місячних.

За даними різних джерел, це захворювання спостерігається у 8-92% пацієнток з порушенням менструальної функції, у підлітковому віці – у кожній третій дівчині.

Більшість авторів сходяться на думці, що дисменорея є циклічним патологічним процесом, який проявляється вираженим болем унизу живота в менструальні дні і супроводжується вираженою слабкістю, нудотою, блюванням, головним болем, головокружінням, порушенням апетиту, підвищенням температури тіла, сухістю в роті, слинотечею, здуттям живота, запамороченням та іншими емоційними та вегетативними розладами. У клінічній картині захворювання може домінувати один і більше симптомів. Сильний біль виснажує нервову систему і з часом є передумовою для розвитку астеничних станів, зниження пам'яті та працездатності. Ще давні греки вважали біль найкращою «сторожовою собакою здоров'я», тому поява останньої є сигналом порушень у системах, що забезпечують і контролюють менструальний цикл. При цьому не слід забувати, що болючі місячні можуть бути проявом інших гінекологічних, соматичних і психосоматичних захворювань та їх поєднання.

Симптоми, які супроводжують болючі місячні, можна розподілити на 3 групи: емоційно-психічні – дратівливість, анорексія або булемія, сонливість, безсоння, депресія, спотворення смакових і нюхових відчуттів та ін.; вегетативно-судинні – нудота, ікота, відрижка, відчуття жару, пітливість, гіпертермія, лихоманка, сухість у роті, учащене сечовипускання, тенезми, здуття живота, запаморочення, головний біль, головокружіння, тахікардія, брадикардія, екстрасистолі, біль у серці, відчуття оніміння рук і ніг, набряки повік і обличчя та ін.; обмінно-ендокринні – блювання, свербіж шкіри, біль у суглобах, набряки, поліурія та ін. [1–4].

За патогенезом виникнення виділяють первинну і вторинну дисменорею. Якщо для первинної дисменореї не характерні патологічні зміни з боку статевих органів, то вторинна виникає на фоні різних гінекологічних захворювань. Найчастіше причинами вторинної дисменореї можуть бути ендометріоз, запальні захворювання органів малого таза, аномалії розвитку внутрішніх статевих органів, варикозне розширення тазових вен та ін.

За клінічним перебігом виділяють компенсовану й декомпенсовану форми дисменореї. У разі компенсованої

форми характер і вираженість патологічних змін у менструальні дні з часом не змінюються, тоді як при некомпенсованій формі з кожним роком наростає тяжкість захворювання [2, 4].

Оцінка дисменореї проводиться за ступенем тяжкості (Длигеороглу Е., Арвантинос Д.І., 1996) (таблиця).

Етіологія первинної аменореї на сьогоднішній день до кінця не з'ясована. Існує кілька теорій щодо її розвитку. У різні періоди наукових досліджень розвиток дисменореї пояснювався різними факторами, як фізіологічними, так і психологічними [6, 7].

Щоб зрозуміти природу виникнення дисменореї, слід розібратися в тому, що ж насправді виникає напередодні і під час фізіологічного процесу циклічного відторгнення ендометрія.

Міофібрили матки жінок, які менструують, мають здатність спонтанно скорочуватися за рахунок змінної електричної активності відповідно до гормонального впливу. Естрогени зумовлюють розслаблення біометрії за рахунок деполімеризації скоротливого білка, але збільшують їх кількість у м'язовій клітині, а також підвищують чутливість специфічних рецепторів до нейротрасмітерів. У свою чергу прогестерон полімеризує скоротливий білок, проте знижує чутливість клітин до дії речовин, що стимулюють скоротливу активність, тим самим забезпечуючи вихідний тонус матки.

Іннервація внутрішніх статевих органів здійснюється за рахунок симпатичних та парасимпатичних волокон. Існує чітка залежність переважання того чи іншого типу іннервації від функціонального стану матки і рівня локальної гормонемії. Тип іннервації ендометрія залежить як від фаз менструального циклу, так і від морфофункціонального стану слизової оболонки матки. У фазі проліферації ендометрія переважають адренергічні, а в секреторній фазі – холінергічні нервові волокна і їх вільні нервові закінчення. Естрогени активізують парасимпатичну вегетативну нервову систему, медіатором якої є ацетилхолін. Останній у свою чергу сприяє покращанню синаптичної передачі в умовах втрати частини нервових структур (травма, хронічна ішемія, перерозтягнення). Ступінь впливу ацетилхоліну на швидкість проведення збудження в міометрії прямо пропорційна рівню естрадіолу. Біологічні ефекти естрогенів у різні фази менструального циклу залежать від рівня прогестерону. Так, у першу фазу естрадіол викликає підвищену сенсibiлізацію бета-адренорецепторів, у другу фазу – підвищену сенсibiлізацію альфа-адренорецепторів.

Найбільш виражена скоротлива активність матки в менструальні дні, що пояснюється піковими показниками співвідношення естрадіолу і прогестерону напередодні відторгнення ендометрія. При цьому забезпечується злагодженість скорочень і розслаблення м'язів матки. Складний каскад біохімічних процесів потенціує утворення і викид

Оцінка ступеня тяжкості аменореї

Ступінь тяжкості	Працездатність	Системні симптоми	Ефективність анальгетиків
I ступінь	Знижується рідко	Відсутні	Використовуються рідко
II ступінь	Помірно знижена	Рідко	Дають хороший ефект
III ступінь	Різко знижена	Часто виникають	Малоефективні

ейкозаноїдів, із них найбільш вивчені тромбокساني, простагландини, лейкотрієни, простагландини. Простагландини (E_1 , E_2 , $F_{2\alpha}$, D_2) мають найбільш універсальні властивості тканинних гормонів. Поряд з вираженим стимулюючим впливом на гладенькі м'язи матки і регуляцією процесів розширення та звуження судин простагландини є посередниками передачі імпульсу в різних відділах нейроендокринної системи. Установлений зв'язок між вираженістю болю під час менструації та високим співвідношенням простагландинів $F_{2\alpha}$ і E_2 . Реакція клітин і нейронів на адекватний викид ейкозаноїдів, вазопресину, окситоцину, біогенних амінів у присутності іонів кальцію спричинює скорочення гладеньких м'язів матки і міофібрил субепітеліального шару, спазм і тромбоз артерій і артеріол та ін., у результаті чого відбувається десквамація функціонального шару ендометрію. Виразеність і тривалість ішемії міометрію та базального шару ендометрію контролюється і забезпечується передачею аноксичного сигналу як з низьким порогом, так і з високим порогом більових тканинних рецепторів. Ноцицептори – це рецептори болю, що реагують на руйнівний вплив (посега – руйнувати).

Є припущення, що координація походження і інтенсивності болю в ноцицепторах здійснюється за рахунок активації вивільнення алогенних речовин. У разі дії механічного стимулу здебільшого виділяється серотонін. Підвищення температури стимулює викид кінінів і гістамінів, а вплив хімічного подразника – простагландинів.

Простагландинова теорія виникнення дисменореї є найбільш поширеною на сьогоднішній день. Вона ґрунтується на вродженому чи набутому порушенні синтезу або обміну ейкозаноїдів. Порушення синхронізації скоротливої активності міометрія (а саме – спастичні скорочення матки) пов'язане з накопиченням простагландинів і тромбоксанів у результаті підсиленого їх утворення або затримки деградації. У цих умовах відбувається перенасичення міофібрил і м'язових клітин ендотелію біологічно активними речовинами і іонами кальцію. Стійка дистонія, яка розвивається при цьому, поступово призводить до порушення маткового кровотоку, ішемії матки і формування стійкого аферентного імпульсу у формі аноксичного болю. Гіперпродукція простагландинів зумовлює розвиток нападів мігрені за рахунок дискоординованого скорочення інтракраніальних і розширення екстракраніальних судин мозку.

Важливе значення у виникненні дисменореї приділяється дисфункції спинальних інтернейронів, які передають імпульси в центри ноцицепції, а також зниженню порогу чутливості болю за рахунок гальмівного впливу системи антиноцицепції. У 40–50% хворих зниження болювого порогу зумовлене генетичними факторами, саме цим пояснюється сімейна форма дисменореї. Разом з тим установлено, що зниження активності протибольової системи може бути зумовлене частими і тривалими больовими відчуттями.

У генезі болювого синдрому в разі вторинної дисменореї може бути ендометріоз, функціональні кисти яєчника, порушення топографії внутрішніх статевих органів унаслідок спайкового або запального процесу.

Дисменорея – це захворювання, а тому твердження, що проблема з часом минеться, є хибним. Будь-який варіант дисменореї є підставою для звернення за медичною допомогою.

Правильна інтерпретація скарг пацієнтки, історія захворювання, результати загального обстеження і лабораторних даних дозволять своєчасно виявити проблему і запропонувати ефективну терапію [5].

У схемі лікування первинної дисменореї можна використовувати нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП), оральні контрацептиви, але часто це не задовольняє потреби пацієнтки: наявність протипоказань до НПЗП та немож-

ливість тривалого вживання; настороженість щодо гормональних препаратів та їх побічної дії; планування вагітності; фінансові питання та ін. Тому на сьогоднішній день поширення набули препарати природного походження. Одним з нових таких фітопрепаратів є Тазалок™, який ефективно можна використовувати в лікуванні не лише дисменореї, але й інших дисгормональних порушень у жінок репродуктивного віку.

Тазалок™ представляє собою суміш лікарської рослинної сировини: корінь гадючника шестипелюсткового, свіжого кореня петрушки кучерявої, свіжого кореня селери, трави підмаренника справжнього, трави льонка звичайного, квіток календули. Зазначені фітокомпоненти давно використовуються в народній медицині і офіційно визнані в сучасній фармакотерапії. Кожен рослинний компонент, який входить до складу препарату Тазалок™, володіє власною гамою корисних властивостей. Фармакотерапевтична ефективність препарату забезпечується наявністю в його складі активних речовин, які екстрагуються із суміші лікарських рослин і мають такі властивості:

- протизапальну (за рахунок фармакологічно активних речовин, які містяться в календулі лікарській, підмареннику справжньому, гадючника шестипелюсткового);
- спазмолітичну (фармакологічно активні речовини петрушки городньої і гадючника шестипелюсткового);
- протибольову (за рахунок фармакологічно активних речовин підмаренника справжнього і гадючника шестипелюсткового);
- седативну (підмаренник справжній і календула звичайна);
- антиоксидантну, метаболічну (петрушка городня кучерява, яка є цінним джерелом антиоксидантів, містить аскорбінову кислоту, каротин, вітаміни В₁, В₃, К, РР, фолієву кислоту, солі калію, магнію, заліза, флавоноїди, глікозиди);
- антиалергійну (селера пахуча);
- кардіотонічну (календула лікарська);
- гіпотензивну (фармакологічно активні речовини календули лікарської і льонка звичайного).

Тазалок™ призначається по 30–40 крапель, що треба розвести в 1/2 стакана кип'яченої води кімнатної температури. Препарат необхідно приймати за 30 хв до їди 3 рази на добу не менше 3 міс у безперервному режимі. За необхідності курс терапії можна продовжити до півроку.

Комбінація різних за патогенетичною дією фітомолекул дозволяє з високою ефективністю і безпекою використовувати Тазалок™ у пацієнток з первинною дисменореєю, особливо молодого віку, які планують вагітність.

Протипоказаннями до застосування препарату є лише підвищена чутливість до його компонентів, злоякісні новоутворення, вагітність, грудне вигодовування. Дуже рідко виникають побічні ефекти, які, як правило, пов'язані з підвищеною чутливістю до компонентів препарату.

Дослідження ефективності та безпечності препарату, які проводилися за кордоном та в Україні зокрема, підтвердили високу ефективність комплексного лікарського препарату рослинного походження Тазалок™ у лікуванні не лише дисменореї, але й передменструального синдрому, міоми матки, кістозних змін яєчників, гіперплазії ендометрія та інших порушень менструального циклу.

На базі Тернопільського перинатального центру «Мати і дитина» у 2010–2011 р.р. проводилось клінічне дослідження ефективності використання лікарського препарату рослинного походження Тазалок™ у дівчаток-підлітків з проявами первинної дисменореї легкого і середнього ступеня тяжкості. Домінуючими симптомами були: біль внизу живота– 71 %;

роздатованість – 60%; головний біль – 34%; вздуття живота – 31%; загальна слабкість – 30%; депресія – 15%. Середній вік пацієнок складав 16+1,8 роки. 48 дівчат були розподілені на 2 рівноцінні групи. В першу групу увійшли 24 пацієнтки, котрим було запропоновано комплексний лікарський рослинний препарат Тазалок™ по 30 крапель 3 рази на добу впродовж 3 місяців. Пацієнтки другої групи приймали нестероїдні протизапальні препарати в менструальні дні.

План обстеження жінок включав аналіз скарг, анамнезу, фізикальний огляд, обстеження молочних залоз, ультразвукове дослідження органів малого тазу, гормональні обстеження.

Критеріями видужання були відсутність скарг, ознак дисменореї і нормалізація лабораторних показників.

Як свідчать результати дослідження пацієнтки першої групи, які отримували комплексний лікарський препарат Тазалок™, вже з другого місяця прийому препарату відмітили зменшення симптомів дисменореї, а через 12 тижнів з моменту початку лікування клініка первинної дисменореї легкого ступеня тяжкості зникла взагалі. Що стосується дисменореї середнього ступеня важкості, то пацієнтам було запропоновано продовжити курс лікування препаратом Тазалок™ ще на 4-6 тижнів, і у 94% пацієнок це дало добрий стійкий ефект у лікуванні даної патології.

Частина пацієнок другої групи (11%), які отримували нестероїдні протизапальні препарати, відмовилися від запропонованої терапії у зв'язку з виникненням побічних

явищ даних препаратів (нудота, діарея, диспепсія, загострення гастриту, підвищена кровоточивість). Симптоми первинної дисменореї купувалися на фоні прийому НПЗП в менструальні дні, проте відновлювалися в наступному менструальному циклі, а тривале їх використання супроводжувалося появою побічних ефектів.

Отже, результати дослідження показали високу ефективність та безпеку фітопрепарату Тазалок™ у лікуванні первинної дисменореї у дівчаток-підлітків.

ЛІТЕРАТУРА

1. Алгоритмы в акушерстве и гинекологии. /Под ред. В.А. Бенюка. – К., 2009. – С. 199.
2. Краснопольский В.И., Серова О.Ф., Туманова В.А., Зароченцева Н.В. Патогенетическое обоснование лечения дисменореи //Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 72–77.
3. Прилепская В.Н. Дисменорея // Гинекология. – 2000. – № 1. – С. 34–39.
4. Прилепская В.Н., Межевитинова Е.А. Современные аспекты патогенеза и терапии дисменореи. Дисменорея. Вопросы диагностики и терапии // Мат. Симпозиума второго все-русского форума «Мать и дитя». – М., 2000. – С. 3–8.
5. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. Руководство для практикующих врачей /Под ред. Кулакова В.И., Серова В.Н. – М., 2006. – С. 502–508.
6. Серов В.Н., Уварова Е.В., Гайнова И.Г. Современные возможности использования нестероидных противовоспалительных препаратов для устранения и профилактики дисменореи // Фарматека. – 2004. – № 15.
7. Уварова Е.В., Гайнова И.Г. Применение линдинета в комплексе лечения девочек-подростков с дисменореей //Гинекология. – 2005. – Т. 7, № 4.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

БИОЛОГИ ОТКРЫЛИ МЕХАНИЗМ "МАТЕРИНСКОГО ПРОКЛЯТИЯ"

Биологи из Университета Монаша (Австралия) и Университета Уппсалы (Швеция) обнаружили первые реальные свидетельства "материнского проклятия" и его связь с мужским бесплодием, вызванным генетическими мутациями в митохондриях, передает *Comuplentia* со ссылкой на *Medical Express*.

Все животные имеют два генома - ядерный и митохондриальный, которые работают вместе, однако наследуются по-разному. Ядерный геном пере-

даётся от обоих родителей, а митохондриальный - от матери. Как следствие, митохондрия, переданная мужчине, оказывается в эволюционном тупике. Но мужчина может получить и изменения в митохондриальных генах, которые способны негативно отразиться на здоровье. Именно это и называется "материнским проклятием".

В ходе исследования специалисты выделили митохондриальную ДНК у плодовых мушек из пяти разных стран и перенесли её группе мушек, имевших

идентичные ядерные геномы. Изменения митохондриальных геномов у самок затронули только семь генов, зато у самцов - 1 172 гена, включая 300 тех, что в основном воздействуют на яички или на железы, вырабатывающие сперму.

Поскольку геном плодовых мушек очень похож на человеческий, такая же мутация может быть связана с бесплодием у мужчин, подытоживают учёные.

www.gazeta.ru

Медико-социальные особенности у женщин с естественной менопаузой

Ю.П. Вдовиченко, И.Т. Кишакевич

Национальная медицинская академия последиplomного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что медико-социальные особенности имеют большое значение в клиническом течении естественной менопаузы. Полученные результаты необходимо учитывать при разработке комплекса диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Ключевые слова: естественная менопауза, медико-социальные особенности.

Изменения демографической ситуации во всем мире и в Украине, характеризующиеся увеличением числа людей старшего возраста, выводят менопаузальные расстройства в ряд первоочередных медицинских проблем. Менопаузу можно рассматривать как генетически запрограммированное явление, включающее в себя определенные стадии структурных и функциональных изменений. Угасание функции яичников оказывает влияние на все без исключения органы и системы организма. Физиологическое старение ассоциируется со снижением способности тканей к восстановлению, уменьшением их эластичности, повышенной жировой инфильтрацией, клеточной атрофией, дегенерацией нервных окончаний, снижением тонуса гладких мышц, уменьшением количества коллагеновых волокон в соединительной ткани связочного аппарата [1, 3, 5].

Треть жизни женщины приходится на постменопаузу, когда происходит снижение адаптационных возможностей организма [2–4]. Наличие высокой социальной значимости повышения заболеваемости и смертности женщин после выключения функции яичников послужили основой для изучения медико-социальных особенностей у женщин с естественной менопаузой.

Цель исследования – изучить медико-социальные особенности у женщин с естественной менопаузой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу работы положен анализ клинических наблюдений за 150 пациентками в возрасте от 50 до 70 лет с естественной менопаузой.

Группы составили практически здоровые женщины, которые в течение последнего года перед обследованием не принимали заместительную гормональную терапию (ЗГТ): в первую (I) группу вошли 50 пациенток в возрасте от 50 до 56 лет, средний возраст $51,6 \pm 1,6$ года; вторая (II) группа представлена 50 женщинами в возрасте от 57 до 65 лет, средний возраст $60,3 \pm 3,2$ года; третья (III) группа – 50 женщин в возрасте от 66 до 70 лет, средний возраст $67,4 \pm 1,9$ года. Средний возраст женщин составил $63,1 \pm 5,2$ года (95% ДИ 70–50).

Средний возраст менархе в возрастной группе 50–56 лет – $12,9 \pm 1,2$ года (95% ДИ 16–11); в группе 57–65 лет – $13,7 \pm 1,6$ года (95% ДИ 17–11) и в группе 66–70 лет – $13,6 \pm 1,5$ года (95% ДИ 18–11).

Средний возраст наступления менопаузы был $49,1 \pm 5,9$ года. В I группе он составил $48,2 \pm 2,4$ года (95% ДИ 52–43), во II – $49,8 \pm 4,6$ года (95% ДИ 60–38) и в III – $48,7 \pm 4,8$ года (95% ДИ 56–35). Менопауза наступила в возрасте 35 лет у 0,8% женщин, в 38–40 лет – у 3,8%, в 42–47 лет – у 18,5%, в 48–53 года – у 67,2%, в 54–60 лет – у 9,8% обследованных. В

настоящее время доказано, что наступление ранней менопаузы связано с повышенным риском развития сердечно-сосудистых заболеваний, остеопороза [1–5].

Анализ генеративной функции показал, что среднее количество беременностей составило $4,3 \pm 1,7$; количество родов в I группе – $1,5 \pm 0,9$, во II – $1,3 \pm 1,6$, в III – $1,5 \pm 0,7$.

Для оценки менопаузальных расстройств, качества жизни обследование женщин с естественной менопаузой проводилось с использованием традиционных методов исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время доказано, что метаболизм эстрогенов в постменопаузе претерпевает значительные изменения. Как известно, у женщин в постменопаузе наблюдаются заметные изменения массы тела. Нами изучены данные индекса массы тела (ИМТ) у пациенток в клинических группах и в различные сроки наступления менопаузы. Среднее значение ИМТ в I группе – $31,8 \pm 5,4$ (95% ДИ 39,6–24,3), во II группе – $31,1 \pm 6,4$ (95% ДИ 45,3–21,9), в III группе – $31,1 \pm 7,5$ (95% ДИ 48,1–19,8). Жировая ткань является важным звеном внегонадного синтеза эстрогенов, определяя в постменопаузе эстрогенную насыщенность организма женщины. Избыточная масса тела была у каждой четвертой женщины с менопаузой после 40 лет, у каждой второй – с менопаузой в 49–52 года, у каждой пятой – с поздней менопаузой.

Анализ ИМТ у пациенток свидетельствует о том, что ожирение повышается с возрастом: у 22% женщин в возрасте 50–56 лет, у 26% – в 57–65 лет и у каждой второй обследованной в 66–70 лет. Выраженное ожирение значительно увеличивается: с 12% в возрастной группе 50–56 лет до 37% в 56–65 лет и до 50% в 66–70 лет, что характеризует прогрессирование метаболического менопаузального синдрома.

ИМТ повышается при длительности постменопаузы за счет перераспределения жировой ткани в сторону избыточного накопления висцерального жира. По нашим наблюдениям, избыточная масса тела при постменопаузе до 5 лет была у 17%, при постменопаузе до 16 лет и более – у 58% женщин.

Установлено, что менопауза сопровождается развитием трех основных симптомокомплексов (нейровегетативного, психоэмоционального, метаболического). Слабая степень нейровегетативных расстройств преобладала у 44% пациенток в возрасте 50–56 лет, при этом в группе женщин в возрасте 57–65 лет – у 20%; умеренная степень у 40% пациенток 66–70 лет, а в возрастной группе 57–65 лет – у 22%; тяжелая степень отмечена только во II и III группе – по 50%. Корреляционный анализ выявил, что чем больше беременностей имели женщины, тем выше степень нейровегетативных симптомов ($r=0,90$; $p<0,01$). Пациентки с высокой степенью нейровегетативных симптомов страдают тяжелыми психоэмоциональными расстройствами ($r=0,77$; $p<0,01$), что значительно снижает качество жизни.

Более тяжелые менопаузальные расстройства имеют обследованные в возрастной группе 66–70 лет – 42%, в группе женщин 57–65 лет – у 18%, что подчеркивает нарастание системных нарушений с возрастом, связанное с дефицитом эстрогенов.

Качество жизни женщин связано как с особенностями личности, так и со степенью нейровегетативных, психоэмоциональных и метаболических расстройств. Среди многообразных реакций женского организма на наступление менопаузы решающими среди прочих причин являются социально-психологические факторы.

Сопоставляя семейное положение с величиной модифицированного менопаузального индекса, можно заметить, что более тяжелые формы климактерического синдрома были у женщин, которые никогда не состояли в браке.

Наряду с этим у вдов и одиноких женщин отмечены более выраженные психоэмоциональные расстройства ($r=0,76$; $p<0,01$).

При дисперсионном анализе определены различия в семейном положении, а также во взаимоотношениях с мужем среди пациенток 49–56 лет и 57–65 лет ($p<0,05$).

Необходимость оценки качества жизни женщин старшей возрастной группы вызвана тем, что сумма клинко-лабораторных показателей не всегда дает возможность оценить субъективное состояние здоровья женщины, которое более приближено к жизни, чем объективная оценка.

Говоря о здоровье женщин в постменопаузе, нас интересовало их отношение к необходимости лечиться, влияние менопаузальных расстройств на изменение состояния здоровья. Значительное влияние оказывает восприятие менопаузы как отчетливого признака старения, конца специфической биологической функции женского организма. Необходимость быть уверенным в собственном здоровье – психологическая составляющая хорошего качества жизни. В возрасте 50–56 лет считают себя здоровыми: «скорее да, чем нет» – каждая вторая, «да» – каждая третья, «нет» – каждая пятая, «скорее нет, чем да» – каждая седьмая пациентка.

Проведенное исследование показало, что из-за необходимости лечиться «очень переживают» женщины 50–56 лет – 39% или им «это неприятно» – 50%, а «безразлично» в возрасте 66–70 лет уже 77%. Заметно изменение оценки своего состояния здоровья женщинами в 66–71 год – чаще ощущают себя нездоровыми 56%.

ВЫВОДЫ

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что более тяжелые менопаузальные расстройства имели пациентки в возрасте 66–70 лет – 42%, в отличие от женщин 56–65 лет – 18%, что подчеркивает нарастание метаболических нарушений с длительностью постменопаузы. Качество жизни женщин связано как с особенностями личности, социальной адаптацией, так и со степенью выраженности менопаузальных расстройств. Страдают от одиночества женщины старше 66 лет – 40%, что ухудшает качество их жизни. Значительно ухудшает настроение необходимость лечиться – «очень переживают» 39% женщин в возрасте 50–56 лет, это «неприятно» – 50%. Величина модифицированного менопаузального индекса выше у женщин, никогда не состоявших в браке ($r=0,76$; $p<0,01$).

Mediko-social features at women with natural menopause

J.P. Vdovichenko, I.T. Kishakevich

Results of the spent researches testify, that mediko-social features are of great importance in a clinical current natural menopause. The received results are necessary for considering by working out of a complex of diagnostic and treatment-and-prophylactic actions.

Key words: natural menopause, mediko-social features.

ЛИТЕРАТУРА

1. Манухин И.Б., Тактаров В.Г., Шмелева С.В. Здоровье женщин в климактерии. Монография. – М.: Литера, 2010. – 244 с.
2. Сметник В.П. Некоторые аспекты перименопаузы // Климактерий и постменопауза. – 2008. – № 1. – С. 5–8.
3. Сольский Я.П., Татарчук Т.Ф. Проблеми клімаксу в Україні // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2007. – № 6. – С. 72–76.
4. Татарчук Т.Ф. Сучасні принципи замісної терапії пери- і постменопаузальних порушень у жінок // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2005. – № 2. – С. 94–98.
5. Шмелева С.В. Метаболические изменения у женщин в климактерическом периоде // Физическая реабилитация детей, взрослых и инвалидов. – 2005. – № 1 (2). – С. 7–10.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ЧТОБЫ ОСТАТЬСЯ МОЛОДЫМ, НУЖНО ЧИТАТЬ КНИГИ

Чтение книг - универсальный способ сохранить живой ум даже в старости, заявляет Урсула Ленз из BAGSO, рабочей группы организаций пенсионеров. С возрастом у человека может ухудшаться зрение, появляться проблемы с концентрацией, однако эксперты призывают пожилых людей не отчаиваться и не бросать чтение.

Медики подчеркивают: для пожилых людей чтение книг или газет полезно по многим причинам. Способность переводить слова в мысленные образы хорошо сказывается на когнитивных функциях. Еще чтение пополняет словарный запас, тренирует способность пользоваться

языком и концентрироваться, согласно данным, приводимым Симоной Хельк из Kuratorium Deutsche Altershilfe - организации, помогающей разрабатывать и внедрять стратегии ухода за пожилыми людьми.

"Когда человеческий мозг стимулируется, как это происходит во время чтения, наблюдается формирование новых синапсов - особых зон контакта между отростками нервных клеток и другими возбудимыми и невозбудимыми клетками, обеспечивающих передачу информационного сигнала. Лучше всего читать книги, тематика которых лично интересует читающего.

Если длинный роман вам кажется утомительным, возьмите серию небольших рассказов", - комментирует Манфред Гоголь, президент Немецкого общества геронтологии и гериатрии.

Единственное условие - любые дефекты зрения должны быть исправлены. Издатели даже специально публикуют книги для пожилых людей с более крупным шрифтом и большим расстоянием между строк. Еще один момент: чрезвычайно важно иметь возможность поделиться своими впечатлениями от книги с другими людьми.

medkarta.com

Комплексная терапия простой неатипической гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста

В.П. Квашенко, Ю.А. Малова, О.М. Бабенко

Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького

Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) – основная форма гиперпролиферативных заболеваний слизистой оболочки матки и наиболее частая доброкачественная патология у женщин разных возрастных групп [1–3]. Термином «гиперплазия» обозначается увеличение структурных элементов тканей, возникающее как компенсаторная реакция на утрату ткани того же вида или на повышенные функциональные требования, которые нормальное количество тканевых элементов не может удовлетворить, или же как результат нарушенного гормонального контроля ткани [4,5]. По данным разных авторов, ГПЭ страдают до 50% женщин репродуктивного и перименопаузального возраста [6–8]. О возможной связи между гиперплазией эндометрия (ГЭ) и раком слизистой оболочки тела матки свидетельствует частое сосуществование обоих процессов и переходных форм, постепенный переход от ГПЭ в инвазивный рак [4]. Риск возникновения инвазивного рака тела матки у пациенток с рецидивирующими ГПЭ существует в 20–30% случаев [9, 10]. В структуре ГПЭ преобладает простая неатипическая гиперплазия эндометрия (ПНГЭ). Именно поэтому пациентки с этой формой гиперплазии явились объектом нашего исследования.

Известно, что эндокринная и репродуктивная системы женского организма взаимосвязаны. Многочисленные исследования доказали, что иммунные клетки присутствуют повсюду в женском организме. В литературе имеются данные о состоянии иммунной реактивности в динамике менструального цикла (МЦ) [11,12]. Вместе с тем результаты исследований состояния иммунной системы при ГПЭ достаточно противоречивы. Однако все авторы указывают на нарушения в системе иммунного ответа в той или иной степени [13–15]. Так, по мнению В.В. Беспоясной [13], у данной категории пациенток отмечается снижение клеточного и гуморального иммунитета в фолликулиновую фазу МЦ за счет снижения их абсолютных и относительных значений на фоне снижения концентрации прогестерона и связанной с этим относительной гиперэстрогении. Во второй фазе МЦ изменения показателей иммунитета по сравнению с контролем выражены значительно в меньшей степени. Со стороны гуморального иммунитета существенных изменений не отмечалось [13]. В большинстве исследований указывается на преимущественную взаимосвязь нарушений в Т-клеточном звене иммунитета и степенью выраженности атипических изменений в эндометрии. Обращает внимание снижение количества Т-лимфоцитов у пациенток с АГЭ по сравнению с контрольной группой. У женщин с ПНГЭ имеется лишь тенденция к снижению данного показателя. Уровень Т-хелперов достоверно не отличался от контрольных значений, а Т-супрессоров – достоверно ниже у женщин с АГЭ. Имеется достоверное повышение процентного содержания В-лимфоцитов у пациенток с ГЭ, независимо от наличия атипических изменений. Выявлено также повышенное содержание IgG в группе женщин с АГЭ. Уровни Ig A, Ig M не отлича-

лись от контрольной группы. Описанные изменения в иммунной системе при ГЭ, возможно, непосредственно связаны с супрессивным действием гиперэстрогении на Т-клетки и со стимулирующим влиянием на В-лимфоциты [16].

В последние годы получены данные, указывающие на «воспалительный» генез ГПЭ [17]. Так, при длительном воспалительном процессе развивается фиброз стромы, глинизация волокон, из-за блокады выводных протоков в железах эпителия образуется кистозное расширение. С другой стороны, воспалительный процесс в эндометрии приводит к нарушениям рецепторного аппарата слизистой оболочки матки, провоцируя гиперпролиферативные изменения [18]. По данным литературы [19, 20], ГЭ сопровождаются снижением коэффициента хелперы/супрессоры, а также функциональной активности нейтрофилов. При этом одной из возможных причин иммунного дисбаланса является инфекционно-воспалительный процесс слизистой оболочки матки, обусловленный хронической персистенцией того или иного инфекционного агента. Таким образом, скрытый воспалительный процесс является не только этиологическим фактором возникновения ГПЭ, но и усугубляет имеющиеся иммунные нарушения у пациенток данной категории.

Исходя из патогенеза ГПЭ, в комплекс лечебных мероприятий были включены не только гормональные препараты, но и иммунокорректоры, а также антибактериальные препараты.

В настоящее время накоплен достаточный положительный опыт лечения ГПЭ с использованием антибактериальных препаратов широкого спектра действия [18,21,22]. С другой стороны, клинические исследования относительно применения иммуномодуляторов у пациенток с ГПЭ немногочисленны.

Цель исследования – изучить эффективность традиционных методов лечения ПНГЭ у пациенток репродуктивного возраста; исследовать показатели Т-клеточного звена иммунной системы у данной категории женщин; дополнить традиционные схемы терапии ПНГЭ; оценить эффективность предложенной комплексной терапии ПНГЭ у пациенток репродуктивного возраста

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью оценки эффективности традиционного лечения на первом этапе проведен ретроспективный анализ первичной медицинской документации женщин, проходивших лечение в ДРЦОМид. Группу ретроспективного анализа (группа Р) составили 130 пациенток, пролеченных по традиционной методике (Приказ МЗ Украины № 676 от 31.12.2004 г.).

Следующим этапом нашего исследования являлось изучение состояния Т-клеточного звена иммунной системы у пациенток с ПНГЭ. Для решения поставленной задачи нами были обследованы 120 женщин репродуктивного возраста, наблюдавшихся в отделении репродуктивного

здоровья и планирования семьи, гинекологических отделениях ДРЦОМид (группа С). Наряду со стандартным обследованием изучены показатели Т-клеточного звена иммунной системы. Оценка иммунологического статуса включала исследование клеточного звена иммунитета и заключалась в определении в периферической крови содержания клеток, экспрессирующих на своей поверхности рецептор CD3 (Т-лимфоциты), CD4 (Т-хелперы), CD8 (Т-супрессоры), CD16 (естественные киллеры).

Группу контроля (группа К) составили 30 условно здоровых женщин.

Заключительный этап нашего исследования включал оценку эффективности комплексной терапии ПНГЭ с использованием препаратов Лавомакс и Хемомицин. Основную группу (группа О) составили 60 женщин, получивших предложенное нами лечение. Интерпретация данных проводилась путем сравнения показателей эффективности у пациенток группы О и группы Р.

Пациентки исследуемых групп получали гормональное лечение по стандартной методике, утвержденной приказом № 676 от 31.12.2004 г. В качестве гестагенотерапии применялся дидрогестерон (Дуфастон®, «Солвей Фармацевтикалс», Франция) в дозе 20 мг с 5-го по 25-й день МЦ в течение 6 мес. С целью коррекции иммунитета пациенткам был назначен Лавомакс (ОАО «Нижфарм», Россия) по следующей схеме: первые двое суток по 0,125 г, затем по 0,125 г каждые двое суток (через каждые 48 ч).

В качестве антибактериальной терапии был использован азитромицин (Хемомицин, ОАО «Нижфарм», Россия) по 500 мг дважды в сутки в течение трех дней после проведения гистероскопии с диагностическим выскабливанием полости матки.

Наблюдение за пациентками осуществлялось в течение одного года после лечения. Критериями оценки эффективности лечения были: наличие рецидивов ПНГЭ в течение года после лечения, количество планируемых самостоятельных наступивших беременностей, наличие нарушений МЦ (НМЦ).

В работе были использованы клинические, ультразвуковые, видеоскопические, морфологические, радиоиммунометрические, иммунологические, статистические методы исследования.

У всех больных изучали данные социально-экономического статуса, гинекологического, акушерского, соматического, инфектологического анамнеза. При изучении акушерско-гинекологического анамнеза учитывали возраст появления первых менструаций, длительность МЦ и менструального кровотечения, а также его объем, регулярность МЦ, характер НМЦ, наличие болевого синдрома, количество беременностей, аборт, родов, наличие бесплодия. Изучали перенесенные ранее соматические и гинекологические заболевания.

Всем женщинам было проведено полное клинико-лабораторное обследование, оценено общее состояние пациенток, состояние их внутренних органов. С целью выявления экстрагенитальной патологии все пациентки были консультированы терапевтом, эндокринологом, невропатологом. Для оценки антропометрических данных определяли индекс массы тела (ИМТ).

Состояние наружных и внутренних половых органов оценивали при исследовании шейки матки в зеркалах и гинекологическом бимануальном исследовании.

При проведении УЗИ определяли размеры матки, ее контуры, внутреннюю структуру, толщину и структуру эндометрия (М-эхо), размеры яичников, а также исключали патологические изменения в миометрии и яичниках. Жидкостную гистероскопию выполняли по стандартной

методике с помощью эндоскопического оборудования фирмы «Wiest» (Германия) на 21-й день МЦ. Видеомониторинг осуществляли с помощью эндоскопической камеры «Wiest» и эндовидеотелевизионной установки фирмы «Sony» (Япония). В качестве жидкой среды использовали 5 % раствор глюкозы. Статистическую обработку результатов исследования проводили на персональном компьютере Pentium IV методами вариационной статистики и ранговой корреляции с использованием программы Excel. Достоверность различий параметрических показателей оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента, значимость различия долей оценивалась методом углового преобразования Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами обследованы 310 женщин с ПНГЭ и 30 здоровых женщин (контрольная группа). Возраст обследованных колебался от 18 до 35 лет и в среднем составил у женщин с ПНГЭ $31,52 \pm 0,31$ года, в контрольной группе – $31,84 \pm 0,62$. Достоверных отличий в группах по возрастным показателям не выявлено.

При изучении социального статуса установлено, что наиболее часто во всех группах встречались служащие, реже – домохозяйки и рабочие. Распределение данного показателя в обследованных группах не имело достоверных различий.

Исследование гинекологического анамнеза выявило, что средний возраст менархе в группе женщин с ПНГЭ составил $13,01 \pm 0,14$ года, в контроле – $13,07 \pm 0,28$ года, что достоверно не отличалось ($p > 0,05$). Изучение менструальной функции у пациенток с ПНГЭ показало, что длительность МЦ у них достоверно не отличалась от таковой у здоровых женщин и в среднем составляла $26,24 \pm 0,27$ дня, в группе контроля – $26,54 \pm 0,36$ дня ($p > 0,05$). Средняя длительность менструального кровотечения была достоверно выше у женщин с ПНГЭ и составила $6,68 \pm 0,08$ дня, в группе контроля – $4,07 \pm 0,16$ дня ($p < 0,05$). Длительность менструального кровотечения у всех пациенток контрольной группы не превышала 7 дней, тогда как у 79% пациенток с ПНГЭ превышала таковую.

В структуре гинекологических заболеваний у пациенток с ПНГЭ преобладали НМЦ. Данная патология встречалась у 74,33%. Так, более чем у половины пациенток были выявлены НМЦ по типу гиперполименореи ($58,67 \pm 2,84\%$). У каждой второй при ПНГЭ встречались НМЦ по типу альгодисменореи. Жалобы на наличие межменструальных кровянистых выделений из половых путей предъявляла каждая шестая пациентка с ПНГЭ, что было достоверно выше, чем в группе контроля ($p < 0,05$). Наличие эрозии шейки матки в анамнезе было почти у каждой третьей пациентки с ПНГЭ, в то время как данный показатель в группе контроля составил $6,67 \pm 4,55\%$ ($p < 0,05$). Хроническое воспаление матки и придатков в анамнезе выявлено у 56 (43,08%) пациенток с ПНГЭ; в контрольной группе данная патология отсутствовала.

На бесплодие в анамнезе указывали 32% женщин с ПНГЭ. Данный показатель достоверно выше такового у здоровых женщин ($p < 0,05$). Лидирующая роль у пациенток с ПНГЭ принадлежит первичному бесплодию – данная патология выявлена у $23 \pm 2,43\%$ ($p < 0,05$).

Вторичное бесплодие выявлено в анамнезе $9 \pm 1,65\%$ пациенток с ПНГЭ. Статистически значимого отличия в распределении частоты НМЦ, эрозии шейки матки, хронического аднексита и бесплодия в анамнезе по группам среди пациенток с ПНГЭ не выявлено.

Содержание различных популяций лимфоцитов в периферической крови женщин с ПНГЭ

Показатель	Субпопуляционный состав лимфоцитов периферической крови (%)		
	Группа К, n=30	Пациентки с ПНГЭ, n=120	Нормативные значения
CD3+	61,94±0,73	54,55±0,47*	55-65
CD4+	39,76±0,55	40,12±0,33	37-43
CD8+	21,32±0,51	14,01±0,36 *	18-26
CD16+	13,6±0,33	11,4±0,28*	11,3-20,7
CD4+/CD8+	1,89±0,06	3,12±0,1*	1,4-2

Примечание: * – достоверное различие с группой контроля (p<0,05).

Изучение соматического анамнеза показало, что в целом большинство женщин с ПНГЭ не имели экстрагенитальных заболеваний. Из соматической патологии у 15,67% пациенток с ПНГЭ и 20% здоровых женщин имела вегетососудистая дистония (p>0,05).

Таким образом, по возрастному, социальному составу, основным анамнестическим характеристикам, структуре и степени отягощенности соматического, гинекологического и акушерского анамнеза группы пациенток с ПНГЭ были однородны, что свидетельствовало об их сопоставимости по клинической характеристике и позволило объективизировать последующие исследования. Сопоставляя клинические данные пациенток с ПНГЭ и здоровых женщин, мы пришли к выводу, что они достоверно различаются по характеристикам МЦ, репродуктивной функции, гинекологическому анамнезу. Это позволяет рассматривать некоторые из приведенных показателей у пациенток с ПНГЭ не только как факторы риска развития данной патологии, но и как следствие ГПЭ.

С целью оценки эффективности традиционного лечения на первом этапе проведен ретроспективный анализ первичной медицинской документации женщин репродуктивного возраста, проходивших лечение в ДРЦОМид по поводу ПНГЭ в период 2008–2010 гг. Было проанализировано 78 историй болезни гинекологического стационара и 52 амбулаторные карты отделения репродуктивного здоровья ДРЦОМид пациенток с ПНГЭ, получавших лечение по традиционной методике. Все пациентки были соматически здоровы и заинтересованы в наступлении беременности.

В ходе проведенного исследования установлено, что количество рецидивов ПНГЭ в группе ретроспективного анализа составило 19,23±3,46%. НМЦ после лечения выявлены у 12,31±2,88% пациенток данной группы. 71 пациентка (54,62±4,37%) группы Р планировала беременность и не имела к этому медицинских противопоказаний. При обследовании семейных пар фактор мужского бесплодия установлен не был. Пациентки, не планировавшие беременность в течение года, использовали барьерный, химический, а также календарный методы контрацепции. Среди женщин группы Р, заинтересованных в наступлении беременности, беременность в течение года после лечения самостоятельно наступила в 19 (26,76±5,25%) случаях.

В ходе исследования показателей Т-клеточного звена иммунитета у пациенток с ПНГЭ в сравнении со здоровыми женщинами нами получены следующие данные. Установлено достоверное снижение общего количества CD3+ в группе женщин с ПНГЭ в сравнении со здоровыми женщинами (p<0,05), а также относительно нормативных значений. Уровень относительного содержания CD4+ у пациенток с ПНГЭ не отличался от такового в группе контроля и находился в пределах нормативных значений. Обращает внимание снижение относительных значений

CD8+ в группе пациенток с ПНГЭ в сравнении с контрольной группой (p<0,05). Согласно данным исследования, отмечено также снижение средних показателей относительного содержания CD16+ в группе пациенток с ПНГЭ в сравнении с группой контроля (p<0,05). Достоверное увеличение соотношения CD4+/CD8+ у пациенток с ПНГЭ в сравнении со здоровыми женщинами, указывает на снижение CD8+ в исследуемой группе (табл. 1).

Таким образом, изменения в Т-клеточном звене иммунитета у пациенток с ПНГЭ включают снижение общего количества Т-лимфоцитов, а также Т-супрессоров и естественных киллеров, что в целом можно охарактеризовать как состояние иммуносупрессии относительно показателей группы контроля. Исходя из полученных данных, использование иммунокорректоров у пациенток с ПНГЭ не только целесообразно, но и патогенетически обосновано.

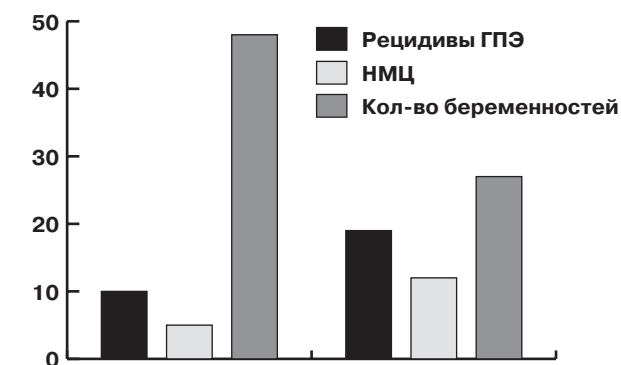
Проблема клинического применения интерферонов (ИФН) и их индукторов является на сегодняшний день актуальной для широкого круга специалистов, включая акушеров-гинекологов. ИФН – это группа биологически активных белков или гликопротеидов, синтезируемых клеткой в процессе защитной реакции на чужеродные агенты – вирусную инфекцию, антигенное или митогенное воздействие. Известно более 20 ИФН, различающихся по структуре и биологическим свойствам и составляющих три вида (α, β, γ), объединенных в два типа (I – α и β, II – γ). ИФН обуславливают разнообразные эффекты, проявляющиеся как на клеточном, так и на системном уровне. Между иммунной и интерфероновой системами существуют прямые и обратные связи. Изучение биологических свойств ИФН позволило достаточно четко охарактеризовать их действие, которое опосредуется несколькими механизмами (табл. 2). Нужно отметить, что до настоящего времени не определено, какие механизмы наиболее важны в определенных клинических ситуациях. Особое значение применения ИФН при ГЭ имеет их противоопухолевая и антипролиферативная активность, что крайне важно с учетом высокого риска онкогенной трансформации гиперплазированного эндометрия

Таблица 2

Механизмы действия ИФН

Антипролиферативная активность
Регуляция дифференцировки и фенотипическая реверсия опухолевых клеток
Ингибция онкогенов
Иммунотенезирующее действие:
- стимуляция активности NK-клеток
- стимуляция Т-клеточной цитотоксичности
- усиление экспрессии антигенов ГКГ
Ингибция ангиогенеза
Противовирусная активность

Таблица 3



Эффективность лечения ПНГЭ в исследуемых группах

Опыт применения Лавомакса, являющегося индуктором синтеза эндогенных ИФН, свидетельствует о его высокой эффективности. Выбор препарата основывался на том, что Лавомакс стимулирует образование в организме α -, β -, и γ -интерферонов. Основными продуцентами ИФН в ответ на введение Лавомакса являются клетки эпителия кишечника, гепатоциты, Т-лимфоциты и нейтрофилы. После приема внутрь максимум продукции ИФН определяется в последовательности кишечник – печень – кровь через 4–24 ч. Лавомакс обладает иммуномодулирующим и противовирусным эффектом. Стимулирует стволовые клетки костного мозга, в зависимости от дозы увеличивает антителообразование, уменьшает степень иммунодепрессии, восстанавливает соотношение Т-хелперы/Т-супрессоры, а также повышает активность макрофагов и НК-клеток. Лавомакс не требует многократного приема, позволяет добиться оптимального дозирования. После приема внутрь Лавомакс быстро всасывается из пищеварительного тракта. Биодоступность составляет 60%. Около 80% препарата связывается с белками плазмы крови. Выводится препарат практически в неизменном виде с калом (70%) и мочой (9%). Период полувыведения (T1/2) составляет 48 ч. Препарат не подвергается биотрансформации и не накапливается в организме; отлично переносится и безопасен в применении.

В качестве антибактериальной терапии нами использовался антимикробный препарат широкого спектра действия Хемомицин® (азитромицин), который назначался внутрь после еды по 500 мг 2 раза в сутки в течение 3 дней.

После распределения в ткани значительная часть Хемомицина поглощается фагоцитами, не влияя на их функцию, и транспортируется к очагу инфекции. В очаге воспаления препарат высвобождается в ответ на присутствие бактерий. Концентрация Хемомицина в очагах инфекции значительно выше (в 6 раз), чем в здоровых тканях. Хемомицин® обладает бактериостатическим действием: связывается с 50S-субъединицей бактериальной рибосомы, подавляет биосинтез белков чувствительных патогенов, оказывает бактерицидное действие в концентрациях, превышающих МПК90. Отмечены иммуномодулирующее и противовоспалительное действие Хемомицина. Усиление иммунного ответа происходит в результате активации хемотаксиса, фагоцитоза, киллинга и усиления дегрануляции нейтрофилов. При применении Хемомицина наблюдаются ускорение сроков разрешения воспаления: уменьшение активности и отсроченная коррекция продукции оксидантов, уменьшение выделения противовоспалительных цитокинов, повышение апоптоза нейтрофилов до 28-го дня, подавление факторов вирулентности микроорганизмов. Хемомицин активно проникает внутрь клеток, где проявляет свою антибактериальную активность. По дан-

Эффективность лечения ПНГЭ в исследуемых группах

Показатель	Группа О, n=60		Группа Р, n=130	
	n	%	n	%
Рецидивы ГПЭ	6	10,00±3,87*	25	19,23±3,46
НМЦ	3	5,00±2,81*	16	12,31±2,88
	Группа О, n=60		Группа Р, n=71	
	n	%	n	%
Беременность*	29	48,33±6,45*	19	26,66±5,25

Примечания: * – показатели достоверно отличаются от таковых в группе ретроспективного анализа (p<0,05); * – наступление беременности оценено у пациенток, заинтересованных в реализации репродуктивной функции.

ном литературы, Хемомицин единственный на территории Украины азитромицин, имеющий исследование, которое подтверждает его биоэквивалентность оригинальному препарату [23].

Из данных, приведенных в табл. 3 и на рисунке, видно, что предложенные нами лечебно-диагностические мероприятия позволили снизить частоту рецидивов ПНГЭ в 1,92 раза (p<0,05) по сравнению с общепринятыми схемами лечения. Так, среди пациенток, получавших традиционное лечение, каждая пятая имела рецидивы заболевания в течение года после лечения. С другой стороны, только у одной из десяти женщин, пролеченных согласно предложенному нами дифференцированному подходу, были рецидивы ПНГЭ. НМЦ в группе О встречались в 2,46 раза реже (p<0,05), чем в группе Р. Планируемая беременность у женщин группы О наступила в 48,33±6,45% случаев, тогда как в группе ретроспективного анализа – в 26,66±5,25%, что в 1,81 (p<0,05) раза реже, чем в группе О.

Все пациентки отметили хорошую переносимость препарата. Побочных эффектов во время лечения выявлено не было.

ВЫВОДЫ

Предложенный нами подход к комплексному лечению ПНГЭ у пациенток репродуктивного возраста позволил повысить эффективность лечения данной патологии. Комплекс лечебных мероприятий у пациенток с ПНГЭ не должен ограничиваться назначением только гормональной терапии. В схемы лечения целесообразно включать иммунокорректоры и антибактериальные препараты. Результаты проведенных исследований эффективности и безопасности применения Лавомакса и Хемомицина в комплексной терапии ПНГЭ у пациенток репродуктивного возраста позволяют рекомендовать его для широкого применения в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ампилова Э. Возможности ранней диагностики гиперпластических процессов эндометрия / Э. Ампилова, А. Солопова, А. Макацария // Врач. – 2007. – № 4. – С. 45.
2. Принципы диагностики и лечения гиперплазии эндометрия у женщин репродуктивного возраста / Т.Д. Задорожная, Е.В. Бурлака, Я.П. Сольский и др. // Репродуктив. здоровье женщины. – 2005. – № 2. – С. 125–128.
3. Татарчук Т.Ф. Современные принципы диагностики и лечения гиперпластических процессов эндометрия / Т.Ф. Татарчук, Е.В. Бурлака // Здоровье женщины. – 2003. – № 4. – С. 107–114.
4. Клинические лекции по акушерству и гинекологии / Под ред. Стрижакова А.Н. и др. – М., 2000. – С. 215–230: Гиперпластические процессы эндометрия.
5. Чепик О.Ф. Морфогенез гиперпластических процессов эндометрия // Практик. онкология. – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 9–15.
6. Прогностические критерии онкологического риска при пролиферативных процессах эндометрия /

ЛАВОМАКС

МАКСИМУМ у імунокорекції



- лікування урогенітальних інфекцій
- лікування запальних захворювань урогенітального тракту

Ця інформація є рекламою лікарського засобу.
Виробник: ВАТ «Нижфарм», Росія. Р.П. UA/7375/01/01 від 04.12.2007, видане МОЗ України.
Представництво в Україні: м. Київ, вул. Велика Васильківська, 9/2 оф. 52.
Перед застосуванням уважно прочитайте інструкцію та проконсультуйтеся з лікарем.
Препарат має протипоказання. Дотримуйтеся рекомендованих доз. Зберігати у місці недоступному для дітей. За більш докладною інформацією зверніться до лікаря.

 **НИЖФАРМ**
ГРУПА КОМПАНІЙ STADA

- А.П. Чернышова, Л.А. Коломиец, Н.Г. Крицкая, И.В. Суходоло // Рос. онкол. журн. – 2005. – № 3. – С. 22–25.
7. Судома І.О. Досвід діагностики та лікування гіперпластичних процесів ендометрію у хворих на аденоматоз та безпліддя / І.О. Судома, Т.Д. Задорожна // Здоровье женщины. – 2005. – № 2. – С. 154–158.
8. Чайка В.К. Прогнозирование рецидивирования гиперпластических процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста / В.К. Чайка, Т.И. Холодник, Г.Д. Мисуна // Мед.-соц. пробл. семьи. – 2003. – Т. 8, № 2. – С. 103–108.
9. Руководство по эндокринной гинекологии / Под ред. Е.М. Вихляевой. – М.: Мед. информ. агентство, 1998. – 765 с.
10. Современные представления о патогенезе гиперпластических процессов в эндометрии: (обзор) / Н.Д. Гаспарян, Е.Н. Карева, О.С. Горенкова, Е.Ю. Овчинникова // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2004. – № 1. – С. 27–30.
11. Гусак Ю.К. Особенности психо-нейроиммунологических механизмов адаптации у женщин с нарушенным репродуктивным циклом / Ю.К. Гусак, Ю.В. Лазарева, В.Н. Морозов // Вестн. новых мед. технологий. – 2000. – Т. 7, № 2. – С. 100–105.
12. Кулаков В.И. Апоптоз в клинике гинекологических заболеваний: (обзор лит.) / В.И. Кулаков, Г.Т. Сухих, Р.Г. Гатаулина // Пробл. репродукции. – 1999. – № 2. – С. 15–26.
13. Беспоясная В.В. Коррекция иммуногормональных нарушений у больных с гиперпластическими процессами в эндометрии // Лікар. справа. – 1999. – № 3. – С. 82–85.
14. Борода А.М. Особливості імунного статусу хворих на гіперпластичні процеси ендометрію / А.М. Борода, Н.Г. Бичкова // Матеріали III наук.-практ. конф. «Злоякісні пухлини матки та трофобласту. Патогенез, діагностика та лікування». – К., 1999. – С. 5–9.
15. Endometrial hyperplasia: A review / J.L. Brun, E. Descat, B. Boubli et al. // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. (Paris). – 2006. – Vol. 35, № 6. – P. 542–550.
16. Грищенко В.І. Особливості лікування гіперпластичних процесів ендометрія у жінок з ендокринною неплідністю залежно від показників імунітету // В.І. Грищенко, Р.М. Феськов, І.А. Феськова // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2000. – № 3. – С. 120–122.
17. Friberg B., Ahlgren M. Safety efficacy of the Cavaterm endometrial ablation balloon/ World Congress of Gynecology and Obstetrics. Copenhagen; 1997: 22.
18. Татарчук Т.Ф. Морфофункціональні особливості гіперпроліферативних процесів ендометрія на фоні хронічного ендометрита / Т.Ф. Татарчук, Т.Д. Задорожна, К.О. Коренная // Здоровье женщины. – 2004. – № 4. – С. 59–62.
19. Клиническая иммунология / Е.И. Соколов, Т.И. Гришина, Л.Г. Кузьменко и др. – М.: Медицина, 1998. – 272 с.
20. Экспрессия генов цитокинов мононуклеарными клетками крови женщин с гнойно-воспалительными заболеваниями придатков матки / А.В. Жданов, Л.К. Сосулина, Д.Ф. Курбанова и др. // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2002. – Т. 134, № 11. – С. 555–559.
21. Татарчук Т.Ф. Морфофункциональные особенности гиперпролиферативных процессов эндометрия на фоне хронического эндометрита / Т.Ф. Татарчук, Т.Д. Задорожная, К.О. Коренная // Здоровье женщины. – 2004. – № 4. – С. 59–62.
22. Татарчук Т.Ф. Протизапальна терапія як складова комплексу лікування рецидивуючої гіперплазії ендометрія / Т.Ф. Татарчук, С.І. Регада // Репродуктивное здоровье женщины. – 2007. – № 3. – С. 75–76.
23. Зіменковський А.В., Ривак Т.Б. // Клінічна фармація, фармакотерапія та медична стандартизація. – 2009. – № 3–4. – С. 131–137.

Влияние различных тренировочных факторов на менструальную функцию спортсменок

Э.Р. Кулиев

Азербайджанская Государственная академия физической культуры и спорта

В статье проанализировано влияние уровня мастерства, режима тренировок и вида спорта на репродуктивную функцию спортсменок.

Исследование проведено на большом материале. Под наблюдением находились 104 спортсменки с менструальными нарушениями и 34 спортсменки, не имеющие нарушений менструального цикла.

На основании проведенных исследований установлено, что уровень спортивного мастерства, режим тренировок, срок спортивной деятельности и вид спорта в определенной степени влияют на менструальную функцию спортсменок. Наибольший показатель менструальных дисфункций выявлен среди гимнасток – 38,4%.

Ключевые слова: менструальная функция спортсменок, тренировочные факторы.

В настоящее время существует довольно большое количество работ, посвященных исследованию негативного влияния спорта на репродуктивную функцию женщин [1–3, 5–7]. По данным Т.С. Соболевой [4], в некоторых видах спорта частота нарушений репродуктивной функции превышает 70%. Раннее выявление и профилактика менструальных дисфункций при высоких физических нагрузках дают возможность корректировать нарушения репродуктивной функции. В то же время недостаточно изученным остается влияние уровня мастерства, режима тренировок и вида спорта на репродуктивную функцию спортсменок.

Целью настоящего исследования явилось изучение влияния различных факторов на менструальную функцию у спортсменок пубертатного и постпубертатного возраста.

Нами были изучены частота и характер менструальных нарушений в зависимости от спортивной специализации, уровня мастерства и режима тренировок.

Исследование проводилось на базе Академии физической культуры и спорта Азербайджанской Республики в период 2007–2010 гг. Всего обследовано 138 спортсменок.

Исследуемые были в возрасте от 16 до 25 лет, средний возраст составил 19±2,8 года. Спортивная квалификация – от I взрослого разряда до мастера спорта международного класса (МСМК), а виды спорта представлены гандболом, художественной гимнастикой, легкой атлетикой и волейболом.

Контрольной группой служили 62 спортсменки, которые не имели нарушений менструального цикла.

Был проведен анализ полученных данных на предмет существования взаимосвязи между уровнем мастеров у обследованных спортсменок и характером нарушений менструального цикла. Полученные результаты представлены в табл. 1.

При сравнении групп спортсменок с нарушением менструального цикла и без его нарушений было установлено, что количество спортсменок в группе с аменореей среди МСМК и I разрядом одинаковое – по 2 (17%), при этом общее количество перворазрядниц – 13, а количество случаев аменореи наименьшее по сравнению с другими нарушениями менструального цикла. Однако при статистической обработке, ввиду недостаточного числа спортсменок МСМК [4], включенных в исследование, достоверности полученных различий между группами получено не было, в результате чего нельзя сказать, что при повышении уровня спортивного мастерства достоверно возрастает частота менструальных дисфункций.

Было проведено изучение частоты менструальных дисфункций в зависимости от вида спорта (табл. 2). Установлено, что частота аменореи у гандболисток составила 30,7%, что статистически значимо выше ($p < 0,05$) по сравнению со спортсменками, занимающимися художественной гимнастикой (19,2%) и волейболом (19,2%). Показатель олигоменореи у гандболисток составил 19,2%, что статистически достоверно выше, чем у спортсменок, занимающихся художественной гимнастикой, – 15,3% ($p < 0,05$) и ниже, чем у волейболисток, – 34,6% ($p < 0,05$). В группе гандболисток, гимнасток и волейболисток частота ановуляторных циклов была выше по сравнению со спортсменками, занимающимися легкой атлетикой.

На основании полученных данных было выявлено, что в целом наибольший процент менструальных дисфункций наблюдался среди гимнасток (38,4%) и спортсменок, занимающихся легкой атлетикой (26,9%).

Далее нами было проанализирован ряд параметров, характеризующих особенности тренировок в выделенных нами группах спортсменок. Было изучено влияние стажа тренировок на дисфункцию менструального цикла у спортсменок (табл. 3).

Таблица 1

Распределение спортсменок по уровню мастерства и менструальной дисфункции в выделенных группах

Уровень мастерства спортсменок	Группа обследованных спортсменок										p
	МД		АМ		ОМ		АНО		Контроль		
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	
I	13	31	2	17	6	40	5	33	20	32	>0,05
КМС	13	31	5	41	5	33	3	20	19	31	>0,05
МС	12	28	3	25	3	20	6	40	21	34	>0,05
МСМК	4	10	2	17	1	7	1	7	2	3	>0,05
Всего	42	100	12	100	15	100	15	100	62	100	

Примечания: I – первый взрослый разряд, КМС – кандидат в мастера спорта, МС – мастер спорта, МСМК – мастер спорта международного класса; МД – менструальные дисфункции, АМ – аменорея, ОМ – олигоменорея, АНО – ановуляторные циклы, контроль – контрольная группа, p – показатель статистической достоверности.

Частота различных нарушений менструальной функции в анализируемых видах спорта

Менструальные нарушения	Виды спорта			
	Гандбол, n (%)	Художественная гимнастика, n (%)	Легкая атлетика, n (%)	Волейбол, n (%)
АМ	8 (30,7)	5 (19,2)	8 (30,7)	5 (19,2)
ОМ	5 (19,2)	4 (15,3)	7 (26,07)	9 (34,6)
АНО	7 (26,9)	7 (26,9)	4 (15,3)	7 (26,9)
МД	6 (23,07)	10 (38,4)	7 (26,9)	5 (19,2)
Всего	26 (100)	26 (100)	26 (100)	26 (100)

Примечания: АМ – аменорея, ОМ – олигоменорея, АНО – ановуляторные циклы, МД – менструальные дисфункции.

Сравнительная характеристика групп спортсменок по особенностям тренировочного процесса

Параметры	Группы спортсменок			
	МД	АМ	ОМ	АНО
Возраст начала тренировок (M±m) лет	7,6±3,6	6,4±2,1	7,9±3,1	8,5±3,2
Тренировочные часы в неделю (M±m)	14,3±4	21,0±7	12,0±5	9,0±4
Начало соревновательной деятельности	8,6±3	9,0±4	8,4±4,2	10,0±4,5

Как следует из полученных данных, наиболее рано начали тренироваться спортсменки с аменореей, возраст начала тренировок у них составил 6,4±2,1 года, что в среднем на 2,5 года раньше, чем в других группах; различие статистически достоверное. Между остальными группами спортсменок по этому показателю статистической достоверности не было.

При сравнении времени, затраченного на тренировку, было установлено, что в целом спортсменки без нарушений менструального цикла по сравнению со спортсменками с его нарушениями затрачивают в неделю на тренировки на 2,5 ч меньше. Нами также выявлено, что на тренировки спортсменки с аменореей затрачивают больше времени, чем остальные группы спортсменок.

Мы предположили, что участие в соревнованиях может влиять на менструальный статус в силу более напряженного графика тренировок и психологических нагрузок во время подготовки и проведения соревнований, однако по результатам полученных данных нами не выявлено взаимосвязи между возрастом начала соревновательной деятельности и развитием менструальных дисфункций.

Таким образом, при анализе уровня спортивного мастерства, режима тренировок, срока спортивной деятельности было выявлено, что наиболее раннее начало тренировок отмечалось в группе спортсменок с аменореей: спортивную деятельность эти спортсменки начали в 6,4±2,1 года, что было раньше по сравнению с другими группами спортсменок в среднем на 2,5 года. Это же группа спортсменок затрачивает на тренировки большее количество часов в неделю, чем остальные группы. По нашим данным, возраст начала соревновательной деятельности не повлиял на развитие менструальных дисфункций. Было выявлено, что наибольший процент менструальных дисфункций наблюдался среди гимнасток (38,4%), средние значения были у спортсменок, занимающихся легкой атлетикой (26,9%), наименьший процент – среди спортсменок, занимающихся волейболом (19,2%).

Группа спортсменок с аменореей отличалась большим уровнем спортивного мастерства, однако отличие от остальных групп по этому параметру не достигло статистической значимости, на основании чего мы не можем с уверенностью утверждать, что при повышении спортивного мастерства с большей вероятностью развиваются нарушения менструального цикла.

Вплив різних тренувальних факторів на менструальну функцію спортсменок
Е.Р. Кулієв

У статті проаналізовано вплив рівня майстерності, режиму тренування і виду спорту на репродуктивну функцію спортсменок. Дослідження проведено на великому матеріалі. Під спостереженням перебувало 104 спортсменки з менструальними порушеннями і 34 спортсменки, які не мають порушень менструального циклу. На підставі проведених досліджень встановлено, що рівень спортивної майстерності, режим тренування, термін спортивної діяльності та вид спорту певною мірою впливають на менструальну функцію спортсменок. Найбільший показник менструальних дисфункцій виявлено серед гімнасток – 38,4%.

Ключові слова: менструальна функція спортсменок, тренувальні фактори.

The effect of various training factors on the menstrual function of female athletes
Guliev Rafael Elchin

In this article, the author analyzed the influence of skill level, exercise and kind of sport on the reproductive function of sportswomen.

The study was conducted on the big stuff. 104 athletes with menstrual disorders and 34 female athletes who do not have menstrual irregularities were under the supervision.

On the basis of these studies found that the level of sport skill, training mode, age of sport activity and the kind of sport have some extent affects on the menstrual function of the athletes. The greatest percentage (38,4%) of menstrual dysfunction observed among female gymnasts.

Key words: menstrual function of female athletes, training factors.

ЛИТЕРАТУРА

1. Врублевский Е.П. Особенности подготовки спортсменок в скоростно-силовых видах легкой атлетики // Теория и практика физической культуры. – 2005. – № 7. – С. 1–10.
2. Калинина Н.А. Гиперандрогенные нарушения репродуктивной системы у спортсменок. – М.: ВНИИФК, 2003. – 198 с.
3. Шахлина Л.Г. Медико-биологические основы спортивной тренировки женщин. – К.: Наукова думка, 2001. – 326 с.
4. Соболева Т.С. Формирование половозависимых характеристик у девочек и девушек на фоне занятии спортом.: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – СПб., 1996. – 42 с.
5. Соха Т. Женский спорт (новые знания новые методы тренировки). – М.: Теория и практика физической культуры, 2002. – 203 с.
6. Haamar S. Girls in sports Aggressive and feminine. – California, Los Angeles, 1999. – P. 7.
7. Rosenfield R.L. Hyperandrogenism in peripubertat girls// Pediatr.Clinics. North America. – 2007. – V. 37, № 6. – P. 1333–1358.

Оптимизация диагностики аденомиоза при ургентных маточных кровотечениях

Б.М. Лысенко

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о значительной роли аденомиоза в развитии ургентных маточных кровотечений, а также о высокой эффективности предлагаемого алгоритма диагностических мероприятий с использованием современных диагностических технологий.

Ключевые слова: аденомиоз, маточные кровотечения, диагностика.

Аденомиоз является широко распространенным заболеванием – частота его выявления в популяции варьирует от 10 до 53% [1–7]. Эта патология является одной из существенных, а по данным некоторых авторов, основной причиной альгодисменореи, гиперменореи и бесплодия. До 44% случаев маточных кровотечений, не связанных с патологией беременности, т.е. ургентных негравидарных метроррагий, ассоциированы с наличием аденомиоза [2, 6].

В настоящее время отмечается выраженная тенденция к гиподиагностике аденомиоза, причем частота диагностических ошибок составляет от 25 до 40% [3, 4, 7]. Свыше 80% больных направляют в стационар без предположительного диагноза «аденомиоз» с указанием на другую патологию или отдельный симптом заболевания [1, 2]. Верифицировать диагноз аденомиоза можно только после морфологического исследования миометрия (препаратов удаленной матки, биоптатов миометрия), что не представляется возможным в ходе кюретажа полости матки, традиционно используемого с диагностической и лечебной целями при ургентных маточных кровотечениях.

Целью настоящего научного исследования является оптимизация диагностики аденомиоза при ургентных маточных кровотечениях.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено клиническое исследование, включающее анализ историй болезни и данных обследования 160 пациенток в возрасте от 20 до 52 лет.

Критериями включения пациенток в исследование являлись: маточное кровотечение как причина данной госпитализации; репродуктивный или перименопаузальный возраст пациентки.

Критериями отказа от включения в исследование являлись: связь маточного кровотечения с осложнениями беременности, злокачественными и воспалительными заболеваниями гениталий; размеры матки, превышающие 12 нед беременности; наличие геморрагического шока и показаний к экстренной гистерэктомии.

При изучении основных вариантов экстрагенитальной патологии нами установлено, что в каждом третьем случае (33,0±3,6%) у пациенток имелась сопутствующая доброкачественная тиреоидная патология.

Все пациентки в зависимости от программы обследования и лечения разделены на 3 группы. Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, длительности заболевания, тяжести состояния при поступлении и на момент оперативного вмешательства, осложнениям основного заболевания, сопутствующей патологии, срокам госпитализации. Средний возраст составил 42,9±7,1 года.

В I (контрольную) группу вошли 100 пациенток, у которых использовалась стандартная схема лечебно-диагностических мероприятий при маточных кровотечениях, требующих неотложной помощи. Всем больным с лечебно-диагностической целью выполнялся фракционный кюретаж полости матки с последующим гистологическим исследованием полученного материала. Средний возраст женщин данной группы составил 42,6±8 лет.

Во II группу были включены 30 пациенток, у которых в программе обследования и лечения дополнительно использовался метод «слепой» пункционной биопсии эндомиометрия (у 10 пациенток до кюретажа и у 20 – после). Средний возраст в этой группе составил 43,8±4,8 года.

Третью (III) группу составили 30 пациенток, которым дополнительно выполнялась гистероскопия и биопсия эндомиометрия. Пункционная биопсия выполнена всем больным данной группы (10 – до кюретажа и 20 – после). Щипковая и резекционная биопсии – 20 пациенткам (10 – до и 10 – после кюретажа). Средний возраст пациенток в данной группе составил 43,3±5,8 года.

В ходе работы применяли следующие биопсийные технологии:

- 1) трансцервикальная мультифокальная (6-точечная) пункционная биопсия эндомиометрия (ТМПБ);
- 2) резекционная гистероскопическая биопсия эндомиометрия;
- 3) щипковая гистероскопическая биопсия эндомиометрия.

При гистологическом и морфометрическом исследовании оценивали следующие параметры:

- наличие и характер очагов аденомиоза;
- соотношение стромального и железистого компонентов в очагах;
- характер железистого эпителия;
- максимальную глубину железистой инвазии.

Клинические методы включали общесоматическое, гинекологическое обследования, а также инструментальные методы: ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, диагностическое выскабливание полости матки, гистероскопию, различные методы биопсии эндомиометрия. В лабораторные исследования входили: общеклинический анализ крови и мочи, световая микроскопия соскобов эндометрия и биоптатов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На основании проведенного исследования было установлено, что на догоспитальном этапе обследования женщин с ургентными негравидарными метроррагиями имеется значительная гиподиагностика аденомиоза (у 97,2±1,3% больных).

На стационарном этапе на основании анамнестических данных аденомиоз был заподозрен у 28,1±3,6% пациенток. Из них в 47,8±10,4% случаев аденомиоз был гистологически подтвержден. По нашему материалу чувствительность данных анамнеза в диагностике аденомиоза у пациенток с ургентными негравидарными метроррагиями составила 0,23; специфичность – 0,4.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что в структуре органических причин ургентных негравидарных метроррагий у женщин репродуктивного и перименопаузального возраста и размерами матки не более 12 нед беременности, госпитализированных в многопрофильный стационар скорой помощи, аденомиоз встречался у 58,3±6,4% обследованных. Значительно больший удельный вес имеют различные гиперпластические процессы эндометрия (86,2±2,7%; $p < 0,01$). Наименьший удельный вес в сравнении с аденомиозом имеют субмукозная и интрамурально-субмукозная лейомиома матки (13,0±2,6% пациенток; $p < 0,001$). Полученные результаты необходимо использовать при разработке комплекса диагностических мероприятий.

При ургентных маточных кровотечениях диагностическая чувствительность «слепой» 6-точечной трансцервикальной биопсии, выполненной по неотложным показаниям, для различных форм аденомиоза составляет 0,85 при абсолютной специфичности.

Диагностическая чувствительность 6-точечной трансцервикальной пункционной биопсии эндометрия под контролем гистероскопии равна 0,89 при абсолютной специфичности. Чувствительность 6-точечной трансцервикальной биопсии эндометрия в выявлении состояния эндометрия составила 0,86, специфичность – 0,85.

Кюретаж и щипковая биопсия эндометрия не позволяют верифицировать диагноз аденомиоза. Чувствительность щипковой биопсии в диагностике состояния эндометрия составила 0,82, специфичность – 0,46. Резекционная биопсия эндометрия не обеспечивает достаточного для гистологического исследования качества материала, что не позволяет использовать данный метод в диагностических целях.

Разработанный алгоритм диагностики аденомиоза при оказании экстренной специализированной помощи дает возможность уже при первичной госпитализации верифицировать аденомиоз у 93,8±6,0% пациенток с этой патологией.

Достоверная диагностика аденомиоза в условиях стационара по оказанию экстренной помощи, в том числе на ранних стадиях развития процесса (у 25,6±2,9% пациенток), позволяет своевременно и обоснованно выбрать рациональную лечебную тактику.

Необходимо отметить, что при обследовании женщин репродуктивного и перименопаузального возраста с размерами матки не более 12 нед беременности, страдающих ургентными негравидарными метроррагиями, в многопрофильном стационаре по оказанию экстренной помощи целе-

сообразно использовать пункционную трансцервикальную 6-точечную биопсию эндометрия для повышения эффективности диагностики аденомиоза.

Для получения более достоверного результата пункционную биопсию эндометрия целесообразно выполнять под гистероскопическим контролем. При подозрении на очаговый аденомиоз следует выполнять прицельную биопсию эндометрия (от 2 до 5 точек) и дополнительную биопсию из произвольных точек (до 6 в общей сложности). При повторной госпитализации пациенток с УНМ пункционная биопсия эндометрия может быть использована для оценки состояния эндометрия.

ВЫВОДЫ

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о значительной роли аденомиоза в развитии ургентных маточных кровотечений, а также о высокой эффективности предлагаемого алгоритма диагностических мероприятий с использованием современных диагностических технологий.

Diagnosics optimisation adenomyose at urgent uterine bleedings B.M. Lysenko

Results of the spent researches testify to a considerable role adenomyose in development urgent uterine bleedings, and also about high effective offered algorithm of diagnostic actions with use of modern diagnostic technologies.

Key words: adenomyose, uterine bleedings, diagnostics.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Бобкова М.В. Современные подходы к лечению эндометриоза // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 3. – С. 10–14.
2. Адамян Л.В., Кулаков В.И. Эндометриозы. – М.: Медицина, 2003. – 317 с.
3. Баскаков В.П. Клиника и лечение эндометриоза. Изд.2. – Л.: Медицина, 2009. – 240 с.
4. Бодяжина В.И., Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. – М.: Медицина, 2007. – 544 с.
5. Давыдов А.И., Пашков В.М. Гинетальный эндометриоз / Клинические лекции по акушерству и гинекологии / Под ред. Н. Стрижакова, А.И. Давыдова, Л.Д. Белоцерковцевой. – М.: Медицина, 2008. – С. 241–261.
6. Коханевич Е.В., Дудка С.В., Судомма И.О. Современные методы диагностики и лечения генитального эндометриоза // 36. наук. праць асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: «Фенікс», 2001. – С. 340–342.
7. Barbieri R.L. Etiology and epidemiology of endometriosis // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2008 – V. 162, № 2. – P. 565–567.

Спайкова хвороба: вплив на репродуктивну функцію. Шляхи подолання

О.Д. Нікітін, Л.А. Жабіцька

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Стаття присвячена основним питанням етіології, патогенезу та профілактики післяопераційних спайок як однієї з провідних причин порушення репродуктивної функції. Відмічено, що частота виникнення спайок залежить від операційного доступу, об'єму оперативного втручання, технічних засобів, що були використані, та методів профілактики спайкоутворення. Визначені основні шляхи профілактики спайкоутворення під час проведення оперативного втручання та в післяопераційний період. Підкреслена необхідність розроблення нових ефективних лікарських засобів для попередження утворення післяопераційних спайок.

Ключові слова: безпліддя, післяопераційні спайки, лапароскопія.

Останнім часом спостерігається збільшення випадків спайкової хвороби, яка посідає одне з провідних місць у структурі ускладнень абдомінальної хірургії.

Спайковий процес у малому тазу супроводжується не тільки анатомічними, але й функціональними змінами органів малого таза і черевної порожнини та є причиною поліорганичних порушень, зокрема хронічного больового синдрому, диспаренії, дисменореї, порушень функції кишечника та сечової системи. Дана проблема особливо актуальна на сьогодні у зв'язку з порушенням репродуктивної функції, оскільки пов'язана з високою частотою настання трубного безпліддя [4].

Проведений огляд літератури та власні дослідження з етіології та патогенезу спайкової хвороби засвідчують різноманітність та складність патогенетичних механізмів розвитку даної патології і пов'язаного з нею безпліддя.

Під час проведення нами контрольної лапароскопії після операцій на органах черевної порожнини та малого таза в жінок з трубним безпліддям було виявлено, що частота виникнення спайок коливається від 55 до 90% і залежить від операційного доступу, об'єму оперативного втручання, технічних засобів, що були використані, та методів профілактики спайкоутворення. Це підтверджують також дослідження А. Menzies, R. Ellis [16], які показали, що у 93% пацієнтів з абдомінальними операціями лапаротомним доступом в анамнезі виявляються спайки. У той же час спайки були лише в 10% пацієнтів, які не мали попередніх лапаротомій. До того ж, результати 10-річного спостереження за 54 380 жінками, які перенесли оперативне втручання на органах черевної порожнини, що проводилося з ініціативи Міністерства охорони здоров'я Шотландії (Scottish National Health Service), показали, що в 53,8% цих пацієток були повторні госпіталізації, пов'язані з наявністю спайкового процесу. У 41,4% випадків спостерігалось від 2 до 5 госпіталізацій, 6 та більше госпіталізацій – у 4,8% хворих [10, 13]. Слід зазначити, що гінекологічні операції є другою найбільш частою причиною спайкової хвороби після колоректальних хірургічних утручань [25].

Доведено, що у 20–40% випадків саме післяопераційні спайки є провідною причиною трубного безпліддя [10, 20]. Післяопераційні спайкові зрощення не тільки чинять значну шкоду здоров'ю, але й є важливою соціальною проблемою, знижуючи працездатність та якість життя.

Незважаючи на застосування нових методів оперативних утручань, численних засобів профілактики спайкоутворення, частота післяопераційних спайок є високою. На теперішній час основним методом ліквідації спайок залишається повторне

оперативне втручання з метою їх роз'єднання. Упровадження лапароскопічної хірургії дало надію на те, що утворення спайок після застосування цього найменш травматичного виду оперативного втручання може бути зведено до мінімуму. За даними Operative Laparoscopy Study Group [7], утворення нових спайкових зрощень після оперативної лапароскопії відбувається тільки у 12% випадків порівняно з 50–93% після лапаротомних операцій. Однак за останніми повідомленнями В.Д. Федорова і співавторів [13], А.М. Lower і співавторів [20], навіть застосування міні-інвазивних лапароскопічних технологій, хоча воно і зменшує частоту спайкоутворення, не дозволяє повністю уникнути формування спайок, імовірність утворення яких збільшується з розширенням об'єму адгезіолізу при лапароскопічному оперативному втручанні. Низка авторів повідомляють, що роз'єднання перитонеальних зрощень призводить до повторного утворення спайок як у місцях попереднього адгезіолізу, так і в місцях, де вони до цього були відсутні (спайки *de novo*), навіть після лапароскопічного втручання [20].

Отже, вищезазначене засвідчує необхідність розроблення нових надійних та безпечних способів лікування та профілактики спайкового процесу. До того ж процес утворення тазових перитонеальних спайок є не до кінця з'ясованим і потребує подальшого вивчення. Чітке розуміння патогенетичних механізмів, відповідальних за розвиток спайкового процесу, як одного з основних етіологічних факторів патологічного ураження і розвитку непрохідності та функціональних порушень маткових труб допоможе знайти ефективний і безпечний спосіб профілактики та лікування спайкової хвороби та пов'язаних з нею порушень репродуктивної функції.

Зараз доведено, що виникнення спайок у малому тазу та черевній порожнині зумовлюється не тільки перенесеними оперативними втручаннями, а й запальними захворюваннями та ендометріозом.

Наявність тісного зв'язку між запальним процесом та виникненням спайкових зрощень була показана в дослідженнях В.И. Кулакова і співавторів [5], М.А. Магомедова [6], Н.С. Wiesenfeld [24].

За наявності ендометріозу спайковий процес у малому тазу спостерігається головним чином у разі III–IV його ступеня. При цьому відзначаються наявність спайок між яєчниками, заднім листком широкої зв'язки матки, матковими трубами (з порушенням їх анатомічної прохідності) та часткова або повна облітерація позаматкового простору [7]. За даними І.Б. Венцківської [3], однією з причин трубного безпліддя в разі ендометріозу є зниження і дискоординація скоротливої діяльності маткових труб, що спостерігається у 50% хворих, та спазм устя маткових труб, який виявляється у 20%. Порушення транспортної функції маткових труб у даному випадку пояснюють дисфункцією гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, дією простагландинів, а також багатокомпонентними імунними змінами [3]. Не викликає сумніву той факт, що безпліддя в разі ендометріозу пов'язане не тільки з порушенням анатомічної та функціональної спроможності маткових труб, а має більше причинних факторів, а саме: зниження фертильності в разі ендометріозу може бути зумовлене порушенням овуляції, запліднення, імплантації та нідації заплідненої яйцеклітини, що пояснюється гетерогенним впливом ендометріозу на репродуктивну функцію жінки [5].

До нечастих причин тазових перитонеальних спайок належить ендосальпінгіоз – екстопія вільчастого епітелію маткових труб на парієтальній і висцеральній очеревині, сальнику, матці, кишечнику. За даними Zinsser, Wheeler [19], частота цього захворювання в жінок репродуктивного віку становить 12,5%. Тазові перитонеальні спайки виявляються у 53% хворих з цією патологією. Хоча етіологія ендосальпінгіозу залишається до кінця не встановленою, вважається, що провідну роль у розвитку даної патології відіграють запальні процеси та попередні хірургічні втручання на маткових трубах.

Відомо, що спайковий процес у малому тазу та черевній порожнині, зумовлений запальними захворюваннями, оперативними втручаннями та ендометріозом, є своєрідною специфічною реакцією очеревини на пошкодження [5]. Із пошкоджувальних факторів, які призводять до спайкоутворення, А.А. Попов і співавтори [10], В.Д. Федоров і співавтори [13] виділяють:

- механічне травмування очеревини при розсіченні, висушуванні марлевими серветками;
- фізичні фактори – висушування очеревини повітрям, вплив високих температур під час електрокоагуляції, лазерного випромінювання, використання гарячих розчинів;
- інфекційні фактори, які спричинюють розвиток місцевого та генералізованого запалення очеревини;
- імплантатний фактор – асептичне запалення очеревини внаслідок присутності в черевній порожнині дренажних трубок, шовного матеріалу, який не розсмоктується, марлевих тампонів, тальку з рукавичок, крововиливів та гематом;
- хімічні фактори – використання під час операції речовин, які спричинюють хімічний опік та асептичне запалення очеревини, а саме – йоду, спирту, концентрованих розчинів антибіотиків та ін.

Пошкодження або запалення очеревини запускає каскад реакцій, які призводять до утворення спайок. Так, дослідження С.В. Минаєва та співавторів [8] показали, що в разі пошкодження очеревини відбувається насамперед викид адреналіну. Гіперадреналінемія призводить до короткочасної вазоконстрикції з наступною вазодилатацією та підвищенням проникності базальної мембрани стінки судин. Крім того, за даними М. Wald [23], важливу роль у підвищенні проникності судин як однієї з ланок спайкоутворення відіграють такі медіатори запалення, як гістамін, брадикінін та серотонін (фаза ексудації адгезіогенезу). Унаслідок порушення проникності стінки судин відбувається випотівання компонентів крові в позасудинний простір, черевну порожнину.

Установлено, що ключову роль в утворенні сполучної тканини, яка лежить в основі спайкових зрощень, відіграє організація фібринової гелевої матриці [9]. Слід додати, що спайкові зрощення між двома перитонеальними поверхнями, які розташовані поряд і покриті фібриновою гелевою матрицею, утворюються не тільки відразу після хірургічного пошкодження, а й протягом наступних 3–5 діб [7]. Отже, найбільш перспективним є використання протиспайкових засобів, які починають діяти безпосередньо під час операції та зберігають антиадгезивну активність протягом перших 3–5 діб як найбільш критичних для спайкоутворення.

Уже доведено, що утворення фібринозних спайок є можливим в разі порушення активності місцевої перитонеальної фібринолітичної системи. За останніми повідомленнями Н.Л. Матвеева, Д.Ю. Арутюнян [7], тканинний активатор плазміногену (tPA), виявлений у мезотеліальних клітинах та макрофагах, є важливим чинником захисту проти спайкоутворення. Активний фермент плазміну, який утворюється з неактивного плазміногену під впливом tPA та активатора плазміногену урокіназного типу, розщеплює фібринову гелеву матрицю,

перешкоджаючи формуванню спайок [7]. Отже, порушення рівноваги між фібринолітичною та коагуляційною системами є суттєвим фактором процесу спайкоутворення.

Необхідно додати, що одним з основних факторів розвитку спайкового процесу є недостатня активність фагоцитуючих клітин у зоні пошкодження очеревини, яка призводить до тривалої персистенції фібрину, бактеріальних продуктів та формування хронічного запалення. Крім того, макрофаги відіграють ключову роль у формуванні імунної відповіді організму, підвищуючи активність Т- та В-систем лімфоцитів. Стосовно макрофагів є також свідчення, які підтверджують їх роль у синтезі численних біологічно активних речовин, у тому числі активатора плазміногену, патогенетична роль якого в процесі спайкоутворення описана вище [6].

За останні роки підвищився інтерес до можливої ролі імунної системи в механізмах спайкоутворення в разі трубного безпліддя. Це ґрунтується на результатах дослідження декількох груп вчених, які показали, що в процесах формування/реформування спайок беруть участь прозапальні цитокіни: ІЛ-1, TNF- α , ІЛ-8, ІЛ-6, інтерферон- γ , антизапальні цитокіни – ІЛ-10, трансформуючий фактор росту- b_2 (TGF- b_2) та ін. [14, 24]. За даними С.В. Минаєва та співавторів [8], О.А. Таран [12], А.В. Zhdanov та співавторів [26], дисбаланс між імунологічними механізмами захисту та пошкодження, у тому числі про- та антизапальними цитокінами, може призвести до виникнення запалення, пошкодження маткових труб, утворення спайкових зрощень між органами малого таза з наступним розвитком трубного безпліддя.

Відомо, що формування тазових спайок пов'язано з запаленням, яке зумовлене операціями чи інфекційними факторами. Для кращого розуміння зв'язку між інфекційним процесом (запаленням) та пошкодженням маткових труб і формуванням спайок було досліджено виділення та регуляцію окремих цитокінів у маткових трубах та перитонеальній рідині [17, 26].

На сьогодні невідомо, причиною чи наслідком спайкового процесу є таке підвищення прозапальних інтерлейкінів. Крім того, за останніми повідомленнями Y.C. Cheong і співавторів [17], рівні цих цитокінів у перитонеальній рідині не є показовими для ураження маткових труб, оскільки напряму залежать від супутньої патології, а також від стадії менструального циклу та кількості перитонеальної рідини, взятої для дослідження. Отже, рівень цитокінів у перитонеальній рідині не може бути надійним специфічним діагностичним маркером ступеня ураження маткових труб або їх відновлення в разі безпліддя.

Як показують результати власних досліджень та аналіз даних літератури, достатньо частою причиною формування трубного безпліддя залишаються внутрішньоматкові маніпуляції (штучні аборти, діагностичні вишкрібання стінок порожнини матки, гідротубації, ускладнення після використання внутрішньоматкової спіралі). Слід зазначити, що роль внутрішньоматкової спіралі (ВМС) у поширенні трубної інфекції залишається дискусійною. Однак щонайменше у 25 дослідженнях повідомлялося про підвищену частоту запальних процесів органів малого таза в пацієнок, що використовували ВМС. Факторами, що призводять до виникнення безпліддя після проведення внутрішньоматкових маніпуляцій, є активна запального процесу органів малого таза та травматизація базального шару ендометрія під час проведення маніпуляцій. Раньова поверхня на слизовій оболонці матки, що може виникати під час проведення внутрішньоматкових маніпуляцій, зниження показників місцевого імунітету, висхідне інфікування в процесі проведення маніпуляцій – це тільки деякі фактори, що сприяють розвитку місцевого запального процесу, ендометриту. Локальний запальний процес може поширюватися на більш глибокі шари матки з висхідним інфікуванням маткових труб та очеревини малого таза, формуванням гідросальпінксів, сактосальпінксів, аж до розвитку пельвіоперитоніту, і форму-

ванням виражених спайкових зрощень у малому тазу із залученням маткових труб [2].

На сьогодні розглядається роль генетичних факторів у механізмах спайкоутворення. Зроблено припущення, що існує генетична схильність до спайкоутворення, яка характеризується надмірною заживлюючою відповіддю на пошкодження та запальний процес, стійкістю до апоптозу, порушенням активності факторів росту та гормональним впливом [15]. Це призводить до підвищення частоти спайкоутворення, трубної оклюзії та трубного безпліддя.

Дослідженнями останнього часу було показано, що одним із факторів, який визначає генетичну схильність до розвитку спайкового процесу з наступним виникненням трубного безпліддя, є активність генетично детермінованого конституціонального ферменту N-ацетилтрансферази (NA) [10]. Цей фермент впливає на метаболізм позаклітинних компонентів сполучної тканини протеогліканів. Дослідженнями М.О. Чеботарьової [14] було встановлено, що в жінок з безпліддям виразність клінічних проявів та ступінь спайкового процесу певною мірою залежать від величини активності NA. Доведено, що в разі трубного безпліддя активність NA є високою та зростає зі збільшенням ступеня спайкового процесу [14]. Виходячи з вищезазначеного, можна зробити висновок, що активність NA є одним із чинників, який розкриває механізми генетичної схильності до розвитку спайкової хвороби.

Враховуючи той факт, що однією з основних причин безпліддя, зокрема трубного генезу, є спайковий процес органів малого таза, широке застосування з метою лікування та профілактики даної патології отримала протиспайкова терапія. Слід зазначити, що на сьогодні існує велика кількість лікарських засобів, які застосовуються з метою лікування спайкових зрощень, але далеко не всі з них достовірно усувають спайки [7]. До того ж, призначення широкого спектра протиспайкових препаратів за наявності безпліддя свідчить про недосконале розуміння етіопатогенетичних моментів розвитку цієї патології [20]. Існує думка, що використання різноманітних фізіотерапевтичних методів, зокрема електрофорезу колагенази на передню черевну стінку, введення гіалуронідази та лідази методом електрофорезу, в жінок з трубним безпліддям призводить до зменшення спайкових зрощень. З цією ж метою застосовують кортикостероїди, купреніл (Д-пеніциламін), берлітлон (α-ліполева кислота).

Однак дані щодо їх ефективності виявились суперечливими. Так, аналіз літератури, що стосується вивчення терапевтичної дії лікарських препаратів, спрямованих на лікування та профілактику спайкового процесу органів малого таза, свідчить про відсутність терапевтичних засобів, які б повністю відповідали сучасним вимогам [5, 7]. Застосування традиційних протиспайкових засобів має низку таких недоліків, як короткочасність дії, недостатня ефективність, вузьке спрямування ефекту (лише фібринолітичний, лише протинабряковий, лише протизапальний) [7]. Крім того, застосування окремих препаратів супроводжується такими побічними ефектами, як внутрішньочеревна кровотеча, алергічні реакції та ін. Як результат, фінансові затрати, зокрема в США, на усунення тазових перитонеальних спайок з 1999 по 2009 р. збільшились майже на 40% [16]. Проте спайковий процес органів малого таза і дотепер залишається однією з провідних причин безпліддя, частота якого не тільки не зменшується, але й має тенденцію до підвищення [1]. Одним із шляхів подолання даної проблеми є розроблення та впровадження протиспайкових засобів, які, не порушуючи процесів репарації, впливали б на всі фази спайкоутворення, починаючи свою дію з моменту пошкодження та зберігали антиадгезивну активність протягом 3–5 діб як найбільш критичних щодо формування спайок.

Підсумовуючи вищезазначене, можна стверджувати, що підвищення ефективності лікування та профілактики спайко-

вої хвороби і пов'язаного з нею трубного безпліддя вимагає не тільки вдосконалення методів хірургічного втручання з використанням ендоскопічної техніки, а й пошуку нових способів профілактики та лікування спайкового процесу. Саме рецидив спайкових зрощень у місцях їх роз'єднання та формування спайок de novo з реоклюзією маткової труби є одним із факторів, що суттєво знижує частоту настання спонтанної маткової вагітності після лапароскопічної операції. Отже, впровадження ефективних щодо післяопераційного спайкоутворення засобів дозволить підвищити і ефективність відновлення репродуктивної функції в жінок з безпліддям.

У жінок репродуктивного віку при проведенні реконструктивно-пластичних операцій на придатках матки перевагу слід надавати лапароскопічним операціям, оскільки вони сприяють зменшенню утворення спайок [13, 22]. Лапароскопія дозволяє звести до мінімуму хірургічну травму, зменшує вираженість ушкодження очеревини, пов'язаного з травмою, висушуванням, використанням тальку та тампонів. Радикальне зменшення площини оперативного доступу в разі лапароскопічного втручання значно знижує ризик утворення нових спайок та скорочує терміни відновлення. У той же час лапароскопія має свої особливі фактори негативного впливу на очеревину – висушування та охолодження газом, вплив високих температур під час коагуляції, безпосередній вплив вуглекислоти та тривале розтягування очеревини з пригніченням капілярного кровообігу [7].

Отже, навіть застосування міні-інвазивних лапароскопічних технологій не дозволяє повністю уникнути утворення спайок, імовірність виникнення яких хоча і мала, але збільшується з розширенням об'єму дисекції в разі лапароскопічного оперативного втручання і становить, за даними різних авторів, від 20 до 40% [7, 11].

Оскільки спайковий процес у малому тазу відіграє суттєву роль у розвитку трубного безпліддя, важливою складовою лікування пацієнток з даною патологією повинна бути інтраопераційна профілактика спайок.

З цією метою під час проведення реконструктивно-пластичних операцій слід дотримуватись правил стосовно ендоскопічних операцій для попередження формування спайкових зрощень та збереження нормального стану тканин труб і яєчників, а саме – обережне маніпулювання з тканинами, мінімальне накладання затискачів, щипців на структури, які не підлягають видаленню, ретельний гемостаз та туалет черевної порожнини, зрошування ізотонічним розчином натрію хлориду для мінімізації висихання серозної оболонки, уникання використання під час операції з метою санації черевної порожнини речовин, які спричинюють хімічний опік та асептичне запалення очеревини. Крім того, з метою зменшення запалення в зоні оперативного втручання як одного з механізмів розвитку спайкового процесу інтраопераційно необхідно застосовувати антибактеріальний препарат шляхом внутрішньовенного крапельного введення та під час хромогідротубації. Вибір антибіотика залежить від виявлених збудників інфекцій.

Отже, зусилля з попередження утворення спайок перш за все повинні бути спрямовані не тільки на використання мало-травматичної лапароскопічної техніки, але й на розробку і удосконалення медикаментозних засобів, які здатні блокувати формування спайок у післяопераційний період.

Треба зазначити, що протягом останніх 20 років інтенсивно проводяться дослідження щодо розробки та вивчення ефективності різних протиспайкових бар'єрних засобів, які діють завдяки трьом механізмам: гідрофлотації, ковзання та механічному розділенню поверхонь [18, 21]. Така увага до бар'єрних матеріалів зумовлена рядом перешкод в разі використання багатьох інших фармакологічних засобів. Зокрема, ішемізовані зони, які максимально підпадають утворенню спайок, позбавлені кровопостачання і цим, відповідно, зумовлена низька ефективність профілактичних препаратів, що вводяться паренте-

рально. Через надзвичайно швидке висихання, характерне для очеревини, обмежений час напіввиведення та ефективність багатьох розчинів, що вводяться внутрішньоочеревинно. А враховуючи схожість механізмів спайкоутворення та ремезотелізації, слід застосовувати протиспайкові препарати, які діють специфічно проти процесів утворення спайок, але не фізіологічно-го загоювання ран.

З метою профілактики спайкового процесу в якості бар'єрного засобу інтраопераційно ми рекомендуємо застосування протиспайкового гелю, розробленого на основі натрієвої солі карбоксиметилцелюлози, зокрема Лінтекс-Мезогель (Лінтекс, Санкт-Петербург, Росія). Даний протиспайковий бар'єрний засіб діє як штучний тимчасовий бар'єр між ушкодженими серозними поверхнями, забезпечуючи їх ефективне розмежування на час загоювання, а потім розсмоктується. Усушення злипання поверхонь органів та тканин зберігає їх рухливість та перешкоджає утворенню спайок.

Саме гелю може затримуватися в черевній порожнині на достатній для регенерації ушкодженої очеревини час, що забезпечує розмежування ушкоджених поверхонь. Гелева форма препарату не потребує повторних введень порівняно із солевими, колоїдними та іншими розчинами, не спричиняє механічного подразнення з розвитком асептичної запальної реакції на відміну від мембранних матеріалів. Крім того, структура гелю дозволяє депонувати в ньому різні лікарські препарати, які здатні посилювати профілактичний ефект.

На основі комплексного дослідження та аналізу даних літератури необхідно зробити висновок, що важливими шляхами профілактики спайкоутворення є ретельне передопераційне обстеження пацієнтів з метою виявлення та санації вогнищ інфекції, розширення показань для проведення малотравматичних ендоскопічних операцій, застосування якісного шовного матеріалу, дбайливий туалет черевної порожнини.

Важливим моментом, що забезпечує успіх профілактичних заходів щодо спайкоутворення, є швидке відновлення фізіологічних функцій організму в післяопераційний період, зокрема рання активація пацієнтів та стимуляція перистальтики. Крім того, необхідно зазначити про необхідність розроблення нових ефективних лікарських засобів для попередження утворення післяопераційних спайок.

Спаечная болезнь: влияние на репродуктивную функцию. Пути преодоления
О.Д. Никитин, Л.А. Жабицкая

Статья посвящена основным вопросам этиологии, патогенеза и профилактики послеоперационных спаек как одной из ведущих причин нарушения репродуктивной функции. Отмечено, что частота возникновения спаек зависит от оперативного доступа, объема оперативного вмешательства, технических средств, которые были использованы, и методов профилактики спайкообразования. Определены основные пути профилактики спайкообразования во время оперативного вмешательства и в послеоперационный период. Подчеркнута необходимость разработки новых эффективных лекарственных средств для предупреждения образования послеоперационных спаек.

Ключевые слова: бесплодие, послеоперационные спайки, лапароскопия.

ЛІТЕРАТУРА

1. Бебуришвили А.Г. Бессимптомные спайки брюшной полости: хирургическая тактика при лапароскопических операциях / А.Г. Бебуришвили, И.В. Михин, А.А. Воробьев [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2006. – №4. – С. 10–14.
2. Венцківський Б.М. Сучасне амбула-

торне лікування та діагностика запалення внутрішніх статевих органів жінок: Метод. рекомендації / Б.М. Венцківський, Г.Д. Гордєєва. – К., 2001. – 19 с.

3. Венцковская И.Б. Особенности патогенеза, профилактики и лечения бесплодия при генитальном эндометриозе: Автореф. дис. ... канд. мед. наук : Спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология». – К., 1999. – 19 с.
4. Венцківська І.Б., Жабицька Л.А. Сучасні підходи до діагностики та лікування жіночого безпліддя трубно-перитонеального генезу // Здоровье женщины. – 2007. – №3 (31). – С. 129–131.
5. Кулаков В.И. Эндоскопия в гинекологии: Руководство для врачей / В.И. Кулаков, Л.В. Адамян. – М.: Медицина, 2000. – 383 с.
6. Магомедов М.А. Местная клеточная регуляция в образовании послеоперационных спаек при перитоните // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2004. – №6. – С. 9–11.
7. Матвеев Н.Л. Внутривнутрибрюшные спайки – недооцениваемая проблема / Н.Л. Матвеев, Д.Ю. Арутюнян // Эндоскопическая хирургия. – 2007. – №5. – С. 60–69.
8. Минаев С.В. Полиферментная терапия в профилактике спаечного процесса в брюшной полости / С.В. Минаев, Т.К. Немилова, Г.Ю. Кнорринг // Вестник хирургии. – 2006. – Т. 165, №1. – С. 49–54.
9. Мирингоф А.Л. Новый подход к профилактике и лечению послеоперационного спайкообразования / А.Л. Мирингоф, В.В. Новиков, Б.С. Суковатых [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2007. – №6. – С. 34–36.
10. Попов А.А. Спаечная болезнь как проблема репродукции и методы ее профилактики / А.А. Попов, Т.Н. Маннанникова, Г.Г. Шагинян [и др.] // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2005. – №4. – С. 41–45.
11. Ступин В.А. Новые технологии в профилактике спаечной болезни в брюшной полости / В.А. Ступин, Р.Р. Мударисов, С.В. Михайлугов [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2007. – №1. – С. 86–87.
12. Теплова С. Н. Этиология и характер системных нарушений иммунитета при трубно-перитонеальном бесплодии // Журн. микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2001. – №4. – С. 93–95.
13. Федоров В.Д. Хирургическая «эпидемиология» образования спаек в брюшной полости / В.Д. Федоров, В.А. Кубышкин, И.А. Козлов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2004. – №6. – С. 50–53.
14. Чеботарьова М.О. Рання діагностика та профілактика спайкового процесу після гінекологічних операцій: Автореф. дис. ... канд. мед. наук : Спец. 14.01.01 «Акушерство та гинекологія». – О., 2007. – 19 с.
15. Al-Jaroudi D. Adhesion prevention in gynecologic surgery / D. Al-Jaroudi, T.

Tulandi // Obstet Gynecol Surv. – 2004. – №59. – P. 360–367.

16. Bristow R. E. Prevention of adhesion formation after radical hysterectomy using a sodium hyaluronate–carboxymethylcellulose (HA–CMC) barrier: A cost-effectiveness analysis / R.E. Bristow, A. Santillan, T.P. Diaz-Montes [et al.] // Gynecologic Oncology. – 2007. – №104. – P. 739–746.
17. Cheong Y.C. IL-1, IL-6 and TNF- β concentrations in the peritoneal fluid of women with pelvic adhesions / Y.C. Cheong, J.B. Shelton, M. Richmond // Human Reproduction. – 2002. – Vol. 17, №1. – P. 69–75.
18. Fazio V.W. Reduction in adhesive small bowel obstruction by Sefrapilim® adhesion barrier after intestinal resection / V.W. Fazio, Z. Cohen, J.W. Fleshman [et al.] // Dis Colon Rectum. – 2006. – №49. – P. 1–11.
19. Heiniga J. Endosalpingiosis—an underestimated cause of chronic pelvic pain or an accidental finding? A retrospective study of 16 cases / J. Heiniga, I. Gottschalka, U. Cirkelb [et al.] // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. – 2002. – №103. – P. 75–78.
20. Lower A.M. The impact of adhesions on hospital readmissions over ten years after 8849 open gynaecological operations: an assessment from the Surgical and Clinical Adhesions Research Study / A.M. Lower, R.J. Hawthorn, H. Ellis [et al.] // BJOG. – 2000. – №107. – P. 855–862.
21. Lunderoff P. Clinical evaluation of a viscoelastic gel for reduction of adhesions following gynaecological surgery by laparoscopy in Europe / P. Lunderoff, J. Donnez, M. Korell // Human Reproduction. – 2005. – Vol. 20, №2. – P. 514–520.
22. National Institute for Clinical Excellence, NHS. Fertility: Assessment and Treatment for people with fertility problems. London: RCOG Press. – 2004.
23. Wald M. Wound healing under pathological conditions // Int. medicina pro praxi. – 2002. – Vol. 10. – P. 6–10.
24. Wiesenfeld H.C. Sub-clinical PID may cause tubal factor Infertility // Fertility Weekly. – 2002. – November 11. – P. 15.
25. Williams S.B. Small bowel obstruction: conservative vs. surgical management / S.B. Williams, J. Greenspon, Young HA [et al.] // Dis Colon Rectum. – 2005. – №48. – P. 140–146.
26. Zhdanov A.V. Expression of Cytokine Genes in Adhesions on Uterine Tubes / A.V. Zhdanov, M.P. Davydova, T.G. Gabuniya // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2002. – Vol. 134, №5. – P. 467–470.

Морфологічні особливості поліпів ендометрія, які виникли внаслідок запалення в пацієнток репродуктивного віку

Т.В. Тімоніна, І.В. Іркін, В.І. Заріцька, В.П. Сільченко

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика, м. Київ
КЗ КОР «Київська обласна клінічна лікарня»

Під час вивчення поліпів ендометрія, що виникли в результаті запальних процесів у порожнині матки, виявлено, що ендометрій є тканиною, яка добре реагує на зміни гормонального фону, і поліпи ендометрія так само виникають унаслідок ендокринних, нервових, гормональних збоїв в організмі. Також поліпи можуть виявитися за умов інфекційного захворювання статевих органів, ерозії матки, запалення, після абортів і вишкрібання матки.

Тривалі морфологічні та функціональні зміни в слизовій оболонці тіла матки в разі хронічного ендометриту зумовлюють можливість патологічної аферентації в структурі ЦНС, що регулюють діяльність гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи. Порушення в цій системі призводять до розвитку вторинної гіпофункції яєчників, формування ановуляції за типом абсолютної або відносної гіперестрогенії і, отже, гіперпластичних процесів в ендометрії.

Ключові слова: морфологія, ендометрій, поліп, зішкріб.

До гіперпластичних процесів ендометрія (ГПЕ) належать різні варіанти його гіперплазії і поліпи ендометрія, але на відміну від гіперплазії виникнення поліпів не пов'язане з гіперестрогенією. Поліпи спостерігаються в 5,3–25% гінекологічних хворих усіх вікових груп. Поліп ендометрія являє собою доброякісну пухлину, що випливає з базального шару ендометрія. Залози в поліпі розташовані нерівномірно, безладно, мають різну величину і форму, вислані призматичним епітелієм індіферентного або проліферативного типу. Судини мають потовщені, склерозовані стінки, які можуть створювати клубки кровоносних судин в основі і ніжці. Анатомічна ознака поліпа ендометрія – його заснування («ніжка»). Залежно від гістологічної структури розрізняють залозисті (функціонального, базального типу), залозисто-фіброзні і фіброзні поліпи ендометрія. Їх виникнення пов'язане з різними запальними процесами в порожнині матки. Залозисті поліпи найбільш характерні для репродуктивного періоду, залозисто-фіброзні – для пре- і перименопаузи, фіброзно-залозисті і фіброзні – для постменопаузи.

В останні роки основна роль у виникненні поліпів відводиться інфекційним і імунним факторам. Розвиток залозисто-фіброзних поліпів у 75% випадків відбувається при порушеннях гормональних співвідношеннях, у 95,3% хворих ендометрій інфікований.

Мета дослідження – вивчити морфологічні особливості поліпів ендометрія, які виникли внаслідок запальних процесів у жінок репродуктивного віку.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено вивчення морфологічних особливостей поліпів ендометрія, що виникли внаслідок запальних процесів у жінок репродуктивного віку.

Проаналізовано результати зішкрібків, що проводились у період з 2009 по 2011 р. Були відібрані 43 пацієнтки, в яких були поліпи ендометрія, що виникли внаслідок запальних процесів. Вік пацієнток від 34 до 40 років. Критерії відбору:

репродуктивний вік, наявність поліпів ендометрія в діагнозі та інфекційних захворювань статевих органів і запалення в анамнезі.

Морфологічне вивчення ендометрія проводилося з використанням звичайних гістологічних (гематоксилін та еозин, пікрофуксин за Ван-Гізона) і гістохімічних методик (шик-реакція, комбінована реакція хейл-шик).

Для морфологічної оцінки використовували макроскопічний, гістологічний і морфометричний методи. Достовірність отриманих результатів оцінювали за допомогою статистичного аналізу.

Мікроскопічне дослідження проводили з використанням світлооптичного мікроскопа «Karl Zeiss» (Німеччина), а морфометричне – за допомогою системи обробки даних «Axiovision» при збільшенні об'єктиву x10, x20, x40, біокулярної насадки x1,5 та окулярів x10.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У репродуктивний період поліпи ендометрія як гістологічно самостійна форма можуть визначатися як на тлі ГПЕ, так і при нормальній слизовій оболонці в різні фази менструального циклу.

Під час вивчення морфологічних особливостей поліпів ендометрія виявлені відмінності та різні ступені гіперпроліферативних змін слизової оболонки порожнини матки. Із 43 пацієнток у 22 поліпи ендометрія визначались на фоні його залозистої гіперплазії, яка має також назву «поліпоподібна форма залозистої гіперплазії (поліпоз)». Поліпоз утворюється внаслідок подальшого прогресування базальної гіперплазії. Слизова оболонка потовщена, являє собою тканину, що кровоточить, з поліпоподібними виступами.

У разі гістологічного дослідження виявляються залози різної величини, розподілені нерівномірно, які не відображають фази менструального циклу, у стромі безліч фіброзних елементів і розширених кровоносних судин з потовщеними склерозованими стінками.

У 9 жінок поліпи спостерігались без виражених змін ендометрія. Залозисті поліпи характеризуються переважанням залозистого компонента над стромальним. Залози розташовані під кутом один до одного в різних напрямках, з неоднаковою довжиною, вистелені епітелієм проліферативного типу. У стромі багато клітин, пухкої сполучної тканини з клубками кровоносних судин в основі і ніжці. У фіброзних поліпах більше міститься сполучної тканини з поодинокими залозами, вистеленими функціонуючим епітелієм. Відзначається невелика кількість судин із склерозованими стінками.

Залозисто-кістозні поліпи містять залози різної форми і довжини та строму, яка біля основи більш щільна і часто фіброзна. Залози розташовані нерівномірно, в різних напрямках, з кістозно розтягнутими просвітами, покритими сплошним епітелієм. У поліпах проліферативний залозистий епітелій чергується з функціонуючим. Судини в них, як

і в інших поліпах, мають склерозовані потовщені стінки і розташовуються у формі клубків у різних місцях.

У 2 жінок поліпи виявлялися з вогнищевим аденоматозом у поєднанні із залозистою гіперплазією ендометрія. У цих випадках поліпи мали морфологічну характеристику, подібну до залозисто-фіброзних поліпів, але в окремих їх ділянках спостерігалася вогнищева інтенсивна проліферація залоз зі структурною перебудовою епітелію. Залози мали неправильну величину і форму з псевдососочковими виростами в просвітах.

Однією з причин виникнення поліпів ендометрія вважається порушення гормонального фону. Але оскільки порушення ці можуть бути дуже різними, то необхідно сказати, що поліп ендометрія утворюється в тому випадку, якщо в організмі відбувається надлишкове вироблення естрогену в поєднанні з нестачею прогестерону. Основну роль відіграє саме цей баланс гормонів протягом усього менструального циклу.

Ще однією з причин виникнення поліпів ендометрія є порушення обмінних (жировий обмін), ендокринних процесів у поєднанні з гіпертензією і цукровим діабетом (або схильністю до нього), які найчастіше виникають на тлі сильного стресу. Як правило, це є причиною утворення множинних поліпів.

Патогенез поліпів подібний до механізму розвитку гіперплазії. Вважається, що такі ж гормональні порушення спадкового або набутого характеру також сприяють розвитку поліпів. Характерною для багатьох поліпів є схильність до рецидиву, яку не попереджує гормональна терапія. Це підтверджує «гормональну незалежність» поліпів.

Ендометрій являє собою тканину, яка миттєво реагує на зміни гормонального фону, і поліпи ендометрія так само виникають унаслідок ендокринних, нервових, гормональних збоїв в організмі. Так само поліпи можуть виявитися в разі інфекційного захворювання статевих органів, ерозії матки, запалення, після абортів, вишкрябання матки.

Вивчено стан гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи у хворих із тривалим перебігом хронічного ендометриу в репродуктивному віці. (Як відомо, причинами інфікування слизової оболонки тіла матки з наступною реалізацією запального процесу та його хронізацією можуть бути септично ускладнені пологи, пологовий травматизм, аборти, діагностичні вишкрябання, а також висхідна інфекція в разі неконтрольованих статевих контактів).

Тривалі морфологічні та функціональні зміни у слизовій оболонці тіла матки в разі хронічного ендометриу зумовлюють можливість патологічної аферентації в структури ЦНС, що регулюють діяльність гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи. Порушення в цій системі призводять до розвитку вторинної гіпофункції яєчників, формування ановуляції за типом абсолютної або відносної гіперестрогенії і, отже, гіперпластичних процесів в ендометрії.

Отже, сучасні уявлення про патогенез гіперпластичних процесів в ендометрії не обмежуються «традиційними» концепціями гіперестрогенії. Існує думка, що в запаленій слизовій оболонці тіла матки порушується рецепція навіть при незмінених гормональних співвідношеннях. Більш того, ряд авторів [4, 5, 7] традиційно розглядають поліпи як результат продуктивного запалення в слизовій оболонці матки.

ВИСНОВКИ

Патологічну трансформацію слизової оболонки тіла матки необхідно розцінювати як складний біологічний процес, що торкається всіх ланок нейрогуморальної регуляції організму жінки. Дані про різні патогенетичні механізми гіперпластичних процесів в ендометрії дозволяють обґрунтувати з методологічних позицій лікувальну тактику.

Морфологические особенности полипов эндометрия, возникших в результате воспалительных процессов в полости матки у женщин репродуктивного возраста Т.В. Тимонина, В.И. Зарицкая, И.В. Иркин, В.П. Сильченко

При изучении полипов эндометрия, возникших в результате воспалительных процессов в полости матки, выявлено, что эндометрий является тканью, которая хорошо реагирует на изменения гормонального фона, и полипы эндометрия так же возникают по причине эндокринных, нервных, гормональных сбоев в организме. Так же полипы могут выявиться при инфекционном заболевании половых органов, эрозии матки, воспалении, после абортов и выскабливания матки.

Длительные морфологические и функциональные изменения в слизистой оболочке тела матки при хроническом эндометрите обуславливают возможность патологической аферентации в структуры ЦНС, регулирующие деятельность гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы. Нарушения в этой системе приводят к развитию вторичной гиподисфункции яичников, формированию ановуляции по типу абсолютной или относительной гиперестрогенности и, следовательно, гиперпластических процессов в эндометрии.

Ключевые слова: морфология, эндометрий, полип, соскок.

Morphological features of endometrial polyps, emerge consequently inflammatory processes in the uterine cavity in women of reproductive age T.V. Timonina, V.I. Zaritskaya, I.V. Irkin, V.P. Silchenko

the study of polyps endometriya resulting from inflammatory processes in the uterus viyavleno that the endometrium is the tissue that responds well to hormonal changes, and endometrial polyps also arise due to the endocrine, nervous, hormonal disruptions in the body. Just polyps may emerge in infectious diseases of genital organs, the erosion of the uterus, inflammation, post-abortion, curettage of the uterus.

Long-term morphological and functional changes in the mucosa of the corpus uteri in chronic endometritis rise to the possibility of abnormal afferent structures in the central nervous system, regulating the activity of the hypothalamic-pituitary-ovarian system. Violations of this system lead to the development of secondary hypofunction ovarian anovulation formation by type of absolute or relative hyperestrogenia and, therefore, hyperplastic processes in the endometrium.

Key words: morphology, endometrium, polyp, scraping.

ЛІТЕРАТУРА

1. Агаджанян А.Г. Сравнительная оценка результатов комбинированного применения трансвагинального УЗИ, эхогистерографии, аспирационной биопсии эндометрия и диагностической гистероскопии в диагностике внутриматочной патологии в условиях поликлиники / Матер. 8-го Всероссий. науч. форума «Мать и дитя». – М., 2006. – С. 310–311.
2. Ахметова Е.С. Роль цитокинов в патогенезе и диагностике гиперпластических процессов и рака эндометрия: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Иркутск, 2008. – 22 с.
3. Бреусенко В.Г., Голова Ю.А., Каплушева Л.М. и др. Современный подход к лечению пролиферативных процессов эндометрия в постменопаузе // Клиническая гинекология / Под ред. В.Н. Прилепской. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – С. 315–323.
4. Гинекология / Под ред. В.И. Кулакова, Г.М. Савельевой, И.Б. Манухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 1088 с.
5. Лихачов В.К. Практична гінекологія. – М.: Медичне інформаційне агентство, 2007. – 664 с.
6. Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Голова Ю.А. и др. Современные технологии в диагностике и лечении заболеваний матки // Рос. мед. журнал. – 2006. – № 5. – С. 22–25.
7. Scrimin F., Mangino F.P., Wiesenfeld U. et al. Is resectoscopic treatment of atypical endometrial polyps a safe option? // Am J Obstet Gynecol. – 2006. – V. 195, 5. – P. 1328–1330.
8. Lieng M., Qvigstad E., Sandvik L. et al. Hysteroscopic resection of symptomatic and asymptomatic endometrial polyps // J Minim Invasive Gynecol. – 2007. – V. 14, 2. – P. 189–194.

Роль ендокринної патології в розвитку гінекологічних захворювань у дівчат

О.А. Андрієць, І.Д. Шкробанець, Ю.В. Цисар

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

Охарактеризовано рівень захворюваності і поширеності гінекологічної і ендокринної патології в дівчат Буковини пубертатного віку.

Ключові слова: дівчата, Буковина, ендокринна система, маткові кровотечі.

Медицина допомога дитячому населенню є пріоритетною галуззю в розвитку охорони здоров'я та базується на принципі єдності здоров'я матері і дитини, а вдосконалення первинної медико-санітарної допомоги жінкам і дітям є першочерговим завданням національної політики. Репродуктивне здоров'я жінки значною мірою визначається умовами її розвитку в утробі матері, в період новонародженості, дитинства та в підлітковому віці. Значного навантаження зазнає організм дівчини в підлітковому віці, коли відбувається біологічний розвиток, починаючи з пубертатного періоду до повної репродуктивної зрілості [1]. Одним із вагомих завдань сучасної медицини є формування здоров'я дівчат-підлітків, тому що своєчасне виявлення й адекватна корекція порушень репродуктивної функції в дівчат є запорукою збереження репродуктивного здоров'я майбутніх матерів [1, 4].

Аналіз стану соматичного здоров'я підлітків свідчить про його негативну тенденцію, що суттєво впливає на стан їх репродуктивного здоров'я. Збільшення загальної захворюваності дівчат-підлітків за останні роки відбулося за рахунок зростання хвороб, що, за даними вітчизняних авторів, суттєво впливають на репродуктивну функцію жінки [1].

Доведено, що патологічному перебігу пубертатного періоду сприяють різні причини: патологія перинатального періоду, напружена екологічна ситуація, погані соціально-побутові та матеріальні умови життя, низький рівень соматичного та

психічного здоров'я підлітків і наявність супутньої екстрагенітальної патології [3,5].

Складні взаєморегулюючі відносини в тиреоїдній та репродуктивній системі зумовлюють доцільність вивчення проблеми порушень менструальної функції разом із дослідженнями функції щитоподібної залози [6, 7].

Незважаючи на те, що показник поширеності розладів менструальної функції в дівчат Буковини пубертатного періоду протягом останніх семи років не перевищує загальнодержавний, аналіз даних свідчить, що впродовж 2003–2010 рр. він має тенденцію до зростання: власне цей показник зріс в 1,7 разу в дівчат віком до 14 років і в 1,5 разу у дівчат віком 15–18 років при відносно стабільній поширеності патології щитоподібної залози (табл. 1, 2).

У патогенезі порушення становлення репродуктивного здоров'я вагоме значення мають захворювання щитоподібної залози у дівчат пубертатного періоду. Саме дисфункція щитоподібної залози значною мірою впливає на стан репродуктивного здоров'я як чинник підвищення ризику розладів менструацій та безпліддя в подальшому.

Дисфункціональні маткові кровотечі посідають вагоме місце в структурі порушень менструальної функції в пубертатному періоді і відображають фізіологічну незрілість і недосконалість механізмів регуляції репродуктивної системи в період її дозрівання. Показник поширеності захворювань щитоподібної залози у дівчат Чернівецької області віком 15–18 років зріс у 1,6 разу на тлі розладів менструальної функції, що підвищився у 1,5 разу.

Серед чинників, що негативно впливають на стан репродуктивного здоров'я, вагоме місце мають розлади менструальної функції у дівчат при патології щитоподібної залози. Зростання з кожним роком показників захворюваності та поширеності по-

Таблиця 1

Поширеність розладів менструальної функції та захворювань щитоподібної залози в дівчат Чернівецької області віком до 14 років на 1000 відповідного населення

Нозологія	2003 р.	2004 р.	2005 р.	2006 р.	2007 р.	2008 р.	2009 р.	2010 р.
Дифузний зоб I ступеня	31,84	32,24	32,43	33,07	33,12	33,83	32,20	31,65
Дифузний зоб II-III ступеня	4,69	4,70	4,36	4,21	3,75	3,52	3,18	2,52
Гіпотиреоз	0,11	0,14	0,11	0,11	0,10	0,14	0,16	0,15
Вузловий зоб	0,10	0,05	0,09	0,08	0,03	0,03	0,05	0,03
Тиреотоксикоз	0,04	0,06	0,03	0,05	0,05	0,04	0,06	0,02
Тиреоїдит	0,45	0,46	0,43	0,47	0,28	0,22	0,24	0,33
Розлади менструацій	3,72	5,75	5,22	4,88	5,86	6,37	7,48	6,19

Таблиця 2

Поширеність розладів менструальної функції та захворювань щитоподібної залози в дівчат Чернівецької області віком до 15–18 років на 1000 відповідного населення

Нозологія	2003 р.	2004 р.	2005 р.	2006 р.	2007 р.	2008 р.	2009 р.	2010 р.
Дифузний зоб I ступеня	40,60	49,50	50,82	55,91	56,17	60,69	61,43	63,43
Дифузний зоб II-III ступеня	6,60	8,05	8,98	9,92	9,85	9,26	8,74	8,62
Гіпотиреоз	0,19	0,22	0,33	0,26	0,27	0,25	0,42	0,19
Вузловий зоб	0,25	0,33	0,47	0,50	0,57	0,35	0,42	0,29
Тиреотоксикоз	0,25	0,22	0,16	0,17	0,10	0,12	0,21	0,24
Тиреоїдит	1,47	1,60	1,98	2,05	1,38	1,42	1,12	1,37
Розлади менструацій	30,01	33,54	32,26	35,04	39,43	38,35	38,35	45,9

Захворюваність на ендокринну патологію та розлади менструальної функції в дівчат Чернівецької області віком до 14 років на 1000 відповідного населення

Нозологія	2003 р.	2004 р.	2005 р.	2006 р.	2007 р.	2008 р.	2009 р.	2010 р.
Дифузний зоб I ступеня	6,09	8,26	6,28	6,86	7,35	6,95	7,31	5,76
Дифузний зоб II-III ступеня	0,96	0,98	0,56	0,66	0,63	0,52	0,40	0,33
Гіпотиреоз	0,01	0,03	0,01	0,01	0,01	0,05	0,03	0,04
Вузловий зоб	0,01	0,01	0,02	0,01	0,01	0,03	0,02	0,01
Тиреотоксикоз	-	0,01	-	-	0,01	0,01	0,01	-
Тиреоїдит	0,01	0,08	0,07	0,08	0,08	0,07	0,07	0,13
Розлади менструацій	1,61	3,09	2,47	2,03	2,70	3,54	3,95	3,42

Захворюваність на ендокринну патологію та розлади менструальної функції в дівчат Чернівецької області віком 15–18 років на 1000 відповідного населення

Нозологія	2003 р.	2004 р.	2005 р.	2006 р.	2007 р.	2008 р.	2009 р.	2010 р.
Дифузний зоб I ступеня	9,38	10,23	6,40	8,06	11,05	12,44	9,79	12,44
Дифузний зоб II-III ступеня	1,35	1,55	1,51	1,19	1,65	1,77	1,59	9,02
Гіпотиреоз	0,04	-	0,02	0,02	-	0,02	0,08	0,56
Вузловий зоб	0,08	0,07	0,09	0,05	0,20	0,02	0,05	-
Тиреотоксикоз	0,02	0,02	0,02	0,02	-	-	0,03	0,05
Тиреоїдит	0,10	0,17	0,33	0,26	0,15	0,37	0,26	0,03
Розлади менструацій	13,53	15,09	10,83	11,33	3,54	15,40	20,29	20,04

рушень менструальної функції при патології щитоподібної залози викликає найбільшу стурбованість (табл. 3, 4).

Гіпотиреоз спостерігається в 3 рази частіше, ніж гіпертиреоз, у пацієнток з ювенільними матковими кровотечами. Також зріс показник захворюваності на тиреоїдит у дівчат до 14 років – з 0,01 до 0,13 у період з 2003 до 2010 р., що є вагомим показником зростання патології щитоподібної залози та підґрунтям для розвитку патології репродуктивної системи, адже гормональні перебудови саме в цей період є визначальними в подальшому повноцінному становленні репродуктивного здоров'я. Також вищезазначені дані свідчать, що показник захворюваності порушень менструальної функції зріс у 3 рази за період 2003–2010 рр. на тлі патології щитоподібної залози.

Найбільш характерною формою в разі гіпертиреозу є розвиток дисфункціональних маткових кровотеч за рахунок пригнічення обмінних процесів, у тому числі зниження метаболізму естрогенів у печінці, що зумовлюють зворотний гальмівний вплив на продукцію гонадотропінів. Отже, очевидно, що пацієнти зі зниженням функції щитоподібної залози входять у групу ризику з розвитку гінекологічної патології [8].

Патологія щитоподібної залози може бути причиною пізнього статевого дозрівання, порушення оваріально-менструального циклу й в подальшому негативно відзначиться на становленні репродуктивної системи і становленні дівчинки як матері на тлі розвитку галактореї та безпліддя.

Стан репродуктивної системи за наявності патології щитоподібної залози у дівчат пубертатного віку з розладами менструального циклу є одним із найменш вивчених питань сучасної медицини. Гармонійний розвиток статевої системи відбувається тільки за умов нормального функціонування щитоподібної залози [6].

Дуже важливим аспектом є наявність патологічного становлення менструального циклу, що розцінюється на сьогодні як наслідок дисгормональних порушень і є істотним фактором ризику виникнення гінекологічної та соматичної патології [2, 4].

Зростання порушень менструального циклу, затримки статевого розвитку в структурі гінекологічної патології у дівчат-підлітків та недостатня ефективність загальноприйнятих методів лікування зумовлюють необхідність проведення подальших наукових досліджень та подальшого вдосконалення ліку-

вання порушень менструального циклу у дівчат пубертатного віку на тлі ендокринопатій [5].

Роль ендокринної патології в розвитку гінекологічних захворювань у дівчат О.А. Андриец, І.Д. Шкробанец, Ю.В. Цисар

Охарактеризован уровень заболеваемости и распространенности гинекологической и эндокринной патологии у девочек Буковины пубертатного возраста.

Ключевые слова: девочки, Буковина, эндокринная система, маточные кровотечения.

Role pathology of the endocrine system in gynecological diseases in girls

О.А. Andriiets, I.D. Shkrobanets, Y.V. Tsysar

The level of the disease incidence and prevalence of gynecologic and certain endocrine pathology in Bucovina girls of pubertal age have been characterized.

Key words: girl, Bucovina, endocrine system, uterine bleeding.

ЛІТЕРАТУРА

- Андриєць О.А. Взаємозалежність пубертатних менорагій та запальних захворювань геніталій у дівчат // Буковинський медичний вісник. – 2001. – Т. 5, № 1–2. – С. 195–197.
- Герасимова Т.В. Ведення підлітків з гіпоталамо-гіпофізарною дисфункцією // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2009. – № 9, 10 (38–39). – С. 5–10.
- Довідник з питань репродуктивного здоров'я / Під ред. проф. Гойди Н.Г. – К.: Вид-во Раєвського, 2004. – 128 с.
- Коколина В.Ф. Состояние менструальной функции у девочек-подростков при патологии щитовидной железы // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – Т. 7, № 3. – С. 25–29.
- Марчук Н.Ю. Стан щитоподібної та молочних залоз у хворих з порушенням менструального циклу за типом ювенільних маткових кровотеч / Марчук Н.Ю., Сергієнко О.О. // Проблеми ендокринної патології. – 2004. – № 4. – С. 45–48.
- Подзолкова Н. Механізми порушення менструальної функції у больных хроническим аутоиммунным тиреоидитом / Н. Подзолкова, В. Фадеев, Г. Гвасалия // Проблемы репродукции. – 2009. – Т. 15, № 1. – С. 52–56.
- Саидова Р.А. Гормональная коррекция нарушений менструальной функции // Репродуктивное здоровье женщины. – 2004. – № 1. – С. 75–78.
- Трушкевич О. О. Порушення менструального циклу в пубертатний період як фактор ризику соматичної захворюваності // Вісник наукових досліджень. – 2005. – № 2. – С. 92–93.

Применение гепатопротектора Энерлив в химиотерапии рака яичников

А.В. Нестеренко, А.А. Моргунов

Херсонский областной онкологический диспансер

В статье изложены сведения по применению гепатопротектора Энерлив в полихимиотерапии (ПХТ) рака яичников. Представлены результаты наблюдения за 31 пациенткой, получавшей ПХТ в сочетании с Энерливом. Полученные данные свидетельствуют о высокой эффективности применения Энерлива при проведении ПХТ пациенткам по поводу рака яичников. Ключевые слова: рак яичников, химиотерапия, гепатопротекторы, Энерлив.

Рак яичников (РЯ) является одним из распространенных злокачественных процессов у женщин экономически развитых стран мира. В последнее время в Украине РЯ занимает 7-е место по частоте злокачественных новообразований у женщин (4200–4700 случаев за год, т.е. 15–17 случаев на 100 тыс. женского населения), что составляет около 3% всех злокачественных новообразований в нашей стране. На протяжении 1-го года после установления диагноза РЯ гибнут около 40% больных. Несоответствие между частотой встречаемости РЯ и выживаемостью больных отражает тот факт, что у большинства женщин в момент диагностики болезнь находится уже в поздней стадии (в Украине 70–80%). Высокий уровень заболеваемости и смертности обуславливает разработку и использование разноплановых методов лечения, в т.ч. хирургических, лучевых, медикаментозных. В результате интенсивного лечения значительно удлиняется срок жизни больных с прогрессирующими формами РЯ, а в некоторых случаях больные могут быть полностью излечены [6].

РЯ относится к числу наиболее чувствительных к химиотерапии опухолей. При выполнении циторедуктивной операции и проведении курсов полихимиотерапии (ПХТ) у большинства больных удается достигнуть полной регрессии опухоли с нормализацией опухолевых маркеров [7]. В рандомизированном исследовании, опубликованном в 1996 г., группа онкогинекологов (Gynecologic Oncology Group США-GOG) показала, что сочетание цисплатина и паклитаксела обеспечивает более благоприятный исход в сравнении с предшествующим «золотым стандартом» – сочетание цисплатина и циклофосфамида [5]. Однако существующие в нашей стране экономические условия не позволяют всему контингенту больных получать препараты таксанового ряда, и большинство пациенток довольствуется «золотым стандартом».

Существенным недостатком первого платинового производного – цисплатина являются нефро- и нейротоксичность, а также выраженная эметогенность и гепатотоксичность. Значительной гепатотоксичностью обладает и широко применяемый алкилирующий цитостатик циклофосфан. Побочные эффекты этих препаратов обусловлены образованием токсических продуктов в процессе их метаболизма [4]. Перечисленные препараты вызывают геморрагические, фиброзные, атрофические, некротические изменения и жировую инфильтрацию печени, снижение содержания в печени цитохромов, истощение внутриклеточных запасов восстановленного глутатиона с последующим повреждением всей системы антиоксидантной защиты гепатоцитов, что ведет к интенсификации перекисного окисления липидов (ПОЛ) с последующим повреждением структур гепатоцитов [3]. Гепатотоксичность цитостатиков, в основном зависящая от интенсификации ПОЛ, определяет перспективность использования в комплексной противоопухолевой хи-

миотерапии гепатопротекторов, обладающих антиоксидантным действием.

В работах современных исследователей была установлена целесообразность коррекции эссенциальными фосфолипидами (ЭФЛ) лекарственных поражений печени. Токсическое поражение печени встречается при использовании более 800 лекарственных препаратов. Диагностика таких поражений печени представляет определенные трудности в связи с отсутствием специфических клинических и морфологических признаков, указывающих на лекарственную этиологию поражения печени, а также четкой зависимости доза–ответ. Под влиянием одного препарата могут возникать различные клинические и морфологические варианты поражения печени [1].

Эффективность коррекции лекарственных поражений печени препаратами ЭФЛ обусловлена прежде всего активным компонентом ЭФЛ – фосфатидилхолином, который не только является универсальным строительным материалом для гепатоцитов, но и участвует в ряде биохимических реакций в печени, оказывая протективное влияние на гепатоциты, поврежденные вследствие действия ряда лекарственных средств. При этом достигаются такие эффекты: снижение уровня индикаторных печеночных ферментов в сыворотке крови; замедление процессов ПОЛ; уменьшение степени выраженности мембранных повреждений лекарственными средствами; ускорение регенерации гепатоцитов; улучшение процессов метаболизма, протекающих в печени [8]. При использовании препаратов, которые могут вызвать лекарственное поражение печени, с гепатопротективной целью целесообразно назначать ЭФЛ не менее 1,8 г/сут на протяжении всего периода применения препаратов, оказывающих повреждающее действие на печень, и еще 2–3 нед после окончания их приема.

Применение ЭФЛ является патогенетически обоснованным, так как они оказывают положительное влияние на метаболизм белков и липидов, а также повышают детоксикационную функцию печени. Фосфолипиды участвуют в восстановлении и сохранении клеточной структуры печени и фосфолипидзависимых ферментных систем. ЭФЛ способствуют восстановлению и сохранению клеточной структуры печени, ее фосфолипидзависимых ферментных систем; уменьшению уровня ее энергозатрат; нормализации функции печени и ферментативной активности гепатоцитов; улучшению (нормализации) метаболизма нейтральных жиров и холестерина, обмена липидов, белков, детоксикационной функции; стабилизации физико-химических свойств желчи; замедлению формирования соединительной ткани в печени [8, 10]. Напротив, при дефиците фосфолипидов происходит нарушение липидного обмена, что приводит к жировой дистрофии печени. Благодаря своим свойствам фосфолипиды приводят к регенерации клеточных мембран.

При поражениях печени применение эссенциальных фосфолипидов позволяет уменьшить уровень печеночных ферментов (АсАТ, АлАТ, ГГТ) и ослабить ПОЛ, что отражает уменьшение мембранных повреждений; уменьшить или устранить жировую инфильтрацию гепатоцитов и ускорить их регенерацию, сдерживать развитие фиброза в ткани печени [8, 9].

В гинекологическом отделении Херсонского областного онкологического диспансера больные РЯ были распределены на две группы. Первую группу (I, основная) составили 27 женщин, получавших только базовую терапию (ПХТ): цисплатин,

Таблица 1

Динамика биохимических показателей крови у пациентов первой группы

Показатель	До лечения	После лечения
Общий холестерин (ммоль/л)	5,8±0,7	5,7±1,2
Триглицериды (ммоль/л)	1,8±0,1	1,7±0,2
АсАТ (ммоль/чхл)	0,54±0,04	0,66±0,08
АлАТ (моль/чхл)	0,42±0,07	0,52±0,01
ГГТ (моль/чхл)	6,28±1,7	6,34±0,9
ЩФ (моль/г/л)	1,1±0,04	1,2±0,01
Общий билирубин (мкмоль/л)	15,2±1,3	17,6±1,4

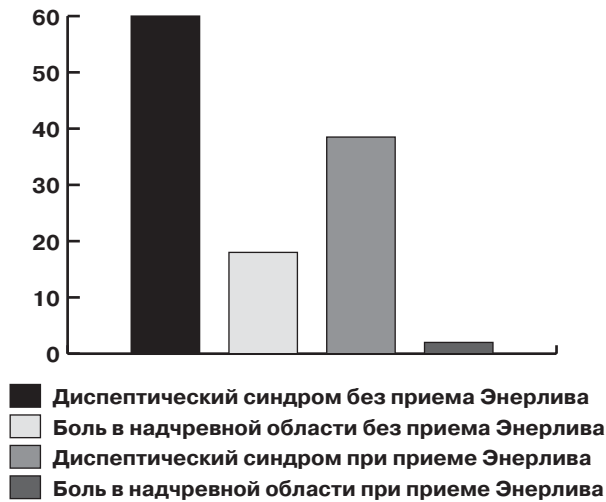


Рис. 1. Жалобы, предъявляемые пациентками к моменту выписки

циклофосфан. Вторая группа (II) – 31 пациентка, которым на фоне проведения ПХТ цисплатином и циклофосфаном был назначен современный гепатопротектор – Эннерлив. Дозы химиопрепаратов в обеих группах вычислялись по формуле соответственно площади тела [2]. Эннерлив – препарат, содержащий ЭФЛ, назначали по 2 капсулы 3 раза в день на протяжении всего пребывания больных в стационаре и после выписки в течение 14 дней. Всем больным в начале терапии и при выписке (19,6±1,3 дня) кроме общепринятых анализов, проводимых пациенткам с РЯ, проводили исследования печеночных проб (АлАТ, АсАТ, γ-глутамилтрансфераза, щелочная фосфатаза – ЩФ, общий, прямой и непрямой билирубин) и показателей липидного обмена (общий холестерин и триглицериды). Также в конце каждого курса лечения дополнительно оценивали переносимость проводимой терапии (негативные проявления со стороны органов пищеварения). В группу исследования включали пациенток, у которых на момент начала ПХТ отсутствовали какие-либо жалобы со стороны пищеварительного тракта. В результате проводимой терапии в первой группе на фоне лечения у 16 больных (59,3%) отмечался диспептический синдром, у 5 пациенток (18,5%) возникли боли в правом подреберье и надчревной области (рис. 1).

При анализе биохимических показателей получены следующие результаты: у пациенток, получавших только ПХТ, к концу проводимой терапии отмечалось незначительное повышение уровня трансаминаз (АсАТ и АлАТ) и маркеров холестаза (общий билирубин, γ-глутамилтрансфераза – ГГТ, ЩФ). Показатели липидограммы были практически неизменны (табл. 1, рис. 2–4).

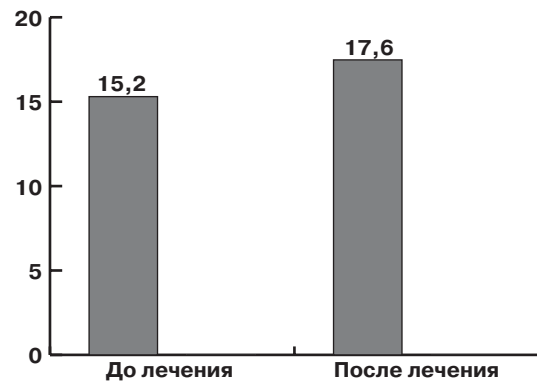


Рис. 2. Уровень общего билирубина у пациенток I группы

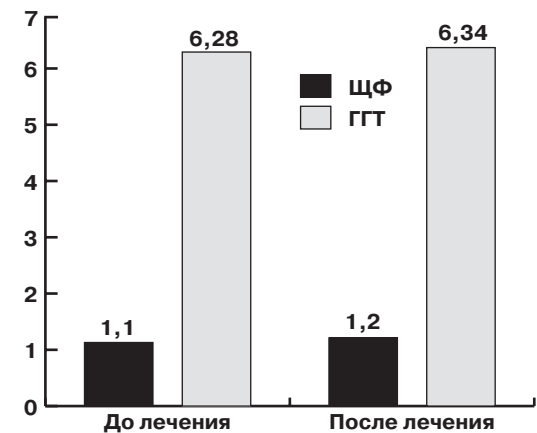


Рис. 3. Динамика показателей холестаза у пациенток I группы

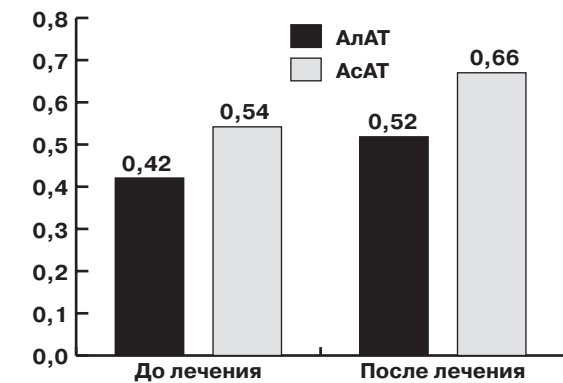


Рис. 4. Изменения уровня трансаминаз на фоне химиотерапии у пациенток первой группы

Таким образом, в результате проведения ПХТ РЯ у пациенток отмечались: неярко выраженный болевой синдром, диспептические расстройства и изменения биохимических показателей крови. Хотя в большинстве случаев изменения были не достоверными, пренебрегать ими мы не имеем права. Любые, даже минимальные изменения функции печени при дальнейших курсах ПХТ, усугубившись, могут привести к серьезным последствиям.

Пациентки второй группы параллельно с химиотерапией получали Эннерлив по 2 капсулы 3 раза в день. Эннерлив продолжали принимать и после выписки из стационара в течение 14 дней. У 12 пациенток (38,7%) этой группы были зарегистрированы диспептические явления и ни одной жалобы на боль в

Здорова печінка – чарівна жінка!



Функції есенціальних фосфоліпідів:

- нормалізують функцію і ферментативну активність гепатоцитів
- сприяють регенерації клітин печінки
- перетворюють нейтральні жири і холестерин на форми, що полегшують їхній метаболізм
- стабілізують фізико-хімічні властивості жовчі
- гальмують жирове переродження печінки і утворення колагену
- перешкоджають фібротизації печінки

Шкідливий на печінку вплив нейтралізує



 **Енерлів®**

Виробник: Берлін-Хемі Менаріні, Німеччина.

Р.П. № UA/563/01/01 наказ МОЗ від 15.12.2006 №835

Детальна інформація про препарат міститься в інструкції для медичного застосування

Таблица 2
Динамика биохимических показателей крови у пациенток второй группы

Показатель	До лечения	После лечения
Общий холестерин (моль/л)	6,2±0,9	5,0±0,2
Триглицериды (моль/л)	1,9±0,7	1,5±0,2
АлАт (моль/чхл)	0,43±0,05	0,38±0,06
АсАТ (моль/чхл)	0,58±0,02	0,46±0,03
ГГТ (моль/чхл)	6,34±1,20	6,1±0,7
ЩФ (моль/г/л)	1,20±0,07	1,00±0,03
Общий билирубин (мкмоль/л)	15,7±1,6	12,1±1,2

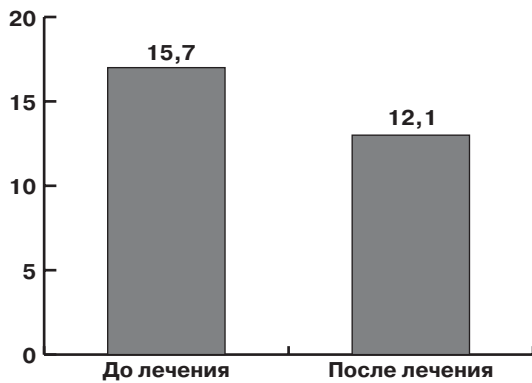


Рис. 5. Динамика уровня билирубина у пациенток II группы

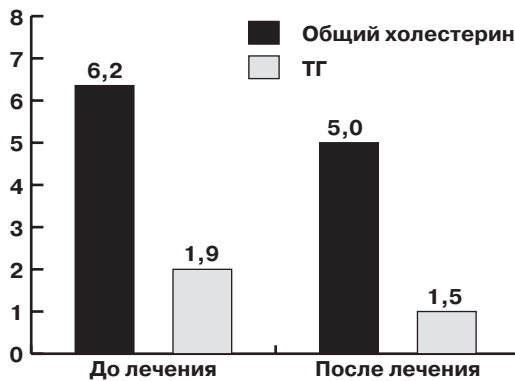


Рис. 6. Показатели липидограммы у пациенток II группы в результате проведенного лечения Энерливом

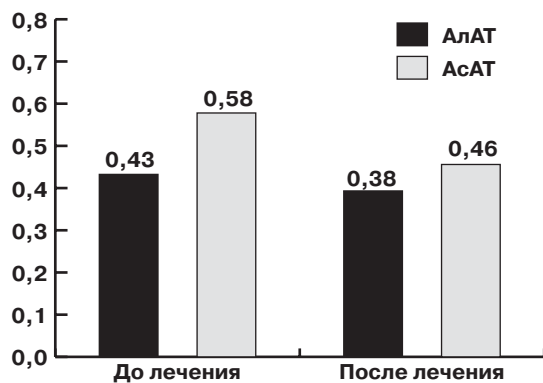


Рис. 7. Изменения уровня трансаминаз на фоне комбинированной терапии с включением Энерлива

подреберье и надчревной области. На фоне приема Энерлива улучшились показатели липидного обмена, которые у пациенток данной группы были несколько выше, чем в первой группе, а также стабилизировались остальные показатели функционального состояния печени. Так, нормализовались показатели уровня билирубина, трансаминаз, ГГТ и ЩФ (табл. 2, рис. 5–7).

В результате проведенного исследования нами подтверждено, что современные противоопухолевые препараты не являются полностью безопасными для пациентов. И в случае проведения химиотерапии (даже коротким курсом) необходимо назначать гепатопротекторы для предупреждения возможных осложнений. Энерлив показал хорошую переносимость и высокую клиническую эффективность при совместном приеме с противоопухолевыми препаратами. Применение Энерлива приводит к нормализации функциональной деятельности печени.

Таким образом, на сегодняшний день в арсенале врача имеется современный высокоэффективный гепатопротектор, состоящий из ЭФЛ, позволяющий стабилизировать состояние организма в целом, предотвращая развитие лекарственного поражения печени. Грамотный врач должен всегда помнить об этом и при назначении противоопухолевых препаратов обязан назначить лекарственное средство, которое сохранит здоровье пациентке и жизнь в дальнейшем.

Застосування гепатопротектора Енерлів у хіміотерапії рака яєчників
О.В. Несторенко, О.О. Моргунов

У статті наведені відомості про застосування гепатопротектора Енерлів у поліхіміотерапії (ПХТ) рака яєчників. Наведені результати спостереження за 31 хворою, що отримували ПХТ у сполученні з Енерлівом. Отримані дані свідчать про високу ефективність застосування Енерліву при проведенні ПХТ жінкам з приводу рака яєчників.

Ключові слова: рак яєчників, хіміотерапія, гепатопротектори, Енерлів.

The chemotherapy of the ovarian cancer with the combination of hepatoprotector enerliv
A.V. Nesterenko, A.A. Morgunov

The article is covered information regarding using of hepar protective drug Enerliv in chemotherapy of the ovarian cancer. It is shown results re look out for 31 patients what have regarding chemotherapy with Enerliv. Reserved results confirms about effect of using a Enerliv during a chemical therapy of the ovarian cancer.

Key words: ovarian cancer, chemotherapy, The hepar protective drugs, Enerliv.

ЛИТЕРАТУРА:

- Бреинг Ф. Клиника и терапия повреждения мембран печени. – Дюссельдорф, 2003. – 23 с.
- Наказ МОЗ України № 554 від 17.09.2007 р. «Про затвердження клінічних протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Онкологія».
- Олейник А.В. Влияние циклофосфана на перекисное окисление липидов // Вопросы онкологии. – 1985. – № 7. – С. 97–101.
- Полунина Т.Е. Лекарственные гепатиты // Терапевт. архив. – 1999. – № 12. – С. 46–49.
- Стенина М.Б. Химиотерапия первой линии при раке яичников: стандарты и нерешенные вопросы // Практическая онкология. – 2000. – № 4. – С. 25–31.
- Тюляндин С.А. Рак яичников. – М., 1996. – 62 с.
- Тюляндин С.А. Рак яичников: химиотерапия второй линии // Практическая онкология. – 2000. – № 4. – С. 32–37.
- Шульпекова Ю.О. Эссенциальные фосфолипиды в лечении заболеваний печени. – MedLinkS.Ru.rmg.ru
- Clemmesen J.O., Hoy C.E., Jeppesen P.B., Ott P. Plasma phospholipid fatty acid pattern in severe liver disease // J. Hepatol. – 2000 Mar. – 32 (3). – P. 4817.
- Oneta C.M., Mak K.M., Lieber C.S. Diinoeolylphosphatidylcholine selectively modulates lipopolysaccharideinduced Kupffer cell activation // J. Lab. Clin. Med. – 1999 Nov. – V. 134 (5).

Імуногістохімічні особливості плацент та імуноцитохімія ендочервіксу в жінок, які перенесли пологи і інфіковані папіломовірусом людини

В.В. Подольський, Т.Д. Задорожна, О.І. Єщенко, С.М. Покришко, А.В. Дербак
ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ

Аналіз отриманих даних дослідження плацент жінок, інфікованих папіломовірусом людини, які не лікувались, і за наявності дисплазії багатошарового плоского епітелію II–III ступеня, виявив розповсюджені зміни в децидуальній оболонці, вневорсинчастому трофобласті з виразним проявом апоптозу децидуальних клітин і клітин цитотрофобласта, в яких також відзначалась висока експресія проліферативно-клітинно-нуклеарного антигену в ядрах та СЕА і р16 в цитоплазмі на фоні плацентарної недостатності і середнього ступеня виразності компенсаторних реакцій. При проведенні імуноцитохімії цитологічних мазків цих пацієнток також відзначаються більш виражені зміни залозистого епітелію в жінок, інфікованих ПВЛ, які не отримували лікування, та за наявності цервікальної інтраепітеліальної неоплазії шийки матки II–III ступеня, що проявлялось інтенсивністю експресії Ki 67 та р16, які вказують на онкоцитодеструкцію, що наявна в ектоцервіксі даної групи жінок.

Ключові слова: вагітність, плацента, папіломовірусна інфекція, СЕА, р16.

Вірус папіломи людини (ПВЛ) є інфекційним агентом, близько 35 типів якого викликають пошкодження шкіри та слизових оболонок статевих органів. На сьогоднішній день папіломовірусна інфекція (ПВІ) є однією з найбільш поширених і важливих інфекцій, якою інфікована більша частина сексуально активного населення. Максимум інфікування ПВІ припадає на вік 18–25 років, тобто на найбільш активний репродуктивний вік. ПВЛ інфікують проліферуючі епітеліальні клітини базального шару епітелію і відрізняються високим тропізмом власне до цього типу клітин [2, 3]. Особливо швидкий ріст кондилом відзначається у вагітних [3]. Морфологічні дослідження змін у структурах плаценти в разі ПВІ були виконані в поодиноких дослідженнях на культурі тканини цитотрофобласта [4].

Метою даного дослідження стало вивчення морфологічних та імуногістохімічних особливостей плацент від жінок з ПВІ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було досліджено плаценти та цитологічні мазки від жінок із ПВІ, які не лікувались (II група), які отримували лікування до вагітності (III група), та жінки з цервікальною інтраепітеліальною неоплазією помірного і тяжкого ступеня (СІН II–III ступеня) (IV група). Контролем були плаценти від жінок без ПВІ із фізіологічним перебігом вагітності та пологів (I група). У дослідженні були використані такі методи: органомеричний, який включав вимірювання маси плаценти, її розмірів (максимальний та мінімальний діаметр, максимальна та мінімальна товщина), вимірювання діаметра та товщини пупкового канатика, а також плацентарно-плодовий коефіцієнт; макроскопічний – визначали цілісність

тканин плаценти, її реконструкцію; загальногістологічний, який проводили за стандартною схемою. Матеріал обробляли в парафіновій заливці, зрізи фарбували гематоксиліном та еозином і пікрофуксином за Ван-Гізон; імуногістохімічні, за допомогою непрямого стрептавідин-пероксидазного методу виявлення рівня експресії PCNA, СЕА та р16 та імуноцитохімічні – виявлення рівня експресії р16 та Ki-67 цитологічних мазків цих же жінок. Оцінка результатів імуногістохімічної та імуноцитохімічної реакцій здійснювалося за допомогою методів, прийнятих в імуногістохімії та імуноцитохімії. Розповсюдженість та інтенсивність реакції оцінювали напівкількісним методом у балах, від 0 до 3. Розповсюдженість 0 – немає забарвлення; 1 – менше 10% позитивно забарвлених клітин; 2 – більше 10% і менше 50% позитивно забарвлених клітин; 3 – гомогенне забарвлення більше 50% клітин; інтенсивності реакції: 0 – немає видимого забарвлення; 1 – слабе забарвлення; 2 – помірне забарвлення; 3 – виразне забарвлення. Дані дослідження були занесені до протоколу дослідження плаценти (форма № 013-2/0, згідно з наказом МОЗ України № 417 „Про удосконалення дитячої патологоанатомічної служби“).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз отриманих даних дослідження плацент від жінок із ПВІ в анамнезі виявив деякі загальні зміни в усіх групах дослідження. Ці зміни стосуються вогнищевих розладів кровообігу у формі крововиливів у міжворсинчастий простір, повнокров'я судин ворсин, набряку їх строми та розповсюджених вогнищ фібриноїдних мас. Однак кожна група досліджень мала свої особливості.

Так, у плацентах від жінок із ПВІ, які не лікувались до вагітності, більш виразними були зміни в децидуальній оболонці у вигляді її нерівномірного потовщення та змін у децидуальних клітинах у формі апоптозу на різних стадіях, наявності багатоядерних клітин, клітин зі збільшеними ядрами та ініційованими ядерцями (мал. 1). Виявлялося збільшення кількості фібриноїдних мас, які оточують переважно безсудинні ворсини з фіброзованою строною, утворюючи великі конгломерати замуrowаних у фібриноїд ворсин. У вогнищах вневорсинчастого трофобласта виявляли клітини трофобласта із зруйнованою цитоплазмою і наявністю роздроблених структур. За даними літератури, ПВЛ були виявлені саме у вневорсинчастому трофобласті. Поряд із виявленими вогнищевими змінами в структурах плаценти відмічені компенсаторні реакції середнього ступеня виразності.

Імуногістохімічно в плацентах від жінок II групи виявлена висока експресія PCNA порівняно з групою контролю (3 бали), в ядрах синцитію ворсин і трофобласта розповсюдженість становила 28% (табл. 1). Слід відзначити, що в кожному полі зору виявлялись крупні ядра з виразною ек-

Таблиця 1

Особливості експресії проліферативно-клітинно-нуклеарного антигену в плацентах жінок з папіломавірусною інфекцією порівняно з групою контролю

Група, кількість досліджень (n)	Оцінка результатів імуногістохімічного дослідження					
	PCNA		CEA		P16	
	I*	P**	I*	P**	I*	P**
I (n=10)	1-2	2-3%	0	0	0	0
II (n=10)	3	28%		10%		3%
III (n=10)	2	17%	0	0	0	0
IV (n=10)	3	30%	2	10%		20%

Примітки: * – інтенсивність імуногістохімічної реакції; ** – розповсюдженість імуногістохімічної реакції.

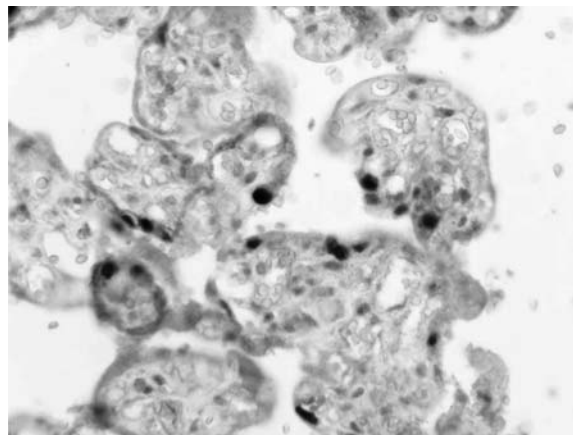
спресією проліферативно-клітинно-нуклеарного антигену (див. мал. 1).

У III групі жінок (отримували відповідне лікування) зміни були менш виразні і мали вогнищевий, нерівномірний характер: менша кількість та розповсюдженість фібриноїдних мас та крововиливів у міжворсинчастий простір, фіброзованих ворсинок та вогнищ фіброзу навколо судин, децидуальна оболонка в більшості плацент звичайної товщини, менша кількість клітин з явищами апоптозу, багатоядерних клітин, відсутні клітини зі збільшеними ядрами і ініційованими ядрцями. У плацентах цієї групи більш виразні компенсаторні реакції. Під час імуногістохімічного дослідження на PCNA у цій групі позитивних ядер було менше, ніж у II групі, розповсюдженість проліферативно-клітинно-нуклеарного антигену становила 17% (див. табл. 1).

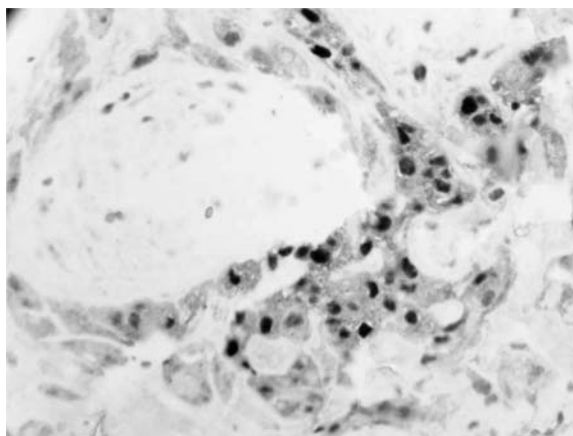
У плацентах від жінок IV групи (із дисплазією II–III ступеня) на фоні ворсин, які відповідають терміну гестації, відзначаються вогнища відносної незрілості ворсинчастого дерева за типом варіанта дисоційованого розвитку ворсин, коли поряд із нормальними термінальними ворсинами спостерігаються зони проміжних диференційованих і незрілих ворсин, але на фоні переважання ворсин, які відповідають терміну гестації. У більшості плацент спостерігається порушення архітекτονіки ворсин, виразна макрофагальна реакція, дистрофічні зміни в синцитії з наявністю великих клітин, а також периваскулярні фіброзні муфти навколо судин (мал. 4). Відзначаються вогнищеві крововиливи у міжворсинчастий простір, місцями з нейтрофільною інфільтрацією. У децидуальній оболонці в частині спостережень виявлено тромбоз судин та поодинокі децидуальні клітини зі збільшеними ядрами. Компенсаторні процеси у вигляді переважно ангиоматозу судин та утворення нових спеціалізованих термінальних ворсин мали вогнищевий характер і середній ступінь виразності. Експресія проліферативно-клітинно-нуклеарного антигену висока (3 бали) і виявлялась у 30% клітин (мал. 2).

Позитивна експресія канцер-ембріонального антигену (CEA) відмічалась тільки в II та IV групах у цитоплазмі клітин вневорсинчастого цитотрофобласта (мал. 3), розповсюдженість реакції 10%, і вогнищеву – в цитоплазмі синцитія ворсин (рис. 4). У групі лікованих та контролю реакція відсутня (див. табл. 1).

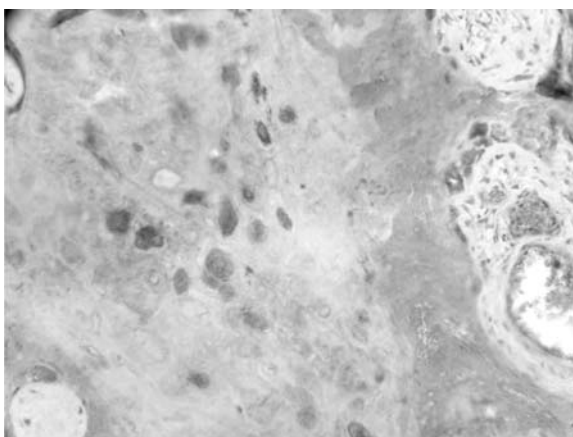
Позитивна реакція на p16 виявлена в цитоплазмі синцитію ворсинок і в децидуальній оболонці в більшості спостережень II–IV груп (див. табл. 1); (мал. 5, 6).



Мал. 1. Плацента жінки II групи. Інтенсивність реакції на PCNA 3 бали в синцитії ворсин. Непрямий стрептовідін-пероксидазний метод виявлення інтенсивності та розповсюдженості реакції на PCNA (імуногістохімічне дослідження). Забарвлення гематоксилином Маєра. Мікрофотографія. Ок. x 10, об. x 80



Мал. 2. Плацента жінки IV групи. Інтенсивність реакції на PCNA 3 бали в синцитії ворсин. Непрямий стрептовідін-пероксидазний метод виявлення інтенсивності та розповсюдженості реакції на PCNA (імуногістохімічне дослідження). Забарвлення гематоксилином Маєра. Мікрофотографія. Ок. x 10, об. x 40



Мал. 3. Плацента жінки IV групи. Експресія CEA в клітинах вневорсинчастого цитотрофобласта. Непрямий стрептовідін-пероксидазний метод виявлення інтенсивності та розповсюдженості реакції на CEA (імуногістохімічне дослідження). Забарвлення гематоксилином Маєра. Мікрофотографія. Ок. x 10, об. x 40

Таблиця 2

Особенности экспрессии пролиферативного фактора Ki67 та CIN-тесту на p16 в цитологических мазках від жінок інфікованих папіломавірусом людини

Група, кількість досліджень (n)	Оцінка результатів імуноцитохімічного дослідження (бали)	
	Ki67	P16
II (n=10)	1-2	1-2
III (n=10)	0-1	0-1
IV (n=10)	2-3	2-3

Примітки: * – інтенсивність імуногістохімічної реакції; ** – розповсюдженість імуногістохімічної реакції.

Аналіз проведених імуноцитохімічних досліджень цитологічних мазків показав, що більш виразні зміни епітелію ендодервіксу виявлялись у II і IV групах дослідження: інтенсивність експресії Ki 67 та p 16 становила 2–3 бали і була більш розповсюдженою в мазках від жінок, які не лікувались (II група), та з атипові кольпоскопічними змінами шийки матки (IV група). У II групі дослідження виражена проліферація епітелію виявлена у 2 випадках, у разі імуногістохімічного дослідження інтенсивність реакції на Ki-67 становила 2 бали в ядрах клітин епітелію ендодервіксу, на p16 – 1–2 бали в ядрах та цитоплазмі клітин епітелію ендодервіксу. В 1 випадку цієї групи відзначаються легкі диспластичні зміни – CIN I.

У III групі виразна проліферація епітелію спостерігалася в 1 випадку, позитивна експресія Ki 67 – в 1 випадку, інтенсивність реакції 0–1 бал, інтенсивність експресії p16 – 0–1 бал (табл. 2).

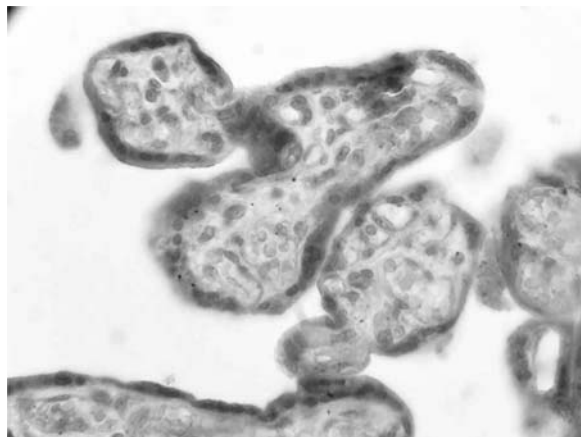
У IV групі виявлена виразна проліферація залозистого епітелію в 3 випадках, інтенсивність експресії Ki-67 була 2–3 бали в ядрах клітин епітелію ендодервіксу, p16 – 2–3 бали в ядрах і цитоплазмі клітин епітелію ендодервіксу. У 2 спостереженнях була помірна дисплазія, в 1 – виразна.

ВИСНОВКИ

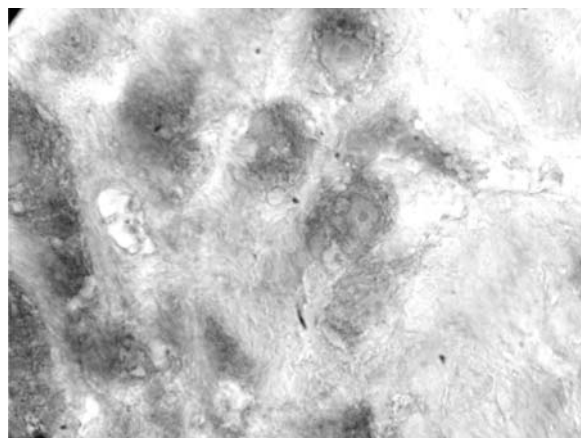
Отже, аналіз отриманих даних дослідження плацент жінок, інфікованих ПВЛ, які не лікувались, і за наявності цервікальної інтраепітеліальної неоплазії II–III ступеня, виявив розповсюджені зміни в децидуальній оболонці, вневорсинчастому трофобласті з виразним проявом апоптозу децидуальних клітин і клітин цитотрофобласта, в яких також виявлена висока експресія проліферативно-клітинно-нуклеарного антигену в ядрах та СЕА і p16 в цитоплазмі на фоні плацентарної недостатності і середнього ступеня виразності компенсаторних реакцій. При проведенні імуноцитохімії цитологічних мазків цих жінок також відзначаються більш виражені зміни залозистого епітелію в жінок, інфікованих ПВЛ, які не отримували лікування, та за наявності цервікальної інтраепітеліальної неоплазії шийки матки II–III ступеня, що проявлялося інтенсивністю експресії Ki 67 та p16, які вказують на онкоцитодеструкцію, що наявна в ектоцервіксі даної групи жінок.

Иммуногистологические особенности плацент и иммуноцитохимия эндодеривиса у женщин, перенесших роды и инфицированных папилломавирусом человека
В.В. Подольский, Т.Д. Задорожная, О.И. Ещенко, С.М. Покрышко, А.В. Дербак

Анализ полученных данных исследования плацент женщин, инфицированных папилломавирусом человека, которые не лечились, и при дисплазии многослойного плоского эпителия II–III степени, выявил распространенные изменения в



Мал. 4. Плацента жінки IV групи. Експресія СЕА в клітинах синцитія. Непрямий стрептовідин-пероксидазний метод виявлення інтенсивності та розповсюдженості реакції на СЕА (імуногістохімічне дослідження). Забарвлення гематоксилином Маєра. Мікрофотографія. Ок. x 10, об. x 40



Мал. 5. Плацента жінки II групи. Експресія p16 в клітинах децидуальної оболонки. Непрямий стрептовідин-пероксидазний метод виявлення інтенсивності та розповсюдженості реакції на p16 (імуногістохімічне дослідження). Забарвлення гематоксилином Маєра. Мікрофотографія. Ок. x 10, об. x 40



Мал. 6. Плацента жінки IV групи. Експресія p16 в клітинах децидуальної оболонки. Непрямий стрептовідин-пероксидазний метод виявлення інтенсивності та розповсюдженості реакції на p16 (імуногістохімічне дослідження). Забарвлення гематоксилином Маєра. Мікрофотографія. Ок. x 10, об. x 40

децидуальной оболочке, вневорсинчатом трофобласте с выраженными апоптотическими изменениями децидуальных клеток и клеток цитотрофобласта, в которых также отмечалась высокая экспрессия пролиферативно-клеточно-нуклеарного антигена в ядрах и СЕА и p16 в цитоплазме на фоне плацентарной недостаточности и средней степени выраженности компенсаторных реакций. При проведении иммуноцитохимии цитологических мазков у этих женщин также были более выраженные изменения железистого эпителия у пациенток, инфицированных ПВЧ, которые не получали лечения, и при цервикальной интраэпителиальной неоплазии шейки матки II–III степени, что проявлялось интенсивностью экспрессии Ki 67 и p16, которые указывают на онкодеструкцию в эктоцервиксе данной группы женщин.

Ключевые слова: беременность, плацента, папилломавирусная инфекция, СЕА, p16.

Immunological Particularities of Placenta and Endocervix Immunocytochemistry in Parous Women and Women Infected with the Human Papilloma Virus
V.V. Podol'sky, T.D. Zadorozhnaya, O.I. Yeschenko, S. M. Pokryshko, A. V. Derbak

The analysis of the obtained research data from the placentae of women infected with Human Papilloma Virus who didn't get treat-

ment at squamous stratified epithelium dysplasia of the II-III degree showed the widespread changes in the deciduas, extravillous trophoblast with the apparent apoptic changes of decidual cells and cytotrophoblastic cells which also had a high expression of proliferous-cellular-nuclear antigen in the nuclei and CEA and p16 in the cytoplasm on the background of placental insufficiency and middle degree of manifestation of compensatory reactions. The women infected with the HPV and who were not treated also had more evident changes of glandular epithelium, and at the cervical intraepithelial uterine cervix neoplasia of the II-III degree that declared itself with the strength of expression Ki 67 and p16 pointing at the oncological destruction in the ectocervix of the given group of women.

Key words: gestation, placenta, Human Papilloma Virus infection, CEA, p16.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дубенский В.В. Урогенитальная папилломавирусная инфекция (обзор литературы) //Рос.жур.кож.и Венер. Бол. –2000. – № 5. – С. 50–55.
2. Инфекции в акушерстве и гинекологии: Практическое руководство //Под ред. В.К. Чайки. – Донецк: ООО «Альматео», 2006. – 640 с.
3. Папилломавирусная инфекция. Клиника, диагностика, лечение. Пособие для врачей. – М.: Издательский дом «Русский врач», 2004. – С. 44.
4. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция нижнего отдела генталий: клиника, диагностика, лечение: Автореф.дис. ... д-ра мед.наук. – 2003. – 32 с.

Н О В О С Т И М Е Д И Ц И Н Ы

КОГДА ДЕЛАТЬ ПЕРВУЮ МАММОГРАММУ?

Почти половина женщин, перенесших рак до 40 лет или женщин, у которых лучевая терапия на грудную клетку была частью программы лечения, не следуют рекомендациям врачей начинать делать скрининговую маммографию раньше по сравнению со здоровыми женщинами.

Согласно данным рекомендациям, этой категории женщин следует делать первую

маммографию в 25 лет или через 8 лет после последнего облучения. Это связано с тем, что у женщин, получавших лучевую терапию на грудную клетку в детстве, подростковом или молодом возрасте значительно повышен риск развития рака молочной железы. Во время анализа частоты возникновения рака молочной железы у этой категории пациентов, ученые обнаружили, что только

37% женщин в возрасте 25-39 лет проходили маммографию за последние 2 года.

Очень важно, чтобы врач, у которого наблюдается такой пациент, знал обо всех заболеваниях, перенесенных в детстве. Более ранняя маммограммах также показана в случае заболеваний раком молочной железы у ближайших родственников.

medvisnik.com.ua

Азитромицин (Сумамед) как препарат первого выбора при лечении урогенитального хламидиоза

В.А. Аковбян

НИИЭМ им Н.Ф.Гамалеи РАМН

В настоящее время перечень лекарственных средств, обладающих доказанной активностью против хламидий, насчитывает около десятка оригинальных препаратов, представляющих 3 группы антибиотиков – макролиды, тетрациклины и фторхинолоны. Однако только два из них – азитромицин и доксициклин рекомендуются Европейским и Американским руководствами по лечению ИППП, а также отечественными «Методическими материалами по диагностике и лечению наиболее распространенных ИППП и заболеваний кожи» в качестве препаратов выбора для лечения урогенитального хламидиоза (УХ), тогда как остальные относятся к препаратам резерва [1–3]. Но даже в этой паре «азитромицин–доксициклин» предпочтение отдается азитромицину. На чем основана приверженность клиницистов дерматовенерологов, акушеров-гинекологов, урологов к азитромицину? И как вообще состоялся этот выбор?

Немного истории: негонококковые уретриты

Со времени открытия Нейссером гонококка в 1879 г. воспалительные урогенитальные заболевания, передаваемые половым путем, как бы разделились на две части: те, которые вызывались гонококком (собственно гонорея), и так называемые неспецифические негонококковые уретриты (НГУ). Изучению этиологии НГУ было посвящено огромное количество исследований, причиной их назывались самые разнообразные патогены – бактериальные, вирусные, микотические, трихомонадные, так называемые L-организмы и другие [4]. Эмпирически было установлено, что пенициллины, цефалоспорины и спектиномицин не приводят к клиническому выздоровлению НГУ, тогда как эритромицин, рифампицин, макролиды и фторхинолоны оказались достаточно эффективными. Объяснение этого явления стало возможным тогда, когда удалось установить, что одной из причин НГУ являются хламидии.

Обнаружив специфические включения внутри эпителиальных клеток из уретры мужчин, страдающих НГУ, Harkness в 1950 г. назвал их «крупные вирусы» [5]. Подобные образования уже были обнаружены у больных венерической лимфогранулемой, а впоследствии и у больных трахомой. Именно эти «крупные вирусы» и были в дальнейшем названы хламидиями. В 1959 г. Jones, Collier a Smith выделили *C. trachomatis* из цервикального канала женщины, родившей ребенка с *ophthalmia neonatorum*, а в 1964 хламидии были впервые выделены из уретры мужчин, страдающих конъюнктивитом [6, 7]. Но прежде чем *C. trachomatis* были признаны в качестве микроорганизма, передаваемого половым путем и вызывающего урогенитальные воспалительные заболевания, потребовалось определенное время, что было связано с трудностями диагностики этих бактерий. Первоначально выделение *C. trachomatis* проводилось в желточном мешке куриных эмбрионов, далее – в культурах клеток McCoу, но только после внедрения методов прямой иммуофлюоресценции и позднее – ДНК-диагностики, обнаружение хламидийного антигена стало доступной и рутинной процедурой в клинической практике [8]. Эпидемиологические исследования пока-

зывают, что распространение *C. trachomatis* в популяции зависит от разнообразных факторов: возраста, пола, образовательного уровня, особенностей полового поведения, региона изучения [9–12]. *C. trachomatis* является причиной развития хронических воспалительных заболеваний мочеполовых органов у мужчин [13], ВЗОМТ и бесплодия у женщин [14, 15], а также вызывает гипер- и диспластические изменения в слизистой оболочке шейки матки [16, 17]. Все это свидетельствует о социальной и медицинской значимости урогенитальной хламидийной инфекции и требует использования при лечении антибактериальных препаратов с доказанной терапевтической эффективностью. Трудности, возникающие при решении данной задачи, объясняются довольно специфическими особенностями *C. trachomatis*:

- внутриклеточным (эндосомальным) паразитированием, защищающим хламидии от антибиотика, находящегося в системе циркуляции;
- особенностями жизненного цикла, включая стадию нечувствительности к антибиотикам;
- возможностью персистенции хламидий в результате изменений концентраций ИФ-γ и внутриклеточного содержания триптофана, имеющего жизненно важное для хламидий значение, причем этот процесс может быть обратимым;
- развитием аутоиммунного механизма при рецидивирующем течении, когда роль хламидий сводится к активации реакций иммунного ответа на антиген белка теплового шока;
- бессимптомным или малосимптомным течением с самого начала заражения, что создает трудности в дифференциации «носительства» и заболевания и, помимо, влияет на результаты контроля излеченности.

Макролиды

Название «макролид» происходит от макроциклического лактонового кольца, включающего от 12 до 17 атомов углерода, к которому присоединяются несколько углеводных остатков [18]. Большинство макролидов содержат 14-, 15- или 16-членные кольца. Эра макролидных антибиотиков берет начало с конца 50-х годов, когда впервые в клиническую практику был введен эритромицин [19], который оказался чрезвычайно эффективным средством для лечения многих бактериальных инфекций, особенно внутриклеточных патогенов. Недостатком пероральных лекарственных форм эритромицина явилась его инактивация в кислой желудочной среде, что потребовало выпуска антибиотика в специальных кислотоустойчивых оболочках, а также в виде разнообразных солей и эфиров. Новая волна интереса к эритромицину относится к 1976 г. во время эпидемической вспышки пневмонии неизвестного происхождения, заболевания, впоследствии получившего название «болезни легионеров». Выделенный возбудитель – *Legionella pneumophila* оказался нечувствительным к антибиотикам широкого спектра – аминогликозидам и цефалоспорином, тогда как лечение эритромицином оказалось эффективным. Одновременно у больных

наблюдались побочные эффекты со стороны ЖКТ, что, по-видимому, было связано с действием 14-членного макролидного кольца на перистальтическую активность тонкого кишечника. Дальнейшие поиски привели к созданию трех новых макролидов: азитромицина, кларитромицина и диритромицина, из которых только азитромицин может применяться как внутривенно, так и внутрь.

Азитромицин

Азитромицин является первым представителем подкласса азалидов, отличающимся по структуре от классических макролидов: он имеет 15-членное макроциклическое кольцо, но присутствие в кольце метилированного азота придает ему особые свойства – высокую кислотоустойчивость, расширение спектра антимикробной активности, способность проникать через клеточную стенку [20]. Азитромицин был разработан специалистами фармацевтической компании PLIVA (Хорватия), патент на препарат был получен в 1980 г. Фармакокинетика и фармакодинамика препарата стали неожиданным открытием даже для самих создателей препарата – после орального применения концентрация азитромицина в различных тканях и клетках оказалась в 100 и более раз выше, чем в крови; еще более высокая концентрация наблюдалась в воспаленных тканях [21–23]. Стало ясным, что данный препарат может оказаться эффективным против инфекционных агентов, располагающихся внутриклеточно и поражающих ткани. Связывая азитромицин в лизосомах, клетки накапливали препарат, одновременно превращаясь в своеобразный резервуар, который способствовал значительному расширению времени полужизни препарата в тканях. Накопление азитромицина в больших количествах в фагоцитах создавало идеальные условия для доставки препарата к местам воспаления [24]. Имеется значительное количество данных, свидетельствующих о том, что доставка азитромицина с помощью фагоцитов играет важнейшую роль в достижении клинического эффекта и позволяет справиться с большинством инфекций в пределах 5 дней [25].

Очень важно, что азитромицин, в отличие от эритромицина и кларитромицина, не ингибирует цитохром P-450 и не влияет на метаболизм других препаратов в печени. Это имеет значение, поскольку азитромицин не взаимодействует с препаратами, расщепляющимися системой цитохрома P-450 в печени при совместном назначении, 50% препарата выводится с желчью в неизменном виде, а около 6% дозы выводится с мочой в зависимости от путей введения и дозы [26].

Механизм действия

Антибактериальный эффект макролидов заключается в угнетении РНК-зависимого синтеза белков у чувствительных прокариотов. Азитромицин активен против многих грамположительных бактерий, включая *Str. pneumoniae*, *Str. pyogenes* [18, 27]. Известно, что *C. trachomatis*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila* не реагируют на бета-лактамы антибиотиков, поскольку у них нет соответствующих для этих антибиотиков рецепторов, так называемых пенициллинсвязывающих белков. Более того, *C. trachomatis* и *M. pneumoniae* не имеют клеточных стенок (в классическом представлении). Поскольку *C. trachomatis* является облигатным внутриклеточным патогеном, способность макролидов создавать высокие внутриклеточные концентрации, приводящие к угнетению синтеза белка микроорганизмами, значительно усиливает действие азитромицина против хламидий.

Фармакокинетика

Для некоторых антибиотиков, в частности азитромицина, определение концентрации в сыворотке крови не является демонстративным показателем для оценки клинической

эффективности, тогда как определение антибиотиков в клетках и тканях представляет трудную задачу. Особенности фармакокинетики азитромицина заключаются в том, что он концентрируется в местах воспаления более, чем в сыворотке или неповрежденной ткани. Ключевые показатели фармакокинетики азитромицина представлены в таблице [28, 29].

Фармакокинетика азитромицина

Всасывание при приеме внутрь (%)	37
Максимальная концентрация в сыворотке, мкг/мл (1,4 при инфузии)	0,4
Время достижения максимальной концентрации (час) (1-2 при инфузии)	2-3
Время полужизни в сыворотке (час)	40
Объем распределения (л/кг массы тела)	31,1

После назначения внутрь азитромицин быстро всасывается: пик концентрации (0,4 мкг/мл) после приема 500 мг наступает через 2–3 ч. При внутривенном введении добровольцам 500 мг, 1, 2 и 4 г толерантность препарата была хорошей, а время полужизни (T_{1/2}) составило более 60 ч [22]. Биодоступность внутривенной формы составляет 100%. Препарат продолжал определяться в крови через 192 ч после внутривенного введения 1 г, через 240 ч – после введения 2 и 4 г. Высокая продолжительность периода полужизни связана с тем, что азитромицин характеризуется быстрым захватом клетками и тканями и медленным высвобождением из тканей. Есть еще одно свойство препарата, которое трудно объяснить с позиций сегодняшних знаний. Добавление сыворотки крови в среду Мюллера–Хинтона при изучении чувствительности микроорганизмов к азитромицину приводит к уникальному падению значений минимальной ингибирующей концентрации (МИК) азитромицина против *St. aureus* с 0,25 до 0,004 мкг/мл (уменьшение более чем в 60 раз), против *S. pneumoniae* с 0,12 до 0,004 мкг/мл (уменьшение в 30 раз), в отношении хламидий подобные данные не приводятся [30].

Тканевая и клеточная фармакокинетика

Концентрации азитромицина в тканях превышают таковые в сыворотке в 80–1000 раз [28, 29]. Пик концентрации обычно наступает через 24–48 ч после назначения первой дозы. Отличие азитромицина от других макролидов в том, что высокие тканевые концентрации поддерживаются в течение многих дней после завершения лечения, это явление получило название постантибиотического эффекта. При однократном приеме 500 мг азитромицина концентрация препарата в миндалинах, легких, почках, простате, желудке была выше 2 мкг/мл, причем она сохранялась на этом уровне в течение более чем 8 дней [31]. В этих же исследованиях показано, что T_{1/2} азитромицина в простате составила 2,3 дня.

Исследования показали, что пероральное назначение азитромицина в дозе 500 мг в течение 3 дней по результатам сопоставимо с 10-дневным назначением амоксициллина-клавуланата в дозе 625 мг 3 раза в день при лечении респираторных заболеваний [32].

В исследованиях *in vitro* показано, что азитромицин накапливается в различных клетках – полиморфноядерных лейкоцитах, макрофагах и фибробластах, причем концентрация препарата в фагоцитирующих клетках превышает его концентрацию в интерстициальной жидкости более чем в 200 раз, а в фибробластах – в 4000 раз [33].

Благодаря двум атомам азота в составе, азитромицин является слабым основанием и поэтому имеет большое сходство к кислой внутриклеточной среде, особенно к лизосомам и фагосомам: 70% располагается в лизосомах, тогда как 30%

в остальной части клетки. Внутриклеточная активность азитромицина изучалась на модели «моноциты – *Legionella micdadei*». Моноциты, содержащие микроб, подвергались действию азитромицина в различных концентрациях – от 0 до 0,32 мкг/мл. При том, что МИК₉₀ азитромицина для легионеллы составляет 2 мкг/мл, внутриклеточная концентрация азитромицина 0,04 мкг/мл уже прекращала рост бактерий, а концентрация 0,16–0,32 мкг/мл уменьшала размножение микробов в 10–100 раз [25]. Эти исследования, с одной стороны, показывают высокую внутриклеточную активность азитромицина, а с другой – условность оценок величины МИК, по крайней мере, для внутриклеточных патогенов. Поступление азитромицина в макрофаги, моноциты, нейтрофилы происходит достаточно быстро, а высвобождение медленно, приблизительно в течение 24 ч. Это позволяет азитромицину сохраняться в нейтрофилах в процессе циркуляции. В конце концов, это приводит к тому, что антибиотик будет выделяться нейтрофилами в очагах воспаления, куда они мигрируют [24, 34].

Таким образом, азитромицин характеризуется высокой антимикробной (антихламидийной) активностью, способностью проникать и накапливаться внутри клеток, дополнительно доставляться в очаги воспаления внутри макрофагов и полиморфноядерных лейкоцитов и не вступать во взаимодействие с другими одновременно назначаемыми лекарственными препаратами. Следует отметить, что все указанные свойства установлены только для оригинального препарата, т.е. впервые синтезированного и прошедшего цикл всех экспериментальных и клинических исследований. Единственным оригинальным препаратом азитромицина, распространяемым в России и странах Восточной Европы, является Сумамед (PLIVA).

Оригинальный препарат всегда один, тогда как его воспроизведенных копий, т.н. генериков (дженериков), может быть множество. Многочисленные исследования показывают, что стандарты качества генериков часто не соответствуют показателям оригинального препарата, а качество различных генерических препаратов неодинаково [35]. Основным требованием, предъявляемым к генерикам, является необходимость его соответствия оригиналу по показателям биоэквивалентности. Это всегда необходимо учитывать при выборе лечебного протокола.

Азитромицин, как и некоторые другие антибиотики (аминогликозиды, фторхинолоны, азалиды и др.), относится к т.н. концентрация-зависимым препаратам [36]. Основными фармакокинетическими и фармакодинамическими параметрами, определяющими клиническую и микробиологическую эффективность этих препаратов, являются соотношение между площадью под фармакокинетической кривой и МПК – ПФК₂₄/МПК, а также соотношение между максимальной концентрацией и МПК – C_{max}/МПК. Другими словами, антимикробное действие этих антибиотиков в основном связано с величиной МПК, а не с фактором времени. Эффективность макролида против конкретного инфекционного агента будет максимальной в том случае, когда МПК антибиотика для данного возбудителя будет сохраняться в течение не менее 40–50% времени между интервалами дозирования. «Концентрация-зависимые» антибиотики характеризуются выраженным постантибиотическим эффектом, означающим продолжение лечебного эффекта препарата после прекращения его приема.

Лечение

Невозможность стандартизации условий культивирования хламидий создали определенные трудности для определения их чувствительности к антибиотикам. Кроме того, как и для других бактерий, полученные *in vitro* данные чувстви-

тельности хламидий к определенным антибиотикам не всегда соответствуют результатам их реального клинического применения. Поэтому использование в настоящее время различных антибиотиков и схем лечения УХ основано как на данных фармакокинетики и фармакодинамики, так и на результатах клинических наблюдений. В настоящее время имеется значительное число научных публикаций, посвященных лечению УХ. Препаратом сравнения для азитромицина почти всегда является доксициклин как наиболее изученный и близкий по результатам лечения к азитромицину.

В упомянутых руководствах по лечению ИППП рекомендуемая для лечения УХ доза азитромицина составляет 1 г внутрь однократно [1, 2]. В зарубежных источниках не делается различий между лечением неосложненных и осложненных форм УХ, тогда как в отечественных методических материалах для лечения последних предлагается назначение препарата по 1 г раз в неделю, на курс 3 г [3]. Представляется целесообразным привести данные, обобщающие результаты крупных рандомизированных исследований. Огромный фактический материал, единый протокол исследования и статистическая обработка полученных результатов значительно повышают достоверность представляемых данных.

Lau и Qureshi провели мета-анализ 12 рандомизированных контролируемых исследований по результатам применения азитромицина (1 г однократно) и доксициклина (100 мг дважды в день, 7 дней) у мужчин старше 15 лет и небеременных женщин, страдающих генитальной хламидийной инфекцией. Микробиологическое излечение оценивалось у 1543 пациентов, побочные эффекты – у 2171. Оказалось, что микробиологическое излечение для азитромицина составило 97%, для доксициклина – 98%, побочные эффекты наблюдались соответственно у 25% и 23% больных [37]. В другом сообщении были обобщены результаты 9 рандомизированных исследований – 1800 больных УХ мужчин и женщин. Клиническое излечение через 2 нед после окончания приема антибиотиков составило: у больных, получивших азитромицин, – 91,4%, доксициклин – 92,7%; микробиологическое излечение – 92,7% и 96% соответственно, причем статистически различия подтверждены не были. В этом же исследовании сообщается, что через 5 нед показатели микробиологического излечения у больных после азитромицина были выше, чем у больных, получавших доксициклин, в связи с большим количеством рецидивов в последнем случае [38]. Аналогичные результаты приведены в обзорах других авторов [39, 40]. Если раньше специалисты воздерживались от назначения азитромицина беременным, то в настоящее время эти ограничения сняты, т.к. отсутствие тератогенного действия у этого антибиотика считается доказанным [17]. Об эффективности и безопасности применения азитромицина при лечении хламидиоза у беременных сообщают и отечественные исследователи [41].

Новые возможности и перспективы

В настоящее время возможности применения азитромицина для лечения хламидийной инфекции значительно расширились в связи с использованием его лекарственной формы для внутривенного введения [42]. Внутривенное введение азитромицина применяется для лечения ВЗОМТ, а также внесено в российские и международные стандарты по лечению внебольничных пневмоний. Применение современной технологии «ступенчатой терапии» (последовательная смена режимов приема) позволяет минимизировать риск постинъекционных осложнений, повысить удобство лечения (особенно принимая во внимание однократный прием азитромицина в любой из форм), а также является фармакоэкономически выгодным (в том числе сокращая среднее время пребывания пациента на больничной койке). Азитромицин вводят

внутривенно в дозе 500 мг раз в сутки в течение 1–2 дней с последующим назначением препарата внутрь в дозе 250 мг в течение 7 дней. Стандартными эквивалентными режимами дозирования азитромицина являются как 3-дневный по 500 мг один раз в сутки, так и пятидневный (по 250 мг в сутки с удвоением дозы в первый день лечения). При назначении одно-азитромицина по схеме ступенчатой терапии ВЗОНТ выздоровление наблюдалось у 97,1% больных женщин. Если же к указанному лечению добавлялся метронидазол по 400 мг 3 раза в сутки в течение 12–14 дней, то показатель успешного лечения изменялся незначительно – 98,1% [43].

Международные руководства по терапии инфекций, передаваемых половым путем, при выборе препарата требуют наличия активности в отношении основных возможных возбудителей, например *C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae* и т.д. Следует отметить, что отрицательные результаты ПЦР на наличие *C. trachomatis* в соскобах из эндоцервикального канала не исключают возможного инфицирования верхних отделов репродуктивной системы [1, 2].

При выделении *Chlamydia spp.* рекомендовано назначение азитромицина или доксициклина [44]. С целью повышения эффективности профилактики ранних и отдаленных вторичных осложнений (простатит, орхит, проктит) и учитывая широкую распространенность в популяции внутриклеточных инфекций, возможную ассоциацию с другими специфическими возбудителями, рекомендуется внутривенная эмпирическая терапия этиотропными препаратами с высоким тканевым накоплением, например азитромицином, особенно при ургентной катетеризации и других манипуляциях у «неплановых» больных [45].

В 2001 г. появились сообщения о новой схеме назначения азитромицина для лечения осложненных форм УХ: препарат назначался внутрь по 1 г раз в неделю в течение 3 нед, всего на курс 3 г [46]. После приема азитромицина по данной схеме микробиологическое излечение у женщин составило 96,1%, у мужчин – 97,8%, а у больных в группе сравнения, получавших доксициклин, эти показатели были соответственно 85,5% и 87%. Нежелательные реакции при назначении азитромицина наблюдались реже, чем доксициклина (2 и 12% соответственно). Отдаленные результаты лечения УХ азитромицином по указанной схеме оказались следующими: в сроки до 2 лет рецидивы наблюдались у 1,2% мужчин и 2,5% женщин; в группе сравнения (доксициклин) рецидивы отмечались у 7,8 и 10,2% мужчин и женщин соответственно [47]. Об успешном применении данной схемы назначения азитромицина сообщают и другие авторы [48]. Микробиологическое излечение в этом исследовании отмечалось у 87,1% мужчин и 89,3% женщин с осложненными формами хламидийной урогенитальной инфекции, клинический эффект был несколько ниже: 80,6% и 85,7% соответственно. При лечении неосложненных форм показатели микробиологического излечения были выше – у мужчин 93,1 и 90,5% у женщин.

При анализе клинических работ обращает на себя внимание, что разброс результатов эффективности при лечении хламидийной инфекции азитромицином лежит в пределах 85–100%, причем сравнение результатов в пределах 90–100% статистически недостоверно. При анализе различий результатов клинических и микробиологических данных после проведенного лечения, как нам кажется, следует иметь в виду сведения, представленные в интересном обзоре Мортон и Кингхорна [5]:

- присутствие хламидий в урогенитальном тракте может абсолютно не сопровождаться какими-либо клиническими проявлениями, следовательно, можно говорить о существовании «носительства» хламидий; в этом случае эрадикация патогена при назначении соответствующих антибиотиков будет успешной (100%);

- считается доказанной возможность спонтанной элиминации хламидий из организма через какие-то сроки без проведения лечения;
- отрицательные результаты исследования на хламидии через месяц после окончания лечения не всегда означают их отсутствие в организме с возможностью последующего рецидива заболевания;

Представленные соображения интересны, хотя и не бесспорны. Но в практической медицине необходимо придерживаться определенных принципов, обеспечивающих рациональное поведение врача для достижения конечной цели – излечения больного. Таковыми, на наш взгляд, являются следующие:

- *C. trachomatis* являются абсолютным патогеном для человека, эрадикация которого является целью проводимой терапии;
- использование сертифицированных диагностических тест-систем позволит свести к минимуму ошибки в идентификации возбудителя;
- лечение урогенитального хламидиоза должно проводиться на основе единых стандартов, имеющих широкую доказательную базу.

Практически одинаковая клиническая и микробиологическая эффективность азитромицина и доксициклина считается доказанной. Дальнейшее сравнение этих препаратов показывает, что единственным преимуществом доксициклина является его низкая цена, тогда как недостатков значительно больше: длительные сроки лечения, осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта, токсико-аллергические реакции со стороны кожи, фотосенсибилизация к ультрафиолету, противопоказание для назначения беременным и детям.

Высокая клинико-микробиологическая эффективность, удобство применения, незначительное количество побочных эффектов, возможность применения для лечения беременных и детей, разнообразие лекарственных форм азитромицина делают его препаратом первого выбора при лечении урогенитального хламидиоза. В этой ситуации значение ценового фактора перестает быть решающим: после подробного информирования окончательный выбор препарата остается за больным.

ЛИТЕРАТУРА

1. Европейское руководство по ЗППП. *Int J STD/AIDS*. 2001; 12(Suppl 3).
2. Руководство по лечению ЗППП 2002. Центры по контролю и предупреждению заболеваний (СДС, Атланта, США). САНАМ. 2003. – С. 76.
3. Методические материалы по диагностике и лечению наиболее распространенных ИППП и заболеваний кожи. М. Геотар-Мед. 2003. – С. 447.
4. Ильин И.И. Негаококковые венерические уретриты у мужчин. *Медгиз*, 1962. – С. 216.
5. Harkness, Пит по: Мортон Р.С., Кингхорн Дж.Р. Урогенитальная хламидийная инфекция: переоценка данных и гипотезы // *ИППП*. – 2000; 2: 4–15.
6. Jones, Colliera. Smith. Цит по: Thelin I et al. Contact tracing in patients with genital chlamydial infection // *Brit J Vener Dis*. 1980; 56:259.
7. Schachter J et al. Are chlamydial infections the most prevalent venereal disease? // *JAMA*. 1975; 231: 1252.
8. Дмитриев Г.А. Лабораторная диагностика бактериальных урогенитальных инфекций. М.: Медицинская книга. 2003. – С. 330
9. Малова И.О. Современный взгляд на проблему урогенитального хламидиоза у девочек младшего возраста. 1-ый Сибирский конгресс акушеров-гинекологов и дерматовенерологов. Материалы конгресса. – Новосибирск. 2006. – С. 34–7.
10. Хрянин А.А., Решетников О.В., Лебедев С.В. и др. Распространенность хламидийной инфекции и особенности сексуального поведения студентов. Там же; с. 86.
11. Хрянин А.А., Лебедев С.В., Кривенчук Н.А., Алексенцев В.А. Частота выявления хламидийной и гонококковой инфекций и особенности полового поведения мужчин репродуктивного возраста. Там же; 86–7.
12. Savitcheva A, Smirnova T, Pavlova N et al. Diagnosis and treatment of genital *C.trachomatis* infection in S.Petersburgand Leningradskaya

- oblastj. In: Chlamydia trachomatis infection in Eastern Europe. M. Domeika and A. Hallen (eds). Kaunas (Lithuania), 2000. — С. 84–90.
13. Скидан Н.И. Хламидийная инфекция у мужчин с хроническими воспалительными процессами мочеполовой системы (клинико-лабораторное исследование): Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. — Екатеринбург, 2000. — С. 24.
14. Батыршина С.В. Урогенитальный хламидиоз и репродуктивное здоровье женщин. Лечение и реабилитация: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. — М., 2000; 37 с.
15. Paavonen J., Eggert-Kruse W. Chlamydia trachomatis: impact on human reproduction // Hum Reproduction Update. 1999; 5 (5): 433–47.
16. Кисина В.И., Новикова Е.Г., Михалко С.Ю. и др. Роль инфекционных агентов в патологии шейки матки // Российский онкологич. ж. — 2000; 2: 18–26.
17. Celum CL, Mrazek J et al. The practitioner's handbook for the management of STD's. Revised 3d ed. University of Washington. 2004. — P. 156.
18. Страчунский Л.С., Козлов С.Н. Макролиды в современной клинической практике. — Русич. Смоленск. 1998. — С. 303.
19. Haight TH, Finland M. Observations on mode of action of erythromycin // Proc Soc Exp Biol Med. 1952; 81: 188–93.
20. Ballou CH, Amsden GW. Azitromycin: the first azahde antibiotic // Ann Pharmacother. 1992; 26: 1253–61.
21. Peters DH, Friedel HA, McTavish D. Azitromycin: a review of its antimicrobial activity, pharmacokinetic properties and clinical efficacy Drugs. 1992; 44: 750–99.
22. Luke DR, Foulds G, Cohen SF, Levy B. Safety, toleration and pharmacokinetics of intravenous azitromycin. Antimicrob Agents Chemother. 1996; 40: 2577–81/
23. Olsen KM, San Pedro G, Gann LP et al. Intrapulmonary pharmacokinetics of azitromycin in healthy volunteers given five oral doses. Antimicrob Agents Chemother. 1996; 40: 2582–5.
24. Gladue RP, Bright GM, Isaacson RE, Newborg MF. In vitro and in vivo uptake of azitromycin (CP-62.993) by phagocytic cells: possible mechanism of delivery and release at sites of infection. Antimicrob Agents Chemother. 1989; 33: 277–82.
25. Donowitz GR. Tissue-directed antibiotics and intracellular parasites: complex interaction of phagocytes, pathogens and drugs. Chn Infect Dis. 1994; 19: 926–30.
26. Foulds G, Shepard RM, Johnson RB. The pharmacokinetics of azitromycin in human serum and tissues J Antimicrob Chemother 1990, 25(supplA) 73–82.
27. Hardy DJ, Hensley DM, Beyer JM et al. Comparative in vitro activities of new 14, 15-, and 16-membered macrolides Antimicrob Agents Chemother 1988, 32: 1710–9.
28. Package insert ZITROMAX (azitromycin capsules, azitromycin tablets, azitromycin for oral suspension and azitromycin for injection) New York Pfizer Laboratories 1997.
29. Rapp RP. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intravenous and oral azitromycin enhanced tissue activity and minimal drug interaction Ann Pharmacother 1998, 32: 785–93.
30. Proul H, McDonald PJ. Potentiation of antibacterial activity of azitromycin and other macrolides by normal human serum Antimicrob Agents Chemother 1992, 36: 10–6.
31. Idem Potentiation of azitromycin activity against E. coli by human serum filtrate Antimicrob Chemother 1992, 30: 497–507.
32. Gris P. Once-daily 3 day azitromycin versus a three times-daily 10-day course of co-amoxiclav in the treatment of adults with lower respiratory tract infections results of a randomized, double-blind comparative study J Antimicrob Chemother 1996, 37 (suppl C) 93–101.
33. Gladue RP, Snider ME. Intracellular accumulation of azitromycin by cultured human fibroblasts Antimicrob Agents Chemother 1990, 34: 1056–60.
34. Frank MO, Sullivan GW, Carper HT, Mandell GL. In vitro demonstration of transport and delivery of antibiotics by polymorphonuclear leukocytes Antimicrob Agents Chemother 1992, 36: 2584–8.
35. Митрохин В.Е. Оригинальные препараты и дженерики проблемы выбора 1-й Сибирский конгресс акушеров гинекологов и дерматовенерологов Акт вопр акушерства-гинекологии и дерматовенерологии Новосибирск 2006 с. 41–3.
36. Джекобс М. Новые подходы к оптимизации антимикробной терапии инфекций дыхательных путей с использованием фармакокинетических/фармакодинамических параметров Клинический журнал антимикробной химиотерапии 2004, 6 (1) 22–31.
37. Lau CY, Qureshi AK. Azitromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections a meta-analysis of randomized clinical trials Sex Trans Dis 2002, 29 (9) 497–502.
38. Chlamydial STD treatment Bandoher J 1966, 28 4–6 Medline http://www.jr2.ox.ac.uk/bandoher/band28/b28-4.html
39. Adimora AA. Treatment of uncomplicated C. trachomatis infections in adults Chn Infect Dis 2002, 35(Suppl2) S183–6
40. Сидоренко С.В. Антибактериальная терапия урогенитальной хламидийной инфекции Антибиот. Химиотер. 2001, 46 (2) 3–9.
41. Асцатурова О.Р., Никонов А.П. Вульвовагинальная и хламидийная инфекции при беременности Инф. антимикроб. терапия 1999, 1 (3) 72–6.
42. Garey KW, Amsden GW. Intravenous azitromycin Annals Pharmacother 1999, 33: 218–28.
43. Bevan CD, Ridgway GL, Rothermel CD. Efficacy and safety of azitromycin as monotherapy or combined with metronidazole compared with two standard multidrug regimens for the treatment of acute pelvic inflammatory disease J Int Med Res 2003, 31 (1) 45–54.
44. Johnson JR Stamm WE. Diagnosis and treatment of acute urinary tract infections J Infect Dis Clin North Am 1987, 1: 773.
45. Naber KG, Funfstuck R et al. Empfehlungen zur antimikrobiellen Therapie von Infektionen der Nieren und des Urogenitaltraktes bei Erwachsenen Chemother J 2000, 9: 193–9.
46. Чеботарев В.В., Левшин И.Б. Новые возможности лечения азитромицином (сумамедом) осложненных форм урогенитального хламидиоза // Клиническая фармакология и терапия. 2001, 10 (2) 2–4.
47. Чеботарев В.В., Чеботарева Н.В., Касымов Б.М., Гомберг М.А. Отдаленные результаты лечения больных осложненными формами урогенитального хламидиоза азитромицином по схеме 1-7-14 // ИППП. — 2003, 3: 34–6.
48. Кунгуров Н.В., Герасимова Н.М., Скидан Н.И. и др. Эффективность новой схемы применения сумамеда для лечения больных с урогенитальной хламидийной инфекцией // ИППП. — 2002, 1: 20–4.

Цитомегаловірусна інфекція у вагітних жінок з трубно-перитонеальною безплідністю в анамнезі

А.Є. Дубчак, О.В. Мілевський

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

Вивчено перебіг вагітності, стан цитокінового профілю, мікробіоценоз статевих шляхів у вагітних з безплідністю запального генезу в анамнезі на фоні цитомегаловірусної інфекції. Виявлено, що у вагітних, що отримували етіотропну протизапальну терапію в якості прегравідарної підготовки, до складу якої входив противірусний препарат Валавір®, ускладнення вагітності зустрічались у 30% обстежених, тоді як у жінок, які не отримували лікування – у 100% обстежених.

Ключові слова: вагітність, цитомегаловірус, цитокіни, безплідність, Валавір®.

Рішення Європейського регіонального бюро ВООЗ про включення цитомегаловірусної інфекції (ЦМВ-інфекції) в групу захворювань наглядно демонструє важливу роль її в розвитку серйозних захворювань людини [1].

ЦМВ-інфекція відноситься до перинатальних інфекцій, тобто інфекцій, які передаються від матері до дитини в період внутрішньоутробного розвитку, під час або безпосередньо після пологів [2, 3]. Цитомегаловірус (ЦМВ) – збудник однієї із найбільш поширених у світі вірусних інфекцій, яка зазвичай протікає безсимптомно [4]. Клінічна маніфестація захворювання з можливим розвитком тяжких форм відбувається дуже рідко і тільки у пацієнтів з імунodefіцитними станами синдрому набутого імунodefіциту (СНІД), цитостатична, імносупресивна терапія і т.д.) або фізіологічного характеру, що характерно, наприклад, для новонароджених [2, 4]. Якраз ця обставина дуже важлива в проблемі ЦМВ-інфекції під час вагітності.

Частіше (в 30–40% випадків) внутрішньоутробне інфікування плода відбувається при первинній ЦМВ-інфекції у вагітних [4], однак ЦМВ на відміну від більшості інших вірусів може передаватись від матері до плода і за рецидивуючої інфекції (реактивації або реінфекції), хоча це відбувається значно рідше – 1–2% [4]. Показано, що у жінок, інфікованих ЦМВ, в 2 рази вище частота акушерської патології, причому, несприятливі наслідки для плода спостерігаються як при первинній, так і при латентно-хронічній ЦМВ-інфекції [1].

ЦМВ-інфекція передається плоду трансплацентарно, при первинному інфікуванні плацентарної тканини з наступним проникненням вірусу в амніотичні клітини [4]. В подальшому плід ковтає інфіковані навколоплодові води. Передача ЦМВ плоду можлива з однаковою частотою в будь-якому триместрі вагітності. Можливо, ЦМВ-інфекція може супроводжуватись мимовільними викиднями або антенатальною загибеллю плода, але переконливих доказів цього в даний час немає [4]. У більшості (90–95%) новонароджених внутрішньоутробна ЦМВ-інфекція перебігає безсимптомно, діти розвиваються абсолютнo нормально, однак у 5–10% із них в подальшому можливі ті або інші неврологічні розлади (нейросенсорна глухота, церебральний параліч, епілепсія, затримка психомоторного розвитку, хоріоретиніт) [4].

Результат інфекційного процесу визначається взаємодією мікроорганізмів з макроорганізмом в першу чергу через імунну відповідь, метою якої є нейтралізація, руйнування та елімінація антигену [5].

Останнім часом намітилась чітка тенденція до зростання частоти хронічних урогенітальних інфекцій за рахунок рецидивуючої форми захворювання. Однією із ключових ланок патогенезу хронічних урогенітальних інфекцій є вторинні імунodefіцитні стани. Зниження резистентності організму в зв'язку зі змінами в імунній системі сприяє розвитку в'ялого перебігу запальних та дистрофічних процесів репродуктивного тракту [5]. Персистуючі (не первинні) інфекції призводять до порушення неспецифічної резистентності організму, формуванню аутоімунного компонента запального процесу, який в умовах гестаційного імунітету призводить до персистенції аутоантитіл, розвитку порушень гемостатичного гомеостазу, плацентарної дисфункції, внутрішньоутробної інфекції [6].

Механізми імунного захисту, які розпізнають та знищують генетично чужорідні агенти, можна розділити на дві групи: природна резистентність (вроджений імунітет) та адаптивний (набутий, специфічний) імунітет. До природної резистентності відносять макрофагальний бар'єр, запальну лейкоцитарну реакцію, природно цитотоксичну активність та систему інтерферонів.

При персистенції мікроорганізмів в організмі матері відбувається залучення у вогнище хронічного запалення мононуклеарних фагоцитів, природних кілерів, Т-хелперів, які синтезують різні цитокіни. Подібний стан ендометрія перешкоджає формуванню локальної імносупресії в період преімплантаційний, необхідний для формування захисного бар'єра і запобіганню відторгнення наполовину чужорідного плода [7].

Система цитокінів при всьому різноманітті є єдиною цілісною мережею, порушення в якій можуть вести до зриву саморегуляції зміни спрямованості імунологічної відповіді, що набуває особливу значущість на ранніх етапах розвитку ембріона [8].

Цитокіни, являючись медіаторами міжклітинної взаємодії, відіграють центральну роль в регуляції запальної відповіді, зокрема в розвитку хронічних запальних реакцій [9].

Крім того, синтез прозапальних цитокінів може індукуватись під дією інфекційних агентів. Прозапальні цитокіни є індукторами та ефекторами запальної відповіді. Іноді вони можуть попадати в кровотік, ініціювати активацію судинного ендотелію і індукувати запуск системної запальної реакції [8]. Активовані ендотеліоцити самі стають продуцентами прозапальних цитокінів (IL-6, IL-8) [10], що посилює запальну реакцію і призводить до порушення судинної проникності і розвитку гемодинамічних розладів [10].

Мета дослідження: вивчення перебігу вагітності у жінок з безплідністю запального генезу в анамнезі на фоні ЦМВ-інфекції залежно від проведення прегравідарної підготовки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 40 вагітних з безплідністю запального генезу в анамнезі на фоні ЦМВ-інфекції, із них 20 пацієнок (І група) до вагітності пройшли прегравідарну підготовку, 20

Ускладнення вагітності у жінок з ТПБ в анамнезі залежно від прегравідарної підготовки, абс.ч.(%)

Ускладнення вагітності	Група обстежених		p
	I, n=20	II, n=20	
Загроза переривання вагітності	6 (30,0)	20 (100,0)	<0,05
Ранній гестоз	1 (5,0)	5 (25,0)	<0,05
Хронічний ДВЗ-синдром	2 (10,0)	7 (35,0)	<0,05
Антифосфоліпідний синдром	-	2 (10,0)	<0,05
Анемія вагітних	2 (10,0)	12 (60,0)	<0,05
Плацентарна дисфункція	-	13 (65,0)	<0,05

Примітка: p – достовірність різниці між показниками I та II груп.

Патологія хоріона у вагітних з ТПБ в анамнезі залежно від прегравідарної підготовки, абс. число (%)

Патологія хоріона	Група обстежених		p
	I, n=20	II, n=20	
Часткове відшарування хоріона	1 (5,0)	9 (45,0)	<0,05
Гіпоплазія хоріона	-	6 (30,0)	<0,001
Хоріоніт	1 (5,0)	11 (55,0)	<0,001

Примітка: p – достовірність різниці між показниками I та II груп.

вагітних (II група) до вагітності не лікувались, у зв'язку з чим у них до вагітності виявлялись збудники інфекцій, що передаються статевим шляхом. Контрольну, III групу склали 20 вагітних з фізіологічним перебігом вагітності, що не мали безплідності в анамнезі та екстрагенітальних захворювань. Всі пацієнтки I групи до вагітності отримували етіопатогенетичне лікування з врахуванням збудників, обов'язковим компонентом якого був протівірусний препарат Валавір®, який призначався після прийому антибіотиків.

Валавір® – протівірусний засіб для системного застосування, призначали по 500 мг 2 рази на добу впродовж 5 діб. Валавір® – селективний інгібітор вірусної ДНК-полімерази, який в організмі людини перетворюється в ацикловір та валін. Блокує розмноження та реплікацію вірусів через вплив на синтез вірусної ДНК. Ефективний відносно вірусів Herpes simplex I та II типів, Varicella zoster, Епштейна-Барр, цитомегаловіруса, вірусу герпесу людини VI типу.

Стійкість до препарату зустрічається дуже рідко, і головним чином у пацієнтів з імунodefіцитом (при інфікуванні ВІЛ, у хворих які отримують хіміотерапію у зв'язку із злоякісними новоутвореннями, після трансплантації кісткового мозку). Швидко всмоктується із травного тракту після приймання всередину. Біодоступність – 54%, не залежить від приймання їжі. Максимальна концентрація валацикловіру в плазмі крові спостерігається в середньому через 30–60 хв після прийому, з білками плазми зв'язується 15% препарату. Половина отриманої дози виводиться з організму через 2,5–3,3 год у вигляді метаболітів з сечею та фекаліями.

Комплекс обстеження включає наступні методи: бактеріологічні та бактеріоскопічні, ПЛР, ІФА, імунологічні (вивчення в сироватці крові цитокинового профілю – TNF α , IFN γ , IL-4, IL-6, IL-8 – методом імуноферментного аналізу наборами фірми «Протеїновий контур» (Санкт-Петербург).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У 5 (25%) вагітних I групи в ході повторного обстеження на ППСШ, вивчення мікробіоценозу піхви в I триместрі вагітності було виявлено підвищення титрів специфічних

АТ IgG і IgM ЦМВ, та у 14 (70%) вагітних – II групи. У 7 (35%) пацієнок I групи виявлені асоціації мікроорганізмів ППСШ та у 19 (95%) жінок II групи.

Перебіг вагітності у жінок з ТПБ, які отримували лікування до настання вагітності (табл. 1) ускладнився загрозою переривання вагітності у 30% та у 100% жінок, які не отримували протизапальної терапії або отримували її не в повній мірі (p<0,05). Хронічний ДВЗ-синдром спостерігався майже втричі частіше у жінок, які не отримували прегравідарну підготовку належною мірою, ранній токсикоз – в 5,3 разів, анемія вагітних – майже в 5 разів (p<0,05).

Хоріоніт виявлено майже у всіх жінок, які не мали належної прегравідарної підготовки (табл. 2), часткове відшарування хоріона виявлялось майже в 11 разів частіше ніж у обстежених основної групи, які лікувались з приводу ЗЗВСО, гіпоплазія хоріона – в 21 раз.

Аналіз спектра виділення збудників інфекційних захворювань у обстежених вагітних залежно від проведеного лікування запальних захворювань внутрішніх статевих органів до настання вагітності свідчить про те, що ЦМВ виявлявся у 6 (30%) обстежених I групи та у 20 (100%) – II групи, причому в асоціаціях із збудниками інших ППСШ.

Серед бактеріальних факторів у жінок II групи в основному виявлялись уреоплазми у 11 (55,0%) (для порівняння у I групі – у 1 (5,0%) жінки), хламідії, мікоплазми – майже в 2 рази частіше, ніж в I групі (p<0,05). Гриби роду *Candida* виявлялись в 65% обстежених II групи.

Серед факультативно-анаеробних бактерій у обстежених II групи частіше висівалися *E.Coli* (60%), *Streptococcus faecalis* (50%), *Enterobacter aeroginoza* (45%), *Streptococcus viridans* (15%), тоді як у I групі в основному виявлялись *Staphylococcus epidermidis* (25%), *E.Coli* (20%), *Staphylococcus saprophytis* (15%), *Enterobacter aeroginoza* (5%). У жінок II групи мікробні чинники виявлялись переважно із середнім та високим ступенем мікробного обмінення.

Аналіз цитокинового профілю свідчить, що у 7 (32,2%) пацієнок з ТПБ в анамнезі, які отримували комплексну протизапальну терапію до настання вагітності, протягом даної вагітності не було виявлено порушень з боку імунної си-

Показники цитокинів в першому триместрі у вагітних залежно від лікування до вагітності

Цитокини, пкг/мл	Основна група, n=40		Контрольна група, n=20	p
	I група, n=20	II група, n=20		
IFN γ	28,4 \pm 4,6	67,91 \pm 6,1	16,1 \pm 4,5	P1-3 >0,05; P2-3 <0,05;
TNF α	47,54 \pm 11,4	93,51 \pm 17,3	12,92 \pm 7,8	P1-3 <0,05; P2-3 <0,05;
IL-4	24,8 \pm 7,3	38,64 \pm 9,6	18,6 \pm 4,7	P1-3 <0,05; P2-3 <0,05;
IL-6	102,7 \pm 8,4	133,8 \pm 10,2	60,6 \pm 8,4	P1-3 >0,05; P2-3 <0,05;
IL-8	44,54 \pm 6,3	74,3 \pm 6,4	32,38 \pm 6,4	P1-3 >0,05; P2-3 <0,05;
Th1/Th2 (TNF α /IL-4)	1,9	2,4	1,1	

стеми та загострення генітальної інфекції, а в посівах із піхви та цервікального каналу патологічної флори не виявлено. При дослідженні показників цитокинів у жінок з патологічним перебігом вагітності було виявлено, що розвиток гестаційних ускладнень у ранні терміни супроводжувався підвищенням продукції рівня прозапальних цитокинів (IL-6, IL-8).

Середні показники IL-4 у жінок, які не отримували лікування до вагітності, перевищували показники контрольної групи майже у 2 рази (табл. 3), у вагітних I групи – майже не змінювались (p>0,05).

У I триместрі у вагітних II групи при загостренні ІПСШ або за наявності патологічної вагінальної мікрофлори відмічалось підвищення рівня IL-8 в 2-3 рази, при загрозі викидня – на 50%.

Проведені дослідження встановили, що в I триместрі вагітності у жінок без прегравідарної підготовки на фоні підвищення півня АТ до збудників ІПСШ рівень TNF α був значно вищим контрольної групи, у обстежених I групи був підвищеним майже в 4 рази (p<0,05).

Виявлено збільшення цитокинів IL-6 в крові жінок II групи майже в 2 рази (p<0,05). Особливо значні зміни виявлені у обстежених з активацією запального процесу внутрішніх статевих органів на фоні ЦМВІ [11].

Середні значення IL-4 і співвідношення Th₁/Th₂ також виявились вище контрольних показників, але меншою мірою. Найвища перевага прозапальних цитокинів в крові, і, відповідно Th₁, відмічалась у жінок з активацією хронічного запального процесу під час вагітності, які не отримували лікування до вагітності. Підвищення співвідношення Th₁/Th₂ в крові можна розцінити як прояв системного імунологічного порушення на фоні ЦМВ-інфекції.

Проведені дослідження свідчать, що в усіх вагітних з ТПБ в анамнезі на фоні ЦМВ-інфекції, що не проходили прегравідарної підготовки, яка включала етіопатогенетичне протизапальне лікування з включенням препарату Валавір® відзначалась загроза переривання вагітності, у 55% – хронічний ДВЗ-синдром, анемія вагітних – у 60% обстежених, у 70% – загострення запального процесу геніталій.

Ускладнення перебігу вагітності підтверджується значними змінами цитокинового профілю у вагітних жінок, які не отримували лікування до вагітності. Виявлено значне зростання TNF α , що активує проліферацію фібробластів, сприяючи фібриноутворенню, а також підвищує адгезивну здатність лімфоцитів, створюючи підстави для поширення інфекції, інволютивно-дістрофічних змін плаценти та порушення процесів гестації [11].

Таким чином, необхідно проводити виявлення пацієнток групи ризику з розвитку ЦМВ-інфекції (хронічні запальні процеси геніталій, органів дихання, наявність в анамнезі мертвороджень, викиднів, СЗРП, багатоводдя, дистрес плода).

ВИСНОВКИ

1. Перебіг вагітності у жінок з ТПБ, які не отримували протизапальної терапії відповідно до збудників інфекції внутрішніх статевих органів ускладнився загрозою переривання вагітності, раннім гестозом, плацентарною дисфункцією.

2. Ускладнення перебігу вагітності у жінок, які не отримували відповідної прегравідарної підготовки, узгоджуються із змінами цитокинового профілю, що створює умови для поширення інфекції.

3. Необхідно проводити протизапальну терапію з включенням препарату Валавір® пацієнткам з ЦМВ, які планують вагітність.

ЛІТЕРАТУРА

- Алексеева М.Л., Екимов А.Н., Екімова Е.В. Подходы к диагностике цитомегаловирусной инфекции в акушерстве и неонатологии // Проблемы репродукции. – 2010, № 5. – С. 52–56.
- Инфекции в акушерстве и гинекологии // Под ред. О.В. Макарова, В.А. Алешкина, Т.Н. Савченко. – М.: МЕДпресс-информ, 2007. – 464 с.
- Савичева А.М., Шилицына Е.В. Перинатальные инфекции: проблемы и пути решения // Акушерство и гинекология. – 2009. – № 3. – С. 33–37.
- Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Цитомегаловирусная инфекция и беременность // Гинекология. – 2008. – Т. 9, № 1. – С. 46–49.
- Сухих Г.Т. Иммуитет и генитальный герпес / [Сухих Г.Т., Ванько Л.В., Кулаков В.И.]. – Нижний Новгород, НГМА, 1997. – 224 с.
- Невынашивание беременности: этиопатогенез, диагностика и лечение / Под ред. Э.К. Айламазяна. – СПб., 2002. – 47 с.
- Тетруашвили Н.К. Диагностическая и прогностическая – значимость определения цитокинов у больных с привычным невынашиванием беременности: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2000.
- Roubey S.A. From antyphospholipid syndrome to antibody mediated thrombosis / Koubey S.A., Hoffman M. // Lancet. – 1997. – Vol. 350. – P. 1491–1493.
- Network of cytokines, integrins and hormones in human trophoblast cells / [Das C., Kumar V.S., Gupta S et al.] // Am.J.Reprod. Immunol. – 2002. – Vol. 53, № 1–2. – P. 257–268.
- Хонина Н.А. Особенности продукции цитокинов при физиологической и осложненной беременности / Хонина Н.А., Пасман Н.М., Останин А.А., Черных Е.Р. // Акушерство и гинекология. – 2006. – № 2. – С. 11–14.
- Доброхотова Ю.Г. Неразвивающаяся беременность: аспекты этиологии. Возможности цитокинотерапии в программе реабилитации в раннем послеродовом периоде / Доброхотова Ю.Г., Сухих Г.Т., Озерова Р.И. // Российский вестник акушеров-гинекологов. – 2006. – № 2. – С. 13–18.



Насолоджуйся життям
без вірусів!

Реєстраційний номер UA/5386/01/01

Валавір® – противірусний препарат

Valaciclovir

- Діє на усі види герпесу
- Курс лікування:
 - короткий (3-5 днів)
 - зручний (1-2 рази на добу)
- Ефективний для профілактики передачі ВПГ статевим шляхом



Зв'язок між образом «Я» та рівнем відчуття сенсу життя в жінок з надмірною масою тіла й ожирінням

О.М. Марциняк-Дорош

Доцент кафедри психології МАУП

У статті розглядається проблематика зв'язку між образом «Я» та рівнем відчуття сенсу життя в жінок з надмірною масою тіла й ожирінням та хворих на цукровий діабет з надмірною масою тіла та ожирінням. На підставі досліджень встановлено, що дані жінки виявляють негативний образ самих себе, що впливає на зниження рівня відчуття сенсу життя.

Ключові слова: образ Я, відчуття сенсу життя, ожиріння, цукровий діабет, Я Реальне, Я Ідеальне.

У роботі проведено психологічний аналіз впливу почуття сенсу життя на формування образу Я в жінок з ожирінням та хворих на цукровий діабет і з ожирінням. Як відомо, труднощі з утриманням маси тіла, оптимальної для прокреаційного здоров'я жінки, на сьогоднішній день, є серйозною проблемою в разі спроби завагітніти та виносити здорову дитину. На 2010 р. в Україні від ожиріння страждало 14,6% населення, тобто кожний сьомий [4]. Як зазначає Роджерс, свій образ Я має вплив на формування особистості людини [13]. Жінки з надмірною масою тіла мають негативний образ Я, а отже, неправильно оцінюють себе та своє тіло [6, 7, 10, 15, 16]. Причиною є неправильне розв'язання емоційних проблем, а саме «заїдання» їх їжею, багатою на вуглеводи, що дає короткотривалий ефект заспокоєння, але призводить до ожиріння та не розв'язує ситуацію. Також жінки з надмірною масою тіла мають проблеми з реалізацією вищих цінностей, бо концентруються в основному на своєму тілі та негативній самооцінці [5, 9, 14, 17].

Поняття «сенса життя» виражає відчуття, яке іноді є не до кінця усвідомленим, але означає пошук, прагнення «до чогось чи чогось» [17]. Психологія як наука не займається самим сенсом життя, але може дослідити індивідуальне відчуття сенсу життя кожної людини. У цьому значенні сенс життя завжди зводиться до розуміння життєвих цінностей, що дає можливість операціоналізувати та інтерпретувати це поняття. Відчуття сенсу життя – це сила, яка скеровує людину до життя, активізує особистий розвиток, наміри, мету, прагнення. Суть людського існування можна описати через якісний та емпіричний опис ноетичного виміру особистості, який відповідає за екзистенцію та реалізацію людини.

Криза екзистенції проявляється у зниженні відчуття сенсу життя у психологічному сенсі та вегетативними розладами – у фізіологічному сенсі. Фрустрація екзистенції – це внутрішня пригніченість, яка породжує відчуття тривоги та неспокою. Через ці відчуття людина буде занедбувати такі цінності, як свобода, гідність, відповідальність, духовні цінності, з'являться відчуття самотності та непотрібності, навіть в оточенні близьких людей. Частим прикладом такого стану індивідуальності є ожиріння, яке призводить до низької самореалізації, породжує відчуття жалю та смутку, усамітнення, а як наслідок може призвести навіть до депресії та самогубства.

Метою дослідження було виявлення зв'язку між образом Я та рівнем відчуття сенсу життя в жінок з надмірною масою тіла та ожирінням і в жінок з надмірною масою тіла та ожирінням, хворих на цукровий діабет.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні взяли участь 238 жінок: 121 жінка з ожирінням та 117 жінок з нормальною масою тіла. Дослідження проводили в Київському інституті ендокринології. Жінки з ожирінням були розподілені на 2 групи: 85 – з етіологією психогенною («заїдають» прикрі емоції калорійною їжею) та 36 – із фізіологічною (хворі на цукровий діабет). Індекс маси тіла (ІМТ) здорових жінок становив від 19 до 25, ІМТ жінок з експериментальних груп становив понад 25 [1–3].

Для дослідження використовували такі методики: прикметниковий тест ACL (H.G. Gougha, A.B. Neilbruna) та тест ноо-динаміки (Т.Н-Д) К. Popielskiego. Прикметниковий тест ACL має 300 прикметників, які описують бачення (образ) себе «Я в реальному» та «Я в ідеальному» світлі. Ці прикметники складаються з 37 шкал. В інструкції зазначено: Я реальне – «Прошу описати, якою ви є» та Я Ідеальне – «Прошу описати, якою хотіли б бути» [10, 12].

Тест ноо-динаміки створений для дослідження рівня почуття сенсу життя. Тест має 100 тверджень, які оцінюються за 5-бальною шкалою (1 – ніколи, 2 – рідко, 3 – часом, 4 – часто, 5 – дуже часто). Твердження поділяються на 4 категорії: ноетичні якості (досвід, потреби, які допомагають людині оптимально реалізуватись та розвиватись), ноетична темпоральність (реалізація людини в часі: минулому, теперішньому та майбутньому), ноетична активність (дії, які людина реалізує в процесі свого життя, які призводять до формування себе такими, як ми є) та ноетична позиція (усвідомлене «прагнення до...», а також суб'єктивне ставлення до реальності). До представлених категорій входять 36 шкал [17].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Співвідношення Реального образу Я з почуттям сенсу життя

1. Здорові жінки з конвенційним сприйняттям життя та одностороннім зацікавленням оточуючим світом є більш замкнутими в собі та виявляють нижчий рівень особистого розвитку, менше задумуються над наслідками своєї поведінки, що, у свою чергу, призводить до невміння стримувати свого емоційного запалу. Сприйняття майбутнього негативне, а перспектива розвитку екзистенційних цінностей невисока.

Жінки, які піклуються іншими і вміють співчувати та довіряти, більш позитивно приймають майбутнє, неохайні керуватися стереотипом та настроєні на відкриття нових життєвих здобутків і екзистенційних цінностей. Жінки, що нездатні робити висновки з минулого, мають часті конфлікти в міжособистісних відношеннях, така жінка некритична та незріла в оцінці власної поведінки.

2. Жінки з надмірною масою тіла та ожирінням менш схильні вчитися з помилок минулого, схильні керуватися стереотипами, виявляють одностороннє зацікавлення, а також емоційно загальмовані. Виявляють конвенційний підхід до життя, знижений рівень відчуття сенсу життя, а також низьку внутрішню дисципліну, а це знижує розвиток вищих цінностей. Дані жінки скептично ставляться до реальності та власної

самооцінки, що відбивається в негативній самооцінці, тому виклики щоденного життя легко їх придавлюють, а страх перед майбутнім посилюється. Це все складається в негативний образ Я і знижує мотивацію до роботи над собою.

Оглядні жінки виявляють негативне ставлення до минулого, бо настроєні на швидкий результат, вони також не здатні до самопожертв, не замислюються над сенсом свого існування. При цьому вони дуже хочуть змінити своє життя, що робить їх більш довірливими до оточення, а також більш спонтанними. Є, однак, і інші їх сфери, над якими можна працювати в розвитку внутрішньої мотивації та роботи над собою, а точніше, є їх естетична вразливість, яка відносно швидко може їм повернути віру в себе і своє майбутнє. Це позитивний бік їх розвитку індивідуальності, що може підсилити рівень мотивації в особистому розвитку, а також підвищувати рівень відчуття сенсу життя. Потребу зміни можна інтерпретувати як сильну сторону із сфери психотерапії розладів харчування [7].

Незадовільний рівень спрямованості на мету призводить до низького морального рівня, а також негативної настроєності на майбутнє. Слабкість у подоланні власних труднощів щоденного життя виявляє причину численних невдач у застосуванні дієт та занять аеробікою для схуднення. Також це може проявлятися у компенсаторній життєвій позиції – відкладання всього на наступний день або на пізніше, а це важливий чинник у сфері розвитку внутрішньої дисципліни.

3. Жінки з ожирінням, хворі на цукровий діабет, проявляють низький рівень емоційного інтелекту, що проявляється у нерозумінні наслідків своєї поведінки та реалістичної оцінки дійсності.

Невміння сприймати життєвий досвід у теперішньому часі призводить до перевищених вимог до себе, а отже – до зниження внутрішньої самодисципліни. Ці жінки творчі та інтелегентні, але виявляють високий рівень внутрішньої тривоги, відчуття самотності, схильні до надмірного переживання, утримування інших на дистанції, недовірливі щодо намірів оточення.

Співвідношення Ідеального образу Я з почуттям сенсу життя

4. Контрольна група в ідеальному образі прагне бути більш рішучими та наполегливими, незалежними від думки оточення. Здорові жінки хотіли б менше перейматися актуальними проблемами. В ідеалі бачать себе як ризиковані жінки, в атмосфері суперництва, більш завзяті та асертивні у сфері міжособистісної комунікації, проте ці ознаки значно знижують рівень рефлексії над собою та оточуючим світом.

Водночас здорові жінки хочуть справляти враження делікатних і ввічливих до інших, жалітися над собою у своїх фантазіях, нести менше відповідальності в щоденному житті. Цінують внутрішню красу, керуються інтуїцією, проте ті ознаки не приводитимуть до розвитку рефлексії над своїм існуванням.

Здорові жінки також мріють про певний рівень залежності в стресових ситуаціях, тому що відповідальність за свої вчинки могли б перекласти на чужих, однак така позиція не призводить до розвитку екзистенційно важливих цінностей. Таке ставлення знижує рівень рефлексії над наслідками поведінки, а також над якістю власного існування.

Спрямованість на розвиток власних талантів, самоакцептація, прагнення комфорту, рефлексія над власною поведінкою та оточуючою дійсністю також виступає в цій групі жінок, що позитивно проявляється у формуванні екзистенційних цінностей та ігноруванні соціальних стереотипів. Однак концентрація на минулому може призвести до ірраціонального сприйняття життєвих ситуацій, що спричиняє емоційну та поведінкову нестабільність, а це не дозволяє добре розуміти логічність правил між оточуючим світом і власним розвитком, тому не надбудуватимуться наступні рівні емоційного та інтелектуального процесу в напрямку екзистенційного дозрівання. Особи з таким ставленням до життя не будуть розвивати міжособистісні

відносини надії і довіри. Страждання мають облагороджувати людину, натомість ірраціональний підхід до труднощів життя призводить до співчуття над собою та спричиняє зниження рівня життєвої динаміки [17].

5. Жінки з надмірною масою тіла та ожирінням в ідеалі прагнуть менше перейматися пересудами оточення, бо через ці стереотипи жінки менше довіряють собі, більш песимістично дивляться на своє майбутнє та менше надіються на те, що подолають вимоги щоденного життя. Керування стереотипами призводить теж до несміливості, а саме – до зниження ділової схильності до своїх досягнень, пасивності.

Такі риси, як сварливість, імпульсивність, дефіцит похвали, протистояння авторитетам і ламання засад, спричиняє негативне ставлення до майбутнього та загальне зниження рівня відчуття сенсу життя. Натомість, у разі ознак високої активності та цілеспрямованості, а також самоакцептації та творчості в розв'язанні вимог щоденного життя розвивають позитивне ставлення до життя, а також розвивають прагнення «до...». Як наслідок, це призводить до хорошої адаптації до умов життя, а також розвитку ноетичного, духовного виміру індивідуальності у сфері екзистенційного дозрівання.

6. Група огрядних жінок, хворих на цукровий діабет, в ідеальному образі себе прагнуть більше надіятися на себе та бути більш делікатними до інших, а це дає можливість розвитку більш глибоких та теплих міжособистісних відносин, а також формує позитивне ставлення до власної долі в майбутньому. Мінливість, неуважність, внутрішнє загальмування, а також брак віри в себе спричиняють невміння вчитися з помилок минулого та концентруватися на вимогах теперішнього часу.

Проявляється потреба змін, бо спричиняє бажання бути більш спонтанною та мати високі естетичні почуття. Рациональне мислення може добре навчити робити висновки з досвіду минулого, а це, у свою чергу, розвиває здібність швидко орієнтуватися у розвитку різних подій.

Жінки, хворі на цукровий діабет, зазначили в ідеальному образі, що прагнуть бачити себе більш емоційними, діловими, тому як наслідок не здатні відкладати задоволення. Ці жінки також магитимуть труднощі у сфері планування майбутнього, а також ведення здорового способу життя, який вимагає самодисципліни. Тому більш наставлені на події з минулого, в яких багато позитивних переживань. Мають теж проблеми з цілеспрямованістю, а також недооцінюють свої досягнення в минулому, мало оригінальні, але інтелегентні, виявляють ірраціональний підхід до реальності, а також лабільність у поведінці та настрої.

ВИСНОВКИ

Образ Я дійсно впливає на розвиток і динаміку відчуття сенсу життя. Результати статистично вірогідні і вказують на акцептацію себе, а також персональний розвиток в контрольній групі та знижений рівень відчуття сенсу життя, а також негативний образ себе в експериментальних групах.

Отже, як представлено вище, у здорових жінок з ІМТ у межах норми можемо прослідкувати раціональний та творчий підхід до життя, прагнення до роботи над власним розвитком, хоча в ідеальному образі вони бачать себе більш залежними чи емоційними, що може бути пов'язане із соціальними стереотипами жіночності.

Жінки з експериментальної групи з ІМТ понад 25 сприймали їжу як можливість розслабитися та зменшити емоційний наплив почуттів. Тому дана група жінок в основному керувалася стереотипами та чутками, а менше власним розумом. Це, у свою чергу, призвело до надмірної маси тіла та невміння будувати незалежні відносини, що побудовані на довірі та надії, про які вони мріють в ідеальному образі [7].

Група огрядних жінок, хворих на цукровий діабет, проявляють низький рівень емоційного інтелекту, що проявляється

у нерозумінні емоційного фону життєвих ситуацій. Окрім того, дана група жінок виявляє надмірні переживання майбутніми подіями, вони також схильні ставити собі надто високі вимоги, нереальні для виконання. Усе це призводить до зниження самодисципліни, внутрішньої тривоги, відчуття самотності та нерозуміння з боку оточення, а отже, і тримання на дистанції та недовіри до намірів інших людей. Тому в ідеальному образі Я вони прагнуть мати більш довірливі та тепліші відносини з людьми, більше прагнуть надіятись на власні сили, розвивати естетичний смак та надіятись на добре майбутнє.

Отже, як помітно з представлених результатів дослідження, для розвитку особистості, впевненості в собі, довіри оточенню та майбутньому потрібно розвивати ноетичні якості, а саме: прагнення до вищих цінностей. Це також дасть можливість розбудувати внутрішній світ цінностей та бути відкритим на все нове, а отже, дивитись на труднощі щоденного життя з перспективи. Тоді у скрутні моменти свого життя людина не зневіриться у своїх силах, не «заїдатиме» солодощами свій жаль над собою, а прийме виклик життя та боротиметься за віру у свої цінності та своє здоров'я і щастя. Жінка з високими духовними цінностями зможе потурбуватись як і про своє здоров'я, так і про здоров'я своєї дитини, а саме – виховати сильне та свідоме покоління.

Связь между образом «Я» и уровнем ощущения смысла жизни у женщин с избыточной массой тела и ожирением

О.М. Марциняк-Дорош

В статье рассматривается проблематика связи между образом «Я» и уровнем ощущения смысла жизни у женщин с избыточной массой тела и ожирением и больных сахарным диабетом с избыточной массой тела и ожирением. На основании исследования установлено, что у данных женщин негативный образ самих себя, что влияет на снижение уровня ощущения смысла жизни.

Ключевые слова: образ себя, ощущение смысла жизни, ожирение, сахарный диабет, Я Реальное, Я Идеальное.

Connection between appearance itself and by the level of sense of life

Martsynyak-Dorosh Oksana

This article examines connection between self perception and the level of feeling of sense of life in overweight and obese women and in patients suffering from saccharine diabetes. This research shows that

these women have a negative perception of self which, in turn, influences negatively their level of feeling of sense of life. The research results may prove useful in developing a plan for overweight and obesity treatment.

Key words: perception of Self, feeling of sense of life, obesity, saccharine diabetes, Real Self, Ideal Self.

ЛІТЕРАТУРА

1. Благосклонная Й.В., Шляхто Е.Б., Бабинко А.Й. Эндокринология. Учебник для медицинских вузов. – СПб.: СпецЛит, 2004. – 368 с.
2. Боднар П.М. Эндокринология. – К.: Здоров'я, 2003. – 380 с.
3. Дедов І.І., Мельниченко Г.А. Ожирение. Этиология, патогенез, клинические аспекты. – М.: Медицинское информационное агентство, 2004. – 412 с.
4. Осипова І.І. Огрядні українці живуть на сході та півдні, а струнки – в Києві та на заході [Електронний ресурс] // Українська правда. – 2010. – № 2. – С. 11–14. – Режим доступу до журн.: <http://life.pravda.com.ua/private/4bf66d6d146d1/>
5. Adler A. Sens zycia. – Warszawa: Państwowe Wydawnictwo Naukowe, 1986. – 350 с.
6. Apfeldorfer G. Anoreksja, Bulimia, Otylosc. – Katowice: Wydawnictwo Ksiaznica, 1999. – 260 с.
7. Beck J.S. Terapia poznawcza. Podstawy i zagadnienia szczegylowe. – Krakow: Wydawnictwo UJ, 2005. – 280 с.
8. Czyzewska K. Patofizjologiczne podstawy wybranych choryb. Czesc III. Otylosc. Materialy dydaktyczne. – Poznac: Akademia Medyczna Im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu, 2000. – 290 с.
9. Frankl V. E. Homo Patiens. – Warszawa: PAX, 1984. – 480 с.
10. Gasiul H. Oblicza „Ja” w swietle wybranych koncepcji psychologicznych: pojecie, rozwój, patologia. – Bydgoszcz: Wyzsza Szkola Pedagogiczna w Bydgoszczy, 1992. – 288 с.
11. Gough G.H., Heilbrun A.B. The Adjective Check List: Manual. Palo Alto. Consulting Psychologist Press, 1980.
12. Juros A., Oles P. Struktura czynnikowa i skupieniowa Testu Przymiotnikowego ACL H.G. Gougha i A.B. Heilbruna. – Poznan: Wyd. Naukowe UAM, 1992. – 60 с.
13. Laguna M. Budowac obraz siebie. Badania nad obrazem studentow kształconych metodami aktywizujacymi. – Lublin. Вид-во «RW KUL», 1996. – 256 с.
14. Meyer R. Psychopatologia. – Gdansk: Gdanskie Towarzystwo Psychologiczne, 2003. – 340 с.
15. Oginska-Bulik N. Jesli zamierzasz schudnac. Programy oddziaływania psychologicznych wspomagajacych redukcje nadwagi. – Lodz: Wydawnictwo Wyzszej Szkoły Humanistyczno-Ekonomicznej w Lodzi, 1999. – 340 с.
16. Polivy J., Herman C.P. The false-hope syndrome: Unfulfilled expectations of self-change// Current Directions in Psychological Science. – 2000. – № 9 (4). – С. 128–131.
17. Popielski K. Noetyczny wymiar osobowosci. Psychologiczna analiza poczucia sensu zycia. – Lublin: RW KUL, 1994. – 620 с.

Гестоз і репродуктивні втрати у вагітних самок щурів

Е.Л. Торянік

Національний фармацевтичний університет, м. Харків

У роботі доведено, що введення водного розчину N-нітро-L-аргініну викликає симптоми, що нагадують гестоз. У вагітних самок щурів з експериментальним гестозом спостерігалось вірогідне зменшення маси тіла, краніо-каудального розміру плодів, загибель та резорбція плодів у приплоді.

Ключові слова: вагітність, гестоз, репродуктивні втрати.

Дослідженнями останніх років доведено, що затримка внутрішньоутробного розвитку плода як наслідок гестозу та плацентарної дисфункції впливає в подальшому на якість та тривалість життя людини і є значним фактором ризику серцево-судинних захворювань, цукрового діабету, порушення інтелектуального розвитку [1, 6, 11, 15]. Це стало підґрунтям для глобальної міжнародної проблеми – забезпечення комфортних умов для плода шляхом антенатального впливу на фетоплацентарну систему [7, 16].

Порушення репродуктивного здоров'я та репродуктивні втрати – головні фактори демографічної кризи сучасності. Значна частка факторів, що зумовлюють депопуляцію, залежить від падіння народжуваності, яка, у свою чергу, пов'язана з погіршенням репродуктивного здоров'я населення України та високими показниками репродуктивних утрат [4].

Низький рівень репродуктивного здоров'я жінки ще до настання вагітності визначає перебіг гестації та пологів. У даний час у кожній третій вагітній є анемія, у кожній шостій – хвороба сечостатевої системи, у кожній п'ятнадцятій – артеріальна гіпертензія з порушенням у системі кровообігу. Такий стан соматичного здоров'я вагітних спричиняє зростання ускладнень пологів, підвищує ризик материнських та плодових утрат [2].

Найбільш значущими, з точки зору формування показників репродуктивних утрат, є ускладнення гестаційного процесу, а саме: невиношування вагітності, гестоз, плацентарна дисфункція [8–10].

Мета даної роботи – вивчення репродуктивних утрат у вагітних самок щурів з артеріальною гіпертензією в пізній строки гестації.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для постановки дослідів використовували вагітних самок білих нелінійних щурів масою 200–230 г. Самок з встановленим естральним циклом у фазі еструсу підсаджували до самців (у співвідношенні 3:1). Дату фіксованої вагітності встановлювали після дослідження вагінальних мазків. Перший день вагітності визначали за наявністю сперматозоїдів у мазках самок щурів [3].

Відомо, що інгібування синтезу оксиду азоту N-нітро-L-аргініном (NNLA) у період гестації викликає симптоми, що нагадують гестоз: гіпертензію, протеїнурію та затримку внутрішньоутробного розвитку плодів [12–14]. Зважаючи на це, нами була обрана модель гестозу, який викликали підшкірним введенням водного розчину NNLA («Sigma», серія 1096975) у дозі 50 мг/кг самкам з 13-ї по 19-ту добу вагітності. Усі тварини були розподілені на 2 групи: I – самки щурів з фізіологічною вагітністю (контроль); II – вагітні самки щурів, які з 13-ї по 19-ту добу отримували NNLA (з гестозом). Протягом усього часу експерименту щурам вимірю-

вали артеріальний тиск за допомогою тонометра LE 5001 («PANLAB», S.L. Energia, 112 08940 Cornell, Spain, 2006). Перед евтаназією визначали рівень білка в сечі та її рН («Alba Phan», PLIVA-Lachema Diagnostica s.r.o., серія 206407).

Частину самок на 20-й день вагітності знеживлювали, реєстрували стандартні показники ембріогенезу: кількість жовтих тіл вагітності (ЖТВ), кількість місць резорбції, рівень загальної ембріональної смертності, загибель ембріонів до та після імплантації.

Отримані результати обробляли за допомогою таблиць Excel [5].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що введення NNLA вагітним самкам щурів II групи супроводжувалося поступовим, але стійким підвищенням систолічного артеріального тиску. У кінці експерименту (на 19-й день гестації) у самок II групи систолічний артеріальний тиск (САТ) майже у 2 рази перевищував показник у самок із фізіологічною вагітністю (табл. 1). Це є наслідком дефіциту NO, зумовленого інгібуванням NO-синтетази. Оксид азоту виявляє багато функцій, серед яких головною є підтримка судинного тонуусу та забезпечення адекватної адаптації серцево-судинної системи до вагітності [8, 12].

Отже, значення рівня NO і гіпертензія, що виникла у вагітних тварин на даній моделі, певною мірою відображає судинні розлади, які спостерігаються в разі гестозу в людини [9].

Підвищення артеріального тиску супроводжувалося протеїнурією: якщо в сечі самок із фізіологічним перебігом вагітності на 20-ту добу визначались відповідні фізіологічній нормі сліди білка, то в самок з гестозом рівень білка в сечі був вищим у 14 разів ($p < 0,05$) – у самок із фізіологічною вагітністю – $0,03 \pm 0,03$; у самок з гестозом – $0,41 \pm 0,1$.

Одержані результати свідчать (табл. 2), що введення NNLA з 13-го по 19-й день вагітності викликає різний сту-

Таблиця 1

Динаміка показників систолічного артеріального тиску на моделі гестозу у вагітних самок щурів ($x \pm Sx$, $n=10$)

День гестації	Самки щурів із фізіологічною вагітністю (контроль)	Самки щурів з гестозом
12	118,4±2,01	119,2±0,79
13	117,3±2,32	167,0±8,12*
14	117,1±3,06	171,8±4,45*
15	120,1±3,42	188,7±7,38*
16	116,4±3,26	188,3±4,71*
17	117,5±3,68	182,7±7,03*
18	115,1±3,18	198,2±6,31*
19	112,3±3,07	199,8±6,51*

Примітка: $p < 0,05$, відхилення вірогідне щодо показника групи контролю.

Показники ембріон- та фетогенезу в умовах експериментального гестозу у вагітних самок щурів ($\bar{x} \pm S_x$, n=10)

Показник	Самки щурів із фізіологічною вагітністю (контроль)	Самки щурів з гестозом
Кількість вагітних самок	10	10
Кількість (на одну самку):		
живих плодів	8,80±0,99	7,70±1,36
постімплантаційних утрат	0,30±0,15	2,40±0,83
Маса тіла плодів, г	2,79±0,08	2,14±0,10*
Краніо-каудальний розмір плодів, см	3,04±0,03	2,47±0,17*
Маса плаценти, г	0,64±0,02	0,71±0,04

Примітка: $p < 0,05$, відхилення вірогідне щодо показника групи контролю.

пень післяімплантаційних утрат. Так, у 20 % самок з експериментальним гестозом відзначалася 100% загибель та резорбція плодів у приплоді, у 80 % тварин загибель та резорбція плодів становила від 9 до 27 %. Незважаючи на те, що післяімплантаційні втрати (на одну самку) у вагітних самок щурів з гестозом у 8 разів перевищували спонтанний рівень летальності, вірогідна різниця показника відносно контрольної групи тварин відсутня. При цьому в II групі тварин спостерігалось вірогідне зменшення маси та краніо-каудального розміру плодів відносно показників самок із фізіологічним перебігом вагітності.

ВИСНОВКИ

1. Підшкірне введення водного розчину NNLA самкам з 13-ї по 19-ту добу вагітності викликає симптоми, що нагадують гестоз: гіпертензію, протеїнурію та затримку внутрішньоутробного розвитку плодів.

2. У 20% вагітних самок щурів з експериментальним гестозом відзначалась 100% загибель та резорбція плодів у приплоді.

3. За наявності гестозу у вагітних самок щурів спостерігалось вірогідне зменшення маси тіла та краніо-каудального розміру плодів.

Гестоз и репродуктивные потери у беременных самок крыс Э.Л. Торьяник

В работе доказано, что введение водного раствора N-нитро-L-аргинина вызывает симптомы, которые характерны для гестоза. У беременных самок крыс с экспериментальным гестозом наблюдалось достоверное уменьшение массы тела, кранио-каудального размера плодов, гибель и резорбция плодов в приплоде.

Ключевые слова: беременность, гестоз, репродуктивные потери.

Gestosis and reproductive loss in pregnant female rats E.L. Torjanik

It is proved that the conduct of an aqueous solution of N-nitro-L-arginine causes symptoms that are characteristic of preeclampsia. In pregnant female rats with experimental preeclampsia there was a significant reduction in body weight, crania-caudal size of the fruit, the death and resorption of fetuses in the litter.

Key words: pregnancy, preeclampsia, reproductive losses.

ЛІТЕРАТУРА

- Абрамченко В.В. Клиническая перинатология / В.В. Абрамченко, Н.П. Шабалов. – Петрозаводск: Интеллект, 2004. – 424 с.
- Гойда Н.Г. Репродуктивное здоров'я: стратегія, принципи, український досвід / Н.Г. Гойда, Н.Я. Жилка, М.С. Єнікеева // Репродуктивное здоровье женщины. – 2004. – № 4 (20). – С. 31–34.
- Доклінічне вивчення лікарських засобів, призначених для лікування плацентарної дисфункції: Метод. рекомендації / Уклад.: Л.В. Яковлева, Г.В. Зайченко, А.Т. Цилкун та ін.. – К., ДФЦ МОЗ України, 2009. – 59 с.
- Жилка Н.Я. Репродуктивное здоров'я України: стан проблеми та шляхи збереження // Україна. Здоров'я нації. – 2007. – № 2. – С. 21–28.
- Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К.: МОРИОН, 2000. – 320 с.
- Профилактика и лечение невынашивания беременности: Уч. пособие / Н.Г. Кошелев, О.Н. Аржанова, Т.А. Плужникова и др. – СПб.: Изд-во Н.-Л., 2009. – 76 с.
- Ранние сроки беременности / Под ред. проф. В.Е. Радзинского и А.А. Оразмурадова. – М.: Status Presents, 2005. – 448 с.
- Серов В.Н. Критические состояния в акушерстве. Руководство для врачей / В.Н. Серов, С.А. Маркин. – М.: Медиздат, 2003. – 704 с.
- Сидельникова В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – № 2. – С. 62–65.
- Сидорова И.С. Гестоз. – М.: Медицина, 2003. – 416 с.
- Jansson T. Role of the placenta in fetal programming: underlying mechanisms and potential interventional approaches / N. Jansson, T.L. Powell // Clin.Sci. (London). – 2007. – Vol. 113, № 1. – P. 1–13.
- Meher S. Nitric oxide for preventing pre-eclampsia and its complications / S. Meher, L. Duley // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2007. – № 2. – Art. – CD006490.
- Pathophysiology of hypertension in response to placental ischemia during pregnancy: A central role for endothelin? / B.D. La Marca, B.T. Alexander, J.S. Cilbert (et al.) // Gender. Medicine. – 2008. – Vol. 5, Suppl. 1. – P. S 133 – S 138.
- Placental insufficiency leads to developmental hypertension and mesenteric artery dysfunction in two generations of Sprague-Dawley rat offspring / C.M. Anderson, F. Lopez, A. Zimmer (et al.) // Biol. Reproduction. – 2006. – Vol. 74, № 3. – P. 538–544.
- Risks for low intellectual performance related to being born small for gestational age are modified by gestational age / N. Bergvall, A. Liadou, S. Johnsson (et al.) // Pediatrics. – 2006. – Vol. 118, № 1. – P. 433–434.
- Starzuck K.A. A placental pathology view of preterm labor: villous and uteroplacental vascular pathology [Электронный ресурс] / K.A. Starzuck, C.M. Salafia // Medscape women's health journal. – 2000. – Vol. 5, № 6. – Режим доступа до статьи: <http://www.medscape.com/viewarticle/408936>.

Вплив кверцетину та тіотриазоліну на циклофосфамід-індукований пневмофіброз у щурів різних генетичних ліній

I. Ф. Хурані

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

На моделі циклофосфамід-індукованого пошкодження легень вивчена роль ферментів про- і антиоксидантної системи в щурів різних генетичних ліній у розвитку оксидативного стресу, індукції запалення і фіброгенезу в легенях. Найбільші пошкодження легень виникали у спонтанно-гіпертензивних щурів, в яких генетично зумовлений високий рівень прооксидантних ферментів НАДФН-оксидази і синтази оксиду азоту та низький рівень антиоксидантного ферменту супероксиддисмутази. Введення циклофосфаміду в цих щурів призводило до зростання в легенях малонового діальдегіду і карбонільних груп білків в 1,8 разу, С-реактивного протеїну в 1,5 разу, трансформуючого фактора росту β_1 в 1,8 разу, молекул середньої маси у 2,1 разу, лізофосфатидилхоліну на 29% та зменшення фосфатидилхоліну на 25%. Кверцетин та тіотриазолін проявили потужні антиоксидантні, протизапальні і антифіброгенні властивості, відновлювали біохімічні показники в щурів генетичних ліній Wistar та Fisher. У той же час у спонтанно-гіпертензивних щурів повної нормалізації параметрів не наставало.

Ключові слова: циклофосфамід, пневмофіброз, кверцетин, тіотриазолін.

Циклофосфамід (ЦФ) – алкілюючий цитостатик, синтезований понад півстоліття тому, до сьогодні залишається одним з найбільш вживаних препаратів для лікування пухлин жіночої репродуктивної сфери. ЦФ входить до складу майже всіх схем (CMF, CAF, AC) поліхіміотерапії (ПХТ) раку молочної залози, застосовується для лікування раку яєчників (VAC, SAC, SMC), саркоми матки (CYVADIC), ракових асцитів і плевритів. ПХТ із застосуванням ЦФ вірогідно скорочує ризик розвитку рецидивів та смертність хворих від цієї патології [2, 3].

Біоактивація ЦФ до алкілюючих метаболітів, які володіють вираженою цитотоксичною та імунодепресивною дією, відбувається за допомогою монооксигеназ сімейства цитохрому Р-450. Протипухлинна дія активних метаболітів у десятки разів вища, ніж самого ЦФ. Тому ефективність і токсичність ЦФ значною мірою зумовлені поліморфізмом окремих генів, що кодують ферменти його метаболізму [4].

Токсичні ефекти ЦФ реалізуються через вільно-радикальне пошкодження фосфоліпідного шару клітин печінки, легень, ендотелію, кровотворної та видільної систем [8], що зумовлює нудоту, блювання, діарею, лейкопенію, порушення менструального циклу та алопецію [1].

Ускладнення з боку дихальної системи часто залишаються не поміченими, але мають небезпечні наслідки. За даними деяких авторів, вони досягають 24% [7]. Клінічно у хворих можуть підвищитися температура тіла, з'явитися кашель і біль у грудній клітці як початковий прояв інтерстиціальної пневмонії, яка передує розвитку фіброзуючого альвеоліту з подальшим переходом у пневмофіброз. Зміни в легенях мають тривалий характер і проявляються зниженням дифузії газів, життєвої ємності легень, форсованого об'єму видиху [5].

Механізм пульмотоксичної дії ЦФ остаточно не з'ясований. Не виключається як пряма дія токсичних метаболітів

на легеневу тканину, особливо враховуючи той факт, що легені багаті на вміст цитохрому Р-450, а метаболізм ЦФ головним чином відбувається саме в них, так і опосередкована – через ініціювання процесів перекисного пошкодження легеневого епітелію. Останнє підтверджується наявністю пульмопротекторної дії у ряду антиоксидантів (куркуміну, N-ацетилцистеїну) [6].

Метою дослідження було оцінити пульмопротекторні властивості антиоксидантів кверцетину та тіотриазоліну на моделі циклофосфамід-індукованого пошкодження легень у щурів різних генетичних ліній.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводилось на білих лінійних щурах, які були розподілені на кілька груп: А – контрольна група; В – щури, яким вводили ЦФ у дозі 100 мг/кг двічі; С – щури, які на тлі введення ЦФ отримували кверцетин у дозі 10 мг/кг та тіотриазолін у дозі 50 мг/кг 1 раз на добу. У кожній групі було по 10 щурів різних генетичних ліній (Fisher, Wistar, спонтанно-гіпертензивні). У сироватці крові щурів визначали рівень вільного оксипроліну, малонового діальдегіду (МДА), карбонільних груп білків, молекули середньої маси, С-реактивного протеїну (СРП), трансформуючого фактора росту – β_1 (ТФР- β_1). У гомогенаті легень визначали активність прооксидантного ферменту НАДФН-оксидази, антиоксидантного ферменту супероксиддисмутази (СОД), сумарну активність синтази оксиду азоту (іNO-синтази), рівень нітратів та нітритів, МДА, карбонільних груп білків, фосфатидилхоліну та лізофосфатидилхоліну, маркерів пневмофіброзу – загального оксипроліну та гексозамінів.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На першому етапі роботи оцінили вплив ЦФ на біометричні та біохімічні показники стану легень щурів різних генетичних ліній, а також досліджували протекторну ефективність кверцетину та тіотриазоліну.

Як свідчать результати досліджень, введення ЦФ спричиняло збільшення абсолютної та відносної маси легень у щурів усіх генетичних ліній, проте більш виразним приріст цих показників був у спонтанно-гіпертензивних щурів (СГЩ). Так, у щурів лінії Wistar ці показники збільшились на 14 та 21%, у щурів лінії Fisher – на 20 та 24%, а у СГЩ на 24 та 32%. Введення протекторів (кверцетину та тіотриазоліну) практично повністю нівелювало індуковані ЦФ зміни біометричних параметрів легень у щурів ліній Wistar і Fisher, значною мірою покращувало їх у СГЩ, хоча вони залишались на 10 та 25% більшими від норми. Зазначені протектори ефективно стримували зростання маси легень під впливом ЦФ у щурів різних генетичних ліній, хоча найкращий ефект реєструвався у щурів лінії Wistar, найменший – у СГЩ.

Під впливом ЦФ активувались процеси ремоделювання сполучної тканини в легенях щурів (табл. 1). Найбільш чутливими до профіброгенної дії ЦФ виявились легені СГЩ,

Вплив циклофосфаміду та протекторів (кверцетину та тіотриазоліну) на рівень маркерів деструкції сполучної тканини в сироватці крові та легенях щурів (n=10, M±m)

№ групи	Умови досліджу	Оксипролін сироватки крові, мкмоль/л	Легені	
			Оксипролін, мг/г сухої тканини	Гексозаміни, мг/г сухої тканини
Щури лінії Wistar				
1	Контроль	25,9±1,96	1,71±0,02	5,98±0,09
2	Циклофосфамід	32,8±1,47* (127%)	2,25±0,03* (132%)	7,15±0,08* (120%)
3	Циклофосфамід + протектори	28,2±2,01 (109%)	1,85±0,03** (108%)	6,20±0,19* (104%)
Щури лінії Fisher 344				
4	Контроль	28,7±1,93	1,78±0,05	6,35±0,22
5	Циклофосфамід	38,6±2,18* (134%)	2,55±0,04* (143%)	7,66±0,40* (121%)
6	Циклофосфамід + протектори	33,3±0,88** (128%)	1,95±0,05** (110%)	6,73±0,18* (106%)
Спонтанно-гіпертензивні щури				
7	Контроль	33,1±2,43	1,95±0,05	6,63±0,28
8	Циклофосфамід	47,9±1,87* (145%)	2,95±0,06* (151%)	8,08±0,33* (122%)
9	Циклофосфамід + протектори	40,1±2,15** (121%)	2,19±0,10** (112%)	6,90±0,33* (104%)

Примітки: * – p<0,05 відносно контролю; ** – p<0,05 відносно відповідної дослідної групи, що не отримувала протектори; у дужках – % відносно контролю (100%).

Вплив циклофосфаміду та протекторів на вміст фосфоліпідів у легенях щурів (n=10, M±m)

№ групи	Умови досліджу	Фосфатидилхолін, мкмоль/г сухої тканини	Лізофосфатидилхолін, мкмоль/г сухої тканини	Фосфатидилхолін / лізофосфатидилхолін
1	Контроль	25,7±0,47	0,76±0,02	34,0±0,54
2	Циклофосфамід	19,5±0,50* (75,9%)	0,98±0,03* (129%)	20,0±0,67* (59,0%)
3	Циклофосфамід + протектори	24,1±0,44** (93,7%)	0,82±0,01** (108%)	29,4±0,62** (86,6%)
Щури лінії Fisher 344				
4	Контроль	21,8±0,33	0,80±0,03	27,8±1,15
5	Циклофосфамід	17,6±0,36* (80,3%)	1,01±0,02* (127%)	17,4±0,36* (62,6%)
6	Циклофосфамід + протектори	19,6±0,47** (89,7%)	0,88±0,02** (110%)	22,4±0,55** (80,3%)
Спонтанно-гіпертензивні щури				
7	Контроль	18,2±0,42	0,81±0,02	22,5±0,68
8	Циклофосфамід	13,7±0,61* (75,4%)	1,02±0,03* (129%)	13,5±0,46* (60,2%)
9	Циклофосфамід + протектори	16,1±0,53** (88,2%)	0,91±0,02** (111%)	17,7±0,52** (78,9%)

Примітки: * – p<0,05 відносно контролю; ** – p<0,05 відносно відповідної дослідної групи, що не отримувала протектори; у дужках – % відносно контролю (100%).

оскільки саме в цих групах реєструвався максимальний приріст вільного оксипроліну в сироватці крові, а також загального оксипроліну та гексозамінів у легенях. Відхилення значених показників у нормотезивних щурів були помітно меншими порівняно з СГЩ. При цьому більш стійкими до пошкоджувальної дії хіміотерапії виявились щури лінії Wistar. Кверцетин та тіотриазолін достовірно зменшували пульмотоксичність ЦФ у всіх дослідних групах, хоча лише в щурів лінії Wistar рівні оксипроліну в сироватці крові, а також оксипроліну та гексозамінів у легенях наближались до таких у щурів контрольної групи.

Профіброгенна дія ЦФ асоціювалася з розвитком оксидативного стресу: в сироватці крові та легенях щурів накопичувались продукти окисної деструкції білків та ліпідів, зокрема МДА та карбонільних груп білків, які зростали в 1,4–1,8 разу у тварин усіх генетичних ліній. Інтенсивність оксидативних пошкоджень була більш виразною у СГЩ і де-

що меншою – у щурів ліній Fisher та Wistar. Застосування кверцетину та тіотриазоліну забезпечувало достатній антиоксидантний ефект у нормотезивних щурів (Wistar та Fisher), майже приводячи показники окисного стресу до норми, а в СГЩ стримувало розвиток вільно-радикальних пошкоджень білків та ліпідів, але не доводило до норми. Так, МДА в сироватці крові залишався на 13%, а карбонільні групи білків на 27% вищими, ніж у контролі.

Хіміотерапія ЦФ індукувала порушення обміну фосфоліпідів у легенях щурів – зростав рівень лізофосфатидилхоліну, зменшувався вміст фосфатидилхоліну, зменшувалось відношення фосфатидилхолін/лізофосфатидилхолін (табл. 2). Ознаки фосфоліпідного дисбалансу були найменшими в щурів лінії Wistar і найбільшими – у СГЩ. Введення кверцетину та тіотриазоліну зменшувало окиснювальну деструкцію легеневих фосфоліпідів, запобігало падінню рівня фосфатидилхоліну та сприяло збереженню звичайних

Вплив циклофосфаміду та протекторів на активність про- та антиоксидантних ензимів, маркери метаболізму оксиду азоту в легенях щурів (n=10, M±m)

№ групи	Умови досліджу	НАДФН-оксидаза, нмоль/хв. на 1 мг білка	СОД, ум.од. на 1 мг білка	NO-синтаза, нмоль / год на 1 мг білка	Нітрати та нітрити, нмоль/г сухої тканини
Щури лінії Wistar					
1	Контроль	1,21±0,04	71,1±1,73	53,5±1,87	213±7,82
2	Циклофосфамід	2,12±0,05* (175%)	57,3±1,06* (80,5%)	70,7±2,46* (132%)	356±10,7* (167%)
3	Циклофосфамід + протектори	1,34±0,06 # (111%)	67,9±1,85 # (95,4%)	59,5±2,72 # (111%)	282±19,1* # (132%)
Щури лінії Fisher 344					
4	Контроль	1,51±0,06	68,2±1,65	58,0±1,77	208±8,91
5	Циклофосфамід	2,54±0,08* (169%)	54,2±0,66* (79,4%)	78,3±2,44* (135%)	306±16,5* (147%)
6	Циклофосфамід + протектори	1,65±0,06 # (110%)	66,0±1,49 # (96,8%)	62,4±2,25 # (107%)	250±16,7* # (120%)
Спонтанно-гіпертензивні щури					
7	Контроль	2,23±0,10	60,2±1,76	67,7±1,79	249±1,15
8	Циклофосфамід	3,84±0,15* (172%)	45,1±1,59* (74,9%)	93,2±1,98* (138%)	417±9,77* (168%)
9	Циклофосфамід + протектори	3,06±0,16 # (137%)	56,4±1,17 # (93,7%)	84,8±3,33* # (125%)	305±8,03* # (123%)

Примітки: * – p<0,05 відносно контролю; # – p<0,05 відносно відповідної дослідної групи, що не отримувала протектори; у дужках – % відносно контролю (100%).

Вплив циклофосфаміду та протекторів на вміст маркерів запального процесу та фіброгенезу в сироватці крові щурів (n=10, M±m)

№ групи	Умови досліджу	С-реактивний протеїн, мг/л	ТФР-β ₁ , пг/мл	Молекули середньої маси, о.о.щ.
Щури лінії Wistar				
1	Контроль	7,10±0,46	122±3,94	0,140±0,009
2	Циклофосфамід	9,66±0,44* (136%)	189±12,2* (155%)	0,239±0,019* (171%)
3	Циклофосфамід + протектори	8,16±0,40 # (115%)	141±9,15 # (116%)	0,164±0,017 # (117%)
Щури лінії Fisher 344				
4	Контроль	7,37±0,45	138±9,15	0,160±0,019
5	Циклофосфамід	10,3±0,55* (140%)	196±7,98* (142%)	0,309±0,029* (193%)
6	Циклофосфамід + протектори	8,91±0,27* # (121%)	165±8,85* # (120%)	0,219±0,028 # (137%)
Спонтанно-гіпертензивні щури				
7	Контроль	8,83±0,52	188±8,97	0,220±0,009
8	Циклофосфамід	13,0±0,58* (147%)	332±11,7* (177%)	0,469±0,019* (213%)
9	Циклофосфамід + протектори	10,8±0,52* # (122%)	246±14,0* # (131%)	0,321±0,014* # (146%)

Примітки: * – p<0,05 відносно контролю; # – p<0,05 відносно відповідної дослідної групи, що не отримувала протектори; у дужках – % відносно контролю (100%).

співвідношень між фосфоліпідними фракціями в усіх групах щурів, при цьому найкращий ефект досягався в щурів лінії Wistar.

Введення ЦФ викликало зростання активності НАДФН-оксидази, зниження активності СОД, а також підвищення сумарної активності NO-синтази та вмісту нітратів та нітритів у легенях щурів (табл. 3). З'ясувалось, що в щурів лінії Wistar порушення рівноваги в системі про-/антиоксиданти та інтенсивність нітрозативного стресу були найменшими, на відміну від СГЩ. Кверцетин та тіотриазолін підвищували активність СОД, змешували активність НАДФН-оксидази та NO-синтази в легенях щурів, що отримували ЦФ.

За умов хіміотерапії ЦФ в сироватці крові щурів різних генетичних ліній зростав рівень СРП, ТФР-β₁ та молекул се-

редньої маси (табл. 4). Введення протекторів (кверцетину та тіотриазоліну) достовірно гальмувало цей процес у всіх щурів. Інтенсивність ЦФ-індукованих відхилень була максимальною у СГЩ, очевидно, тому ознаки ендотоксикозу та запалення навіть на тлі введення протекторів залишались досить виразними.

Кореляційний аналіз показав, що між біометричними та біохімічними параметрами легень щурів існують достовірні кореляційні залежності. Найбільш тісно відносна і абсолютна маса легень корелювала з активністю ключових прооксидантних, прозапальних ферментів – НАДФН-оксидазою та іNO-синтазою, а також з маркерами оксидативного та нітрозативного стресу.

Отже, отримані нами результати переконливо свідчать, що опірність легень щурів різних генетичних ліній до по-

шкодуювальної дії ЦФ і впливу протекторів значною мірою визначається низкою генетично-детермінованих чинників, насамперед тих, що контролюють активність окиснювальних та запальних процесів у цьому органі.

ВИСНОВКИ

1. Введення щурам ЦФ викликає у них пошкодження легень, які проявляються зростанням концентрації МДА, карбонільних груп білків, СРП, ТФР- β_1 , молекул середньої маси в 1,5–2 рази, індукує фіброгенез.

2. ЦФ-індуковані зміни в легенях найбільш виразні у СГЩ і залежать від співвідношення між прооксидантними (НАДФН-оксидаза, іНО-синтаза) та антиоксидантними (СОД) ферментами, що є генетично зумовленим.

3. Комбінація антиоксидантів кверцетину та тиотриазоліну відновлює баланс між про- та антиоксидантними, про- та антиінфламаторними чинниками в легенях щурів та захищає їх від розвитку ЦФ-індукованого пневмофіброзу.

Влияние кверцетина и тиотриазолина на циклофосфамид-индуцированный пневмофиброз у крыс разных генетических линий

И. Ф. Хурани

На модели циклофосфамид-индуцированного повреждения легких изучена роль ферментов про- и антиоксидантной системы у крыс разных генетических линий в развитии оксидативного стресса, индукции воспаления и фиброгенеза в легких. Наибольшие повреждения легких возникали у спонтанно-гипертензивных крыс, у которых генетически обусловленный высокий уровень прооксидантных ферментов НАДФН-оксидазы и синтазы оксида азота и низкий уровень антиоксидантного фермента супероксиддисмутазы. Введение циклофосфамида у этих крыс привело к росту в легких малонового диальдегида и карбонильных групп белков в 1,8 раза, С-реактивного протеина в 1,5 раза, трансформирующего фактора роста β_1 в 1,8 раза, молекул средней массы в 2,1 раза, лизофосфатидилхолина на 29% и уменьшение фосфатилхолина на 25%. Кверцетин и тиотриазолин проявили мощные антиоксидантные, противовоспалительные и антифиброгенные свойства, восстанавливали биохимические показатели у крыс генетических линий Wistar и Fisher. В то же время у спонтанно-гипертензивных крыс полной нормализации параметров не наступило.
Ключевые слова: циклофосфамид, пневмофиброз, кверцетин, тиотриазолин.

Effect of quercetin and thiotriazoline on cyclophosphamide-induced pneumofibrosis in rats of different genetic lines

I. Hourani

On the model of cyclophosphamide-induced lung injury the role of enzymes of pro- and antioxidant system in rats of different genetic lines was investigated in the development of oxidative stress, induction of inflammation and fibrogenesis in the lungs. The greatest lung injuries occurred in spontaneously hypertensive rats, in which high level of prooxydant enzyme NADPH-oxidase and nitric oxide synthase, and low level of antioxidant enzyme superoxide dismutase were genetically caused. Introduction of cyclophosphamide in these rats led to growth of malondialdehyde and protein carbonyl groups in lungs in 1,8 times, C-reactive protein in 1,5 times, transforming growth factor- β_1 in 1,8 times, the molecules of average weight in 2,1 times, lisophosphatidylcholine by 29% and reduction of phosphatidylcholine by 25%. Quercetin and Thiotriazoline showed powerful antioxidant, anti-inflammatory and antifibrogenic properties, restoring the biochemical parameters in rats of Wistar and Fisher genetic lines. At the same time in spontaneously hypertensive rats the complete normalization of parameters did not occur.

Key words: cyclophosphamide, pneumofibrosis, Quercetin, Thiotriazolin.

ЛІТЕРАТУРА

1. Беляев А.М. Внутривентрикулярная химиотерапия злокачественных опухолей брюшной полости / А.М. Беляев, С.Ф. Багненко, Н.В. Рухляда. – СПб.: ЭЛБИ, 2007. – 254 с.
2. Переводчикова Н.И. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / Н.И. Переводчикова. – М.: Практическая медицина, 2011. – 512 с.
3. Марченко В.П. Маммология (национальное руководство) / В.П. Харченко, Н.И. Рожкова. – М: ГЕОТАР-Медиа, 2009. – 328 с.
4. Evans W.E., Relling M.V. Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics // *Nature*. – 2004. – V. 8. – P. 429–464.
5. Fang L. Chemotherapy-related delayed bilateral spontaneous pneumothorax and lung fibrosis: methotrexate or cyclophosphamide, or both? / L. Fang, C.J. Huang, A.Y. Chuang et al. // *Clin Respir J.* – 2010. – V. 4, № 4. – P. 254–255.
6. Kachel D.L. Martin W.J. Cyclophosphamide-induced lung toxicity: mechanism of endothelial cell injury // *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics*. – 1994. – V. 268, № 1. – P. 42–46.
7. Segura A., Yuste A., Cercos A. et al. Pulmonary fibrosis induced by cyclophosphamide. // *Ann. Pharmacother.* – 2001. – V. 35, № 7–8. – P. 894–897.
8. Venkatesan N., Chandrakasan G. Modulation of cyclophosphamide-induced early lung injury by curcumin, an anti-inflammatory antioxidant // *Molecular & Cellular Biochemistry*. – 1995. – V. 142, № 1. – P. 79–87.

**7 квітня 2011 року на базі Клінічної лікарні «Феофанія»
Державного управління справами (співорганізатори
Національний інститут раку, Харківська медична академія післядипломної
освіти МОЗ України та Клінічна лікарня «Феофанія») відбулась**

науково-практична конференція з міжнародною участю «Інноваційні технології в ультразвуковій діагностиці»

На конференції були висвітлені питання клінічних аспектів сучасної УЗ діагностики в гінекології, пренатальній діагностиці, патології органів черевної порожнини, а також новітніх інвазивних втручань під контролем УЗД та перспектив їх розвитку. Представлена серія авторських розробок провідних фахівців з УЗД у медицині болю, сонографії м'яких тканин, нервових структур, стоматології, порожнистих органів, нефрології, інфекційних захворювань. Значна увага приділялася формуванню модельно-керованого напрямку розвитку технологій візуалізації та інтервенцій, а також фундаментальним дослідженням у візуалізації (експериментальним дослідженням, математичному аналізу). Висновком заходу було констатування необхідності інноваційного розвитку української ультразвукової діагностики, який полягає в розробці радикально нових чи вдосконалених технологій, які істотно поліпшують рівень медичної допомоги та безпеки пацієнта.

Роль соноеластографії у визначенні прогнозу пункційного лікування утворень яєчників

О.І. Мухомор, І.І. Бужава, М.В. Дегтярюк, Р.В. Бубнов

Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами, м. Київ

Центр ультразвукової діагностики та інтервенційної сонографії

uzd@feofaniya.org

Низка фізіологічних і патологічних процесів в яєчниках супроводжується зміною їх розмірів: дозрівання фолікула, поява різних кіст, наявність ендометріозу, запальних процесів, доброякісних і злоякісних пухлин. Кісти є найчастішою об'ємною патологією яєчників і являють собою ретенційні утворення, що виникають внаслідок надмірного скапчення тканинної рідини в попередніх порожнинах. Розвиток кіст спостерігається в основному в репродуктивному віці. У більшості випадків це функціональні утворення, розмір яких не перевищує 4–5 см. Серед клінічно здорових жінок за допомогою променевих методів дослідження у 6% виявляють утворення придатків, 90% з них – кістозної структури [5]. Залишається досить високою вірогідність малігнізації кіст, особливо в пацієнок у постменопаузі [8]. У період постменопаузи кісти виявляють у 15–17% хворих. Прості кісти рідко бувають злоякісними [9], хоча більшість кіст, що видаляються під час оперативного втручання, є простими або функціональними [10].

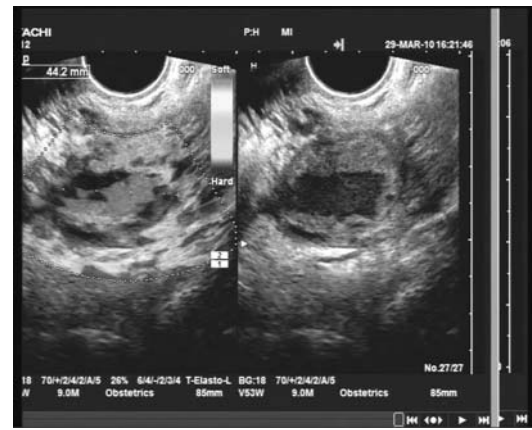
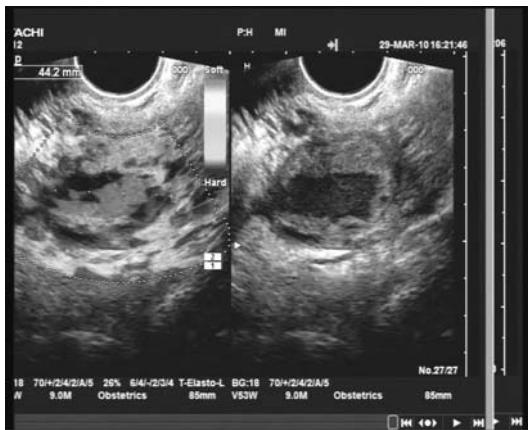
Пухлини, що походять з поверхневого епітелію, становлять близько 70% усіх пухлин яєчників. Серед них доброякісні варіанти (серозні і псевдомуцинозні) спостерігаються у 80% хворих. Доброякісні пухлини яєчників (виключаючи гормонопродукуючі), незалежно від структури, у своїх клінічних проявах мають багато спільного. Злоякісні пухлини яєчників виявляються у 20% всіх новоутворень жіночої статеві системи. Поширеною патологією є ендометріоз із формуванням ендометріюїдних кіст, який уражає осіб репродуктивного віку, та поступається за частотою лише фіброміомі матки та запальним захворюванням. У жінок, які мають скарги з боку репродуктивної системи, ендометріоз зустрічається, за різними даними, від 15 до 50% [1, 2]. Ранні стадії захворювання мають безсимптомний перебіг і навіть при появі перших симптомів хворі часто не звертаються до лікаря. Іноді лікар не рекомендує оперативне лікування, вважаючи за краще динамічне спостереження.

На теперішній час у лікуванні кіст надається перевага активній хірургічній тактиці, що пояснюється можливістю

малігнізації та незначним арсеналом методів верифікації природи кісти [10]. Активність хірургічної тактики має як позитивні, так і негативні сторони. Побоюючись малігнізації кіст, зростає кількість необґрунтованих втручань. Більшість кіст підлягають лапароскопічному або лапаротомічному лікуванню. Уточнення діагнозу до операції необхідно для визначення обсягу оперативного втручання, характеру передопераційної підготовки й необхідної кваліфікації хірурга. Авторами повідомлялось про результати пункційного лікування ендометріюїдних кіст яєчників під контролем трансвагінального ультразвукового дослідження в жінок з обтяженим гінекологічним анамнезом [20].

Ультразвукова діагностика з успіхом застосовується для диференціації пухлин матки і придатків. Зіставлення даних ехографії і морфологічного дослідження свідчить про високу точність виявлення пухлиноподібних утворень яєчників і визначення їх внутрішньої структури. Проте в ряді випадків доброякісних новоутворень придатків, особливо у пацієнок пре- та постменопаузального періоду, трансвагінальна ехографія не дозволяє диференціювати характер пухлинного росту. Ультразвукове дослідження дозволяє виявити наявність і визначити структуру пухлиноподібних утворень яєчників практично в 100% випадків. Проте використання сірої шкали як єдиного незалежного методу на сьогоднішній день є нераціональним, оскільки не дозволяє оцінити характер пухлинного росту і виділити групи ризику пацієнок.

Сьогодні у світі набуває поширення новий неінвазивний метод дослідження – еластографія. Цей метод розроблений на основі ультразвукового дослідження м'яких тканин. Основна перевага такої діагностики – висока чутливість. Соноеластографія, або візуалізація деформації тканини, була вперше описана в 1991 р. [18]. Явище засноване на факті зворотного розсіювання УЗ-сигналу при легкому стисканні і розслабленні (тобто приблизно до 2%) інсонованої тканини під час дослідження. Напруження може бути створено або штучно за допомогою м'якої компресії стандартним ультразвуковим датчиком, або фізіологічним чином (наприклад, кардіальними або дихальними рухами).



А

Б

Соноеластографічний паттерн кістозних утворень яєчника. Виявляється артефакт стратифікації – BGR. А – жовте тіло, Б – кіста яєчника

За даними В.Є. Гажиної та співавторів [21], соноеластографія дає додаткову інформацію про характер структурних змін в яєчнику, недоступну при звичайному ТВУЗД, за рахунок оцінки еластичності тканини. Включення соноеластографії в комплексний алгоритм діагностики утворень яєчників збільшило чутливість ультразвукового методу від 89 до 94,8%, специфічність – від 83 до 93%, точність – від 76 до 89%.

Метою дослідження було визначити можливість диференціювання доброякісних і злоякісних утворень яєчників за допомогою нового перспективного напрямку ультразвукової діагностики соноеластографії у визначенні прогнозу пункційних утручань утворень яєчників.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено пункційне лікування 26 пацієнок з наявністю кістозних утворень яєчника, серед них 8 пацієнок з кістами єдиного яєчника – пацієнтки гінекологічного стаціонару репродуктивного віку (29–34 роки; середній вік 32 роки), яким попередньо був видалений один яєчник, в єдиному яєчнику попередньо діагностовано ендометриїдну кісту. Попередньо проведена медикаментозна (гормональна) терапія виявилась неефективною протягом першого року, а ризик втрати єдиного яєчника при оперативному лікуванні був високим за рахунок спайкового процесу після перенесених операцій.

Усім пацієнткам проведено обстеження в гінеколога, трансвагінальне ультразвукове дослідження (УЗД), весь комплекс загальноклінічних досліджень. Дані трансвагінального УЗД були типовими для ендометриїдних кіст. Розміри кіст становили від 35 до 45 мм у діаметрі. Підстав для підозри на малігнізацію кісти яєчника за даними УЗД та клініки не було.

Попередньо хворих обстежено на апаратах Hitachi HV900 за допомогою трансвагінальних датчиків із функцією соноеластографії з визначенням соноеластографічного паттерну утворення яєчника. Для оцінки даних трансвагінальної соноеластографії використовували модифіковані класифікації Tsukuba Дані УЗД були порівняні з даними цитологічного та гітослогічного дослідження. Оцінювали щільність тканин, що відображається в різних кольорних тонах, у порядку зростання щільності: зростання червоної, жовтої, зеленої і синій.

Використовували пункцію яєчника під УЗ-контролем. У всіх випадках застосовано ультразвуковий трансвагінальний доступ з використанням датчика частотою 5–8 МГц зі спеціальною пункційною насадкою для голки 18-gauge. Показань для застосування інших доступів не було. Під контролем УЗД у позиції найкоротшої відстані датчика до кістозної порожнини при

ввімкненому доплерівському режимі для уникнення пошкодження судинних структур виконувалась одномоментна пункція кісти з наступною аспірацією її вмісту. Ризик можливо обсіювання черевної порожнини вмістом кісти максимально знижувався при виборі оптимального доступу через склепіння піхви. Після дренивання порожнини кісти проводилося зрошення порожнини 96% спиртом з наступним відсмоктуванням. Спеціального знеболення та антибіотикопрофілактики не проводили [3, 6]. Трансвагінальний доступ, за даними всіх авторів, є пріоритетним при проведенні маніпуляцій на яєчниках [1–6]. Трансвагінальний доступ рекомендується лише в певних випадках при втручаннях на тілі та шийці матки [4]. За можливості трансвагінального доступу для пункції немає підстав для застосування інших доступів [5]. За наявності гнійного вмісту доцільно завершувати пункцію дрениванням [16].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У 22 пацієнок (88%) кісти були повністю спорожені під час пункції. Отримано від 30 до 40 мл вмісту різного характеру: густого геморагічного матеріалу – при ендометриїдних кістах, серозного – при фолікулярних кістах та цистаденомах, серозно-гнійного та гнійно-геморагічного – при запальних конгломератах. Аспірат був досліджений у гістологічній лабораторії в усіх випадках, встановлено діагноз з виключенням малігнізації. В окремих пацієнок після пункції була призначена гормональна терапія. У 21 пацієнтки (95%), яким проведено успішну аспірацію, вміст кістозних утворень візуалізувався в трьох кольорних тонах (синій, зелений і червоний), через артефакт стратифікації – **BGR** (blue-green-red) – ознака, яка вказує на наявність рідини (малюнок). Під час контрольного УЗД через 3, 6 та 12 міс після маніпуляції рецидиву не виявлено. Нecessності повторної пункції не було в жодній з пацієнок.

Показання до пункційних утручань на органах малого таза

В окремих клінічних випадках малоінвазивні методи, здебільшого пункційні втручання під контролем УЗД, можуть бути ефективною альтернативою ведення таких пацієнок. Багато авторів вважають жінок у постменопаузі з унілокулярними кістами до 5 см в діаметрі за відсутності підозри на малігнізацію кандидатами для аспіраційного лікування. Дермоїдні кісти недоцільно вести аспіраційним методом, доцільніше їх хірургічне видалення [4]. Хоча варто зазначити, що лікувальна аспірація кіст не є радикальним методом, оскільки при цьому залишається хірургічна капсула кісти. Іншими словами, такий метод ведення утворень малого таза можна вважати паліативним. Виключенням є

пункції функціональних кіст яєчників у молодому віці, які можуть бути виліквані за допомогою пункційного втручання. Дискусій щодо пункційного лікування функціональних кіст стає менше за рахунок рідких випадків їх малігнізації та типової сонографічної картини. Про застосування пункційного лікування ендометріодних кіст яєчників під контролем трансвагінального УЗД повідомляється з 1977 р. [3]. За даними авторів, частота рецидиву ендометріодної кісти після аспіраційного лікування коливається від 15,4 до 53% [3,6]. Призначення гормональної терапії після пункції значно знижує рівень рецидивування [6].

Категорії пацієнток, яким може бути показане пункційне втручання на придатках під контролем променевих методів [5]:

- лікувальна пункція ендометріодних кіст яєчників або придатків;
- лікувальна пункція геморагічних кіст яєчників;
- лікувальна пункція післяопераційних кістозних утворень придатків;
- пункція оваріальних кіст з діагностичною метою в окремих груп пацієнток;
- лікувальна пункція в пацієнток, яким протипоказане хірургічне втручання через наявність супутньої патології;
- вагітні пацієнтки;
- пацієнтки з наявністю інших первинних пухлин;
- діагностична пункція солідних утворень таза;
- пацієнтки з клінічно значимими післяопераційними серомами та лімфоцеле.

Діагностична пункція

Дослідження післяопераційного матеріалу вказують на незначну кореляцію між даними дослідження аспіраційного матеріалу та результатами гістологічних висновків [11], а також свідчать про значну неточність цитологічного дослідження, для якого проводиться забір неспецифічного ексудативного матеріалу. Автори вказують, що чутливість цитологічного дослідження аспірату становить 25%, специфічність – 90% [8]. Дані променевих методів дослідження є більш точними у діагностиці кістозних утворень яєчників, ніж дані дослідження аспірату [12]. Враховуючи вищевказане, найкращим способом виключити злоякісну природу можна вважати гістологічне дослідження, яке найчастіше вимагає хірургічного втручання. Через високу можливість виникнення псевдонегативних результатів у разі виконання діагностичної пункції кістозних утворень яєчника показання до пункції яєчників та придатків під контролем променевих методів (передусім, трансвагінального УЗД) є здебільшого терапевтичними.

Лікувальна пункція

Показаннями та умовами для пункційного лікування кіст яєчників на сьогодні вважаються [3]:

- спостереження однієї кісти яєчника щонайменше протягом 6 міс;
- діаметр кісти понад 30 мм;
- відсутність ехо-ознак підозри на малігнізацію кісти яєчника та відсутність раку яєчників у сімейному анамнезі пацієнтки;
- нормальний рівень онкомаркера раку яєчників СА-125;
- задовільний загальний стан, відсутність запального процесу піхви (при трансвагінальному доступі).

Інфіковані рідинні скупчення в порожнині малого таза

Пункційна аспірація прямо показана пацієнткам з рідинними скупченнями в порожнині малого таза з ознаками інфікування як варіант лікувальної тактики [13–16]. Повідомляється про кращу ефективність трансректального доступу та толерантність до нього пацієнтів порівняно з трансвагінальним при дренажуванні абсцесів малого таза [17].

ВИСНОВКИ

На основі отриманих даних можна стверджувати, що лікувальна пункція кіст під контролем трансвагінального УЗД в окремих випадках, за умов ретельного відбору пацієнтів та адекватного планування процедури, особливо в разі обтяженого гінекологічного анамнезу, може бути ефективним варіантом вибору лікування. Використання функції соноеластографії є ефективним методом прогнозування вмісту кісти та можливості проведення пункції. Наявність артефакту стратифікації BGR є ефективним маркером наявності рідинного вмісту в кісті. Його виявлення має високу специфічність. Для оцінки чутливості методу необхідні подальші дослідження.

ЛІТЕРАТУРА

1. Mahmood T.A., Templeton A. Prevalence and genesis of endometriosis // Hum Reprod. – 1991; 6: 544–549.
2. Koninckx P.R. Biases in the endometriosis literature. Illustrated by 20 years of endometriosis research in Leuven // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 1998;81: 259–271.
3. Spyros Mesogitis, George Daskalakis, Athanasios Pilalis et al. Management of Ovarian Cysts with Aspiration and Methotrexate // Injection Radiology. – 2005; 235: 668–673.
4. Kathleen A. Scanlan, Pamela A. Propeck, Fred T. Lee, Jr. Invasive Procedures in the Female Pelvis: Value of Transabdominal, Endovaginal, and Endorectal US Guidance RadioGraphics 2001; 21:491–506.
5. Mary Jane O'Neill, Elizabeth A. Rafferty, Susanna I. Lee et al. Transvaginal Interventional Procedures: Aspiration, Biopsy, and Catheter Drainage RadioGraphics 2001; 21:657–672.
6. Troiano R.N., Taylor K.J. Sonographically guided therapeutic aspiration of benign-appearing ovarian cysts and endometriomas // AJR Am J Roentgenol. – 1998; 171:1601–1605.
7. Aboulghar M.A., Mansour R.T., Serour G.I. and Rizk B. Ultrasonic transvaginal aspiration of endometriotic cysts: an optional line of treatment in selected cases of endometriosis // Hum. Reprod. – 1991. – 6, 1408–1410.
8. Higgins R.V., Matkins J.F., Marroum M.C. Comparison of fine-needle aspiration cytologic findings of ovarian cysts with ovarian histologic findings // Am J Obstet Gynecol. – 1999; 180:550–553.
9. Fox H. Malignant potential of benign ovarian cysts: the case «against». In: Sharp F., Mason W.P., Leake R.E., eds. Ovarian cancer: biological and therapeutic challenges. New York, NY: Norton, 1990; 185–186.
10. Bhan V., Amso N., Whitehead M.I. et al. Characteristics of persistent ovarian masses in asymptomatic women // Br J Obstet Gynaecol. – 1989; 96:1384–1391.
11. Ganjei P., Dickinson B., Harrison T., Nassiri M., Lu Y. Aspiration cytology of neoplastic and non-neoplastic ovarian cysts: is it accurate? // Int J Gynecol Pathol. – 1996 Apr; 15 (2):94–101.
12. Dardoni D., Zaglio S., Favilli G. The role of sonographically guided aspiration in the clinical management of ovarian cysts // J Ultrasound Med. – 1993; 12:27–31.
13. Lee et al Transvaginal Aspiration and Drainage of Pelvic Abscesses // J Ultrasound Med. – 2002. – 21:731–738.
14. Kuligowska E., Keller E., Ferrucci J. Treatment of pelvic abscesses: value of one-step sonographically guided transrectal needle aspiration and lavage // AJR Am J Roentgenol. – 1995; 164:201–206.
15. Feld R., Eschelmann D.J., Sagerman J.E. et al. Treatment of pelvic abscesses and other fluid collections: efficacy of transvaginal sonographically guided aspiration and drainage // AJR Am J Roentgenol. – 1994; 163:1141–1145.
16. Feld A.L. et al. Transvaginal sonography with pelvic abscesses aja:i63, November 1994.
17. Hovsepian D.M. et al. Transrectal versus Transvaginal Abscess Drainage: Survey of Patient Tolerance and Effect on Activities of Daily Living // Radiology. – 1999; 212:159–163.
18. Ophir J., Cespedes I., Ponnekanti H. et al. Elastography: a quantitative method for imaging the elasticity of biological tissues // Ultrason Imaging. – 1991; 13: 111–34.
19. Ueno E., Tohno E. et al. Breast disease: clinical application of US elastography for diagnosis // Radiology 2006; 239:341–350.
20. Мухомор О.І., Бубнов П.В. Інтервенційні втручання під контролем УЗД в гінекологічній практиці // Репродуктивное здоровье женщины. – 2008. – № 2. – С. 55–58.
21. Гаждонова В.Е., Чуркина С.О., Савинова Е.Б. и др. Соноеластография в диагностике образований яичников // Кремлевская медицина. Клинический вестник. – 2009. – № 3. – С. 32–37.

Лечение тазовой боли с помощью собственного метода «сухого» иглоукалывания триггерных точек под ультразвуковым контролем. Технологическая инновация

Р.В. Бубнов, А.И. Мухомор

Центр ультразвуковой диагностики и интервенционной сонографии

Клинической больницы «Феофания» Государственного управлениями делами, г. Киев

e-mail: rostbubnov@gmail.com

Большая часть болевых синдромов в клинической практике имеет миофасциальную природу, причиной которой является формирование миофасциальных триггерных точек (МТгР) [1]. Тазовая миофасциальная боль возникает чаще у женщин. Хроническая тазовая боль является широко распространенной проблемой и наблюдается у 10–15% гинекологических пациенток.

Целью исследования было изучить использование «сухого» иглоукалывания триггерных точек под ультразвуковым контролем в лечении миофасциальной боли, повысить доказуемость пункционного лечения с помощью визуальной верификации.

Был проведен обзор современных и традиционных подходов к лечению миофасциальной боли [2, 4]. В исследовании впервые была визуализирована с помощью ультразвукового (УЗ) исследования триггерная точка, проведена пункционная терапия мышц таза под УЗ-контролем. Первичный опыт внедрен в клиническую практику. Использование методики УЗ-визуализации триггера позволит значительно повысить точность выявления и специфичность верификации триггерных точек как причин миофасциальной боли, а также проводить динамический контроль эффективности их лечения. Инактивация триггерных точек путем «сухого» иглоукалывания является результатом механического воздействия иглы, поэтому она может быть успешно осуществлена без применения местных анестетиков и других материалов.

Клинический случай. У пациентки 76 лет была произведена передняя кольпоррафия с применением синтетических имплантов («сетка») по поводу цистоцеле. В поздний послеоперационный период появилась стойкая уретровлагинальная боль. По данным клинического и трансвагинального ультразвукового исследования другие вероятные органические источники боли послеоперационного периода выявлены не были. Медикаментозные методы лечения боли оказались неэффективными. Во время клинического исследования (пальпации), УЗ-визуализации выявлены основные триггерные точки в *m.obturatorius internus*; до-



Рис. 1 (а, б). Сухое иглоукалывание триггерной точки в глубоких мышцах таза (*m.levator ani*, *m.obturatorius internus*) под контролем УЗИ. А – общий вид манипуляции; Б – схема глубоких мышц таза; В – пальпация триггера в уретровлагинальном сфинктере

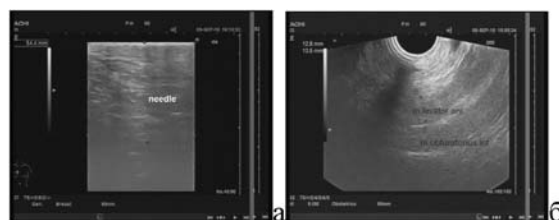


Рис. 2 (а, б). УЗ-визуализация иглы в триггерных точках в уретровлагинальном сфинктере, *m.levator ani*, *m.obturatorius internus*

полнительные триггерные точки – в уретровлагинальном сфинктере, *m.levator ani*. Визуализированы триггерные точки и проведено глубокое сухое иглоукалывание под УЗ-контролем по собственной методике [2, 3]: введена игла 28g под контролем УЗИ в триггерную точку (рис. 1, 2). Вызван эффект локального спазма, типичный паттерн отраженной боли. После трех сеансов поэтапной инактивации триггерных точек боль устранена декомпрессией *p.pudendus* в канале Alcock'a с купированием спастических явлений в мышцах.

ВЫВОДЫ

Использование собственного метода «сухого» иглоукалывания триггерных точек под УЗ-контролем является эффективным методом лечения тазовой боли миофасциальной природы. Считаем использование глубокого «сухого» иглоукалывания неадекватным без ультразвукового контроля. Прицельная пункция мышц таза невозможна без визуальной УЗ-навигации. Метод «сухого» иглоукалывания триггерных точек под УЗ-контролем может быть предложен для практического применения в лечении тазовой боли при наличии подготовленных специалистов. Необходимы дальнейшие исследования для включения метода в стандартный протокол ведения пациентов с тазовой болью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Simons D.G., Travell J.G., Simons L.S. Travell and Simons' myofascial pain and dysfunction; the trigger point manual. 2 ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1999.
2. Пат. № UA 55241 U, Україна, МПК А61В 8/00. Спосіб виявлення триггерних точок при міофасціальному больовому синдромі – корисна модель / Бубнов Р.В. – Опубл. 10.12.2010. Бюл. № 23, 2010 р.
3. Пат. № 57287 U, Україна. Спосіб лікування міофасціального больового синдрому – корисна модель. МПК А61Н 39/00 А61В 8/00 А61Р 21/00 / Бубнов Р.В. – опубл. 25.02.2011, Бюл. № 4, 2011 р.
4. Bubnov R.V. The use of trigger point dry needling under ultrasound guidance for the treatment of myofascial pain (technological innovation and literature review) (in english) // Лікарська справа. – 2010. – № 5, 6 (1106). – С. 56–64.

Сучасні тривимірні технології візуальної діагностики в гінекологічній практиці

Р.В. Бубнов, О.І. Мухомор

Клінічна лікарня «Феофанія» Державного управління справами,
Центр ультразвукової діагностики та інтервенційної сонографії
e-mail: rostbubnov@gmail.com

Для діагностики гінекологічних захворювань використовуються всі методи променевої діагностики – ультрасонографія з ефективним Допплером, соноеластографією, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія, позитронно-емісійна томографія, гістроскопія тощо. Інформація, отримана за допомогою даних методів, є досить різномірною, потребує узагальнення шляхом створення загальнодоступної моделі. Більшість процесів у сучасній медицині приймають цифровий формат. Отримання цифрового формату (дигіталізація) є відправною точкою для вимірювання. Тривимірні зображення можуть вважатися максимально інформативними візуальними моделями досліджуваних об'єктів. Найбільш перспективним можна вважати застосування даних тривимірного дослідження в інтраопераційній навігації та комп'ютерному моделюванні інвазивних маніпуляцій. Сучасна оперативна гінекологія – це складний комплекс різних елементів. Домінуюча тенденція розвитку оперативних втручань полягає у зниженні їх травматичності, підвищенні надійності та косметичних характеристик. У процесі підготовки до оперативного втручання все частіше використовуються всі доступні візуальні матеріали, найчастіше представлені у двовірному зображенні. Сучасні способи діагностики з використанням ультразвукової діагностики (ультрасонографії, УЗД), комп'ютерної томографії (КТ), магнітно-резонансної томографії (МРТ) дозволяють визначити точну локалізацію патологічного вогнища. Майже всі хірургічні процедури можуть бути розподілені на два етапи: перший – отримання доступу до тканини-мішені, другий – власне лікувальний з доставленням лікарського засобу до місця. Більшість ускладнень хірургічних маніпуляцій частіше пов'язано з дефектом прямого доступу, а не з самим втручанням на об'єкті. Рішення саме задач оптимізації доступу є найбільш ефективним способом якісного поліпшення передопераційної діагностики та підвищення точності хірургічних маніпуляцій.

Тривимірне моделювання біомедичних об'єктів усе ширше застосовується в сучасній клінічній практиці для діагностики, на етапі доопераційного планування втручання, у навчальному процесі для виготовлення віртуальних тренажерів, в науково-дослідних розробках для, наприклад, створення анатомічних схем, моделей внутрішніх органів людини, в перспективних дослідженнях з метою формування модельованої інтервенційної медицини та загальної моделі знань про пацієнта.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Тривимірне моделювання біомедичних об'єктів – це процес створення воксельних та векторних тривимірних моделей різних органів та частин тіла людини. Процес моделювання представляє собою напівавтоматичне сегментування медичних даних різної природи – даних УЗД, КТ та МРТ, даних позитронно-емісійної томографії (ПЕТ), мікроскопії, стереофотограмметрії, фотографічних, ендоскопічних даних та ін. [1].

РЕЗУЛЬТАТИ

Для вирішення задач тривимірного моделювання існують різні види програмного забезпечення. Для обробки даних, реєстрації та сегментації УЗД, КТ, МРТ, ПЕТ використовують спеціальні програми для обробки медичних зображень, такі як Mimics, 3D doctor та ін. Для обробки ультразвукових сканів використовують напівавтоматичне-напівручне експертне сегментування, надаючи перевагу різним методам залежно від типу ультразвукового зображення.

У деяких випадках немає особливої необхідності створювати безліч міліметрових зрізів, достатньо кількох ракурсів і центрального зрізу, щоб створити модель.

Фотографічні дані формують з великої кількості фотографій, виконаних з різних ракурсів. Подібним чином реєструються ендоскопічні, лапароскопічні зображення. Тривимірні моделі формують із застосуванням методу фотограмметрії на основі обробки множини фотографій. Тривимірний лазерний сканер оптимально використовувати для створення моделей дрібних об'єктів.

В окремих випадках, коли не потрібні висока чіткість та деталізація, допустимим є створення тривимірних моделей у таких програмах, як, наприклад, 3DS Max.

ВИСНОВКИ

Розроблені технології інтегрованого тривимірного моделювання візуальних даних можуть лягти в основу як планування сучасних терапевтичних та хірургічних втручань у практиці гінекології, так і для розробки нових, індивідуально адаптованих інтервенційних методик під візуальним, у т.ч. сонографічним контролем, а також розробки віртуальних тренажерних комплексів, які знайдуть своє застосування в багатьох сферах клінічних та наукових досліджень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Патент U2011 00988 Україна. Спосіб інтегрованого тривимірного моделювання біомедичних об'єктів / Бубнов Р.В. (вх. 775247, 31.01.2011).

Можливості сонографії в діагностиці та оцінці ефективності лікування гестаційної трофобластичної хвороби

Т.М. Козаренко¹, Л.І. Воробьова²

¹НМАПО ім. П.Л. Шупика, м. Київ

²ДУ «Інститут раку», м. Київ

e-mail: takozar@mail.ru

Гестаційна трофобластична хвороба (ГТХ) поєднує кілька взаємопов'язаних патологічних станів трофобласта і має такі доброякісні та злоякісні форми: повний і частковий міхуровий занос (МЗ), постміхурова трофобластична пухлина (ПТп), хоріокарцинома (ХК) і трофобластична пухлина плацентарного місця (ТПп).

Пухлина трофобласта може виникнути після будь-якої вагітності, але злоякісна її форма спостерігається лише внаслідок МЗ. Приблизно 80% випадків ГТХ становлять хворі на МЗ, 15% – на постміхурову Тп та 5% – на ХК.

Метою дослідження було оцінити можливості сонографії в діагностиці та оцінці ефективності лікування трофобластичних пухлин (Тп) матки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 63 пацієнтки з гестаційною трофобластичною хворобою віком від 17 до 48 років. Трансабдомінальне (ТАС) і трансвагінальне (ТВС) дослідження починали в режимі сірої шкали. Метою цього етапу обстеження була візуалізація Тп та її анатомічне розташування, оцінка її структури, ехогенності, форми, розмірів. Характер васкуляризації Тп оцінювали за допомогою режимів кольорового (КДК) та енергетичного (ЕДК) доплерівського картування та імпульсної доплерографії.

Оцінку кровотоку в матковій, внутрішньоматкових артеріях та в судинах Тп проводили як на підставі безпосереднього вимірювання параметрів, так і за допомогою розрахунків на їхній основі індексів. Моніторинг хворих на ГТХ проводили перед початком лікування, в процесі та після хіміотерапії.

Усі описані випадки морфологічно верифіковані: у 21 пацієнтки була встановлена хоріокарцинома, у 42 – МЗ із різним ступенем прояву проліферації хоріального епітелію.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

У наших дослідженнях під час сонографії виявляли трофобластичні вузли із розширеними та звивистими судинами, розташованими переважно по периферії вузла, та вузли з поодинокими судинними локусами в центрі пухлини (малюнок).

У 5 (23,8%) випадках, коли виявляли змішаний тип вузла, превалював судинний компонент у 2 (9,5%) пацієнток (таблиця).

У 8 (38%) хворих у пухлині трофобласта візуалізували гіпо- та анехогенні структури від 0,8 до 1,8 см (лакуни) – вогнища некрозу. ТВС ЕДК дозволила виявити повну регресію пухлини у 53 хворих. Після першого курсу хіміотерапії у зо-



ТВС ЕДК. У проекції (Тп) візуалізуються множинні судинні локуси

бражені Тп відзначали: чіткість контурів; зменшення її розмірів у діаметрі більш ніж на 30%; структура набувала однорідності, спостерігалось значне зменшення кількості кольорових локусів – до 1–2 на 1 см², наприкінці лікування атипівні вогнища васкуляризації зникали. Значення показників кровотоку в маткових артеріях змінювалися таким чином: PSV на початку лікування становила (58,1±1,7 см/с) і в процесі терапії поступово знижувалася до норми (51,2±0,7 см/с); RI – 0,47±0,8 на початку лікування, а в кінці становив 0,88±0,2; PI на початку лікування – 0,8±0,3, збільшувався в процесі лікування і при його завершенні відповідав віковій нормі; судини маткового сплетіння зменшувалися від 7 мм до 5 мм у діаметрі впродовж лікування.

ВИСНОВКИ

Отже, на основі проведених досліджень можна зробити висновок, що для хоріокарциномних вузлів характерна наявність судинних локусів переважно по контуру вузла (у 17 з 21 хворої) – 80,9%, а для постміхурових трофобластичних пухлин – переважно в центрі вузла (34 з 42 випадків) – 80,9%. Об'єктивними УЗ-критеріями регресії Тп є: зменшення розмірів трофобластичної пухлини, зміна її структури в бік однорідності, чіткість контуру, збіднення судинного рисунку, нормалізація показників кровотоку по маткових артеріях.

Особливості судинного рисунка трофобластичних вузлів

Судинний рисунок трофобластичних вузлів	Постміхурова ТП	Хоріокарцинома	Кількість хворих	%
Судинні локуси переважно в центрі вузла	34	4	38	60,3
Судинні локуси переважно по контуру вузла	8	17	25	39,7

Инновационные технологии в комплексной диагностике узловых мастопатий и дифференциальная диагностика с узловыми образованиями грудных желез

А.С. Крахмалева, Т.С. Головки, Л.П. Крахмалева

Национальный институт рака

Целью работы является изучение современных технологий диагностики грудных желез с использованием новейших методов визуализации, которые позволяют выявить узловые образований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период с 2004 по 2011 г. в поликлинике Национального института рака нами было обследовано 593 женщины в возрасте от 20 до 60 лет с целью выявления узловых образований. Этим больным для уточнения диагноза дообследовали с помощью рентгенологических и ультразвуковых методов. Женщинам в возрасте до 40 лет в первую очередь проводилось ультразвуковое исследование, которое в случаях необходимости (43 случая, 11 %) дополнялось рентгенологическим. Женщинам в возрасте от 40 до 60 лет проводились как рентгенологическое, так и ультразвуковое исследование. Рентгенологическое исследование в двух стандартных проекциях выполняли на маммографическом аппарате «Senographe-600T» компании «General Electric Medical Systems», а традиционное ультразвуковое – на аппаратах Hitachi 8500 и EUB 300 с линейными датчиками с частотой 5–10 МГц и 6–14 МГц.

После проведения рентгенологического исследования диагноз остался неясным у 52 пациенток (31 пациентка с узловыми образованиями неясного генеза и 21 – с подозрением на рак). При проведении ультразвукового исследования данная группа состояла из 45 человек. Этим женщинам проведено комплексное обследование, которое включало дополнительные маммографические укладки и прицельные снимки. Ультразвуковое исследование в В-режиме дополнялось цветным (ЦДК) и энергетическим (ЭДК) доплерографическим картированием. В этих же случаях нами был применен новый метод «визуальной пальпации» – эластография. Так же 15 женщинам было проведено МРТ-исследование с динамическим контрастированием. Верификация проводилась путем взятия биопсийного материала как под контролем УЗИ (23 пациентки), так и при помощи стереотаксической приставки Logad фирмы Hologic (15 пациенток).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате проведенных комплексных исследований (рентгенологического исследования с дополнительными укладками и прицельными снимками, ультразвукового исследования в В-режиме с выполнением ЦДК, ЭДК и эластографии) 388 больных с узловыми образованиями диагноз узловой фиброаденоматоз установлен у 67 пациенток.

По результатам исследования определены наиболее характерные рентгенологические признаки узловой фиброаденоматоза: четкие (46,3%), неровные контуры (73,1%); неправильная форма (61,2%), неоднородная структура (74,6%) за счет преобладания железистого (55,2%) или фиброзного компонента (23,9%), размеры до 2 см (32,8%), отсутствие реакции окружающей ткани (94%). При ультразвуковой диагностике и доплерографии для узловой фиброаденоматоза были наиболее характерны: нечеткие (46,3%), неровные контуры (86,6%), неправильная форма (73,1%), неоднородная структура (80,6%), преобладание в патологическом очаге железистой ткани (43,3%); как правило, дорсальное усиление и бо-

ковые акустические тени не наблюдались. При исследовании в режиме цветного доплерографического картирования патологические образования чаще аваскулярны (43,3%). В части случаев (14,9%) при применении энергетического доплерографического картирования выявлены единичные интранодулярные сосуды. Количественная оценка показателей кровотока свидетельствует, что максимальная систолическая скорость (PSV) в пределах 0,19±0,1 м/с, конечная диастолическая скорость (EDV) = 0,07±0,04 м/с, индекс резистентности (RI)=0,65±0,1. На эластограммах исследуемые узловые участки диффузно чаще окрашивались в синий цвет с преобладанием голубого и светло-зеленого оттенков, что свидетельствует о незначительной плотности и менее эластичной структуре, чем в окружающих тканях (41,4%). При хорошо развитой системе протоков также определялись красные линейные сигналы. При исследовании регионарных зон лимфооттока патологии не выявлено.

МРТ-признаками узловой фиброаденоматоза являлись асимметричные единичные (60%) или множественные (40%) гиперэхогенные участки неоднородной структуры (100%) с нечеткими контурами (96%), умеренным накоплением (80%) и быстрым выведением контрастного вещества (86,6%).

Стереотаксическая биопсия позволила произвести адекватное гистологическое исследование препаратов в пределах резекционной линии у 15 женщин. В 2 случаях на маммограммах в структуре узловой фиброаденоматозной участка резкой степени выраженности были выявлены сгруппированные микрокальцинаты (в первом случае – группа из 3–6 штук, во втором – множественные, сосредоточенные на площади до 1 см). В 1 из них при доплерографическом исследовании в структуре узла определялись единичные выраженные сосудистые сигналы. При эластографии внутри узла определялся темно-синий плотный очаг, который сохранялся при смене положения датчика и разной компрессии. Эти случаи были расценены как подозрение на рак и были подтверждены при гистологическом исследовании.

У 1 больной был заподозрен преинвазивный рак грудной железы. Во втором случае после окончательного гистологического исследования был выявлен инфильтративно-дольковый рак, карцинома I степени злокачественности. В третьем случае на фоне крови, местами слизистой субстанции определялись многоядерные клетки типа железистого эпителия с признаками пролиферации и дистрофии. В четвертом случае гистологически был верифицирован хронический воспалительный процесс. В остальных случаях гистологического исследования была выявлена мастопатия.

ВЫВОДЫ

Как показали результаты наших исследований, наиболее сложной диагностируемой патологией, входящей в синдром узловой образования грудной железы, является узловая фиброаденоматоз. Оптимальный комплекс диагностических методов для распознавания этих состояний требует не только традиционных методов диагностики, таких как маммография и УЗИ, но и выполнения при необходимости дополнительных исследований – полипозиционной и прицельной маммографии, ЦДК, ЭДК, эластографии и МРТ, дополненных верификацией при помощи стереотаксической биопсии.

Пам'яті Бакшеєва Миколи Сергійовича (1911–1974)

Народився 1 травня 1911 р. в селі Стариково біля міста Белгород Харківської губернії. Родина Миколи Сергійовича була заможною, багаточисельною: 4 брати та 3 сестри.

У селі їх вважала куркулями, хоча наймитів у них не було, статок заробляли своїми мозолями.

У 1922 р. на очах 11-річного Миколи під час підрізки саду сусід голитьба-п'яниця із рушниці застрелив батька Миколи Сергійовича.

Усі клопоти на себе взяв старший брат Іван Сергійович, який став для дітей за батька.

Після закінчення школи Микола Сергійович разом із сестрою Ганною Сергіївною поступили в Харківський медичний інститут. Після закінчення інституту працював у Харківській лікарні хірургом.

У Харкові Микола Сергійович ще під час навчання познайомився та потім одружився з Аглаєю Олександрівною, з якою прожив усе своє життя. Виховали сина Миколу, який, на жаль, прожив дуже мало, всього 38 років. Онук – Сергій.

Під час військової служби Микола Сергійович працював лікарем на погранзаставі. Там у дружини начальника застави був виявлений туберкульоз легенів, і Микола Сергійович був вимушений її лікувати і сам захворів на туберкульоз.

Після закінчення військової служби почав роботу ординатором на базі лікарні, де була кафедра акушерства і гінекології 1-го Харківського медичного інституту. Працелюбність, наполегливість, широка медична ерудованість Миколи Сергійовича сподобалися завідувачу кафедри професору Петру Хажинському і він зарахував Миколу Сергійовича на посаду асистента кафедри. У 1941 р. Микола Сергійович успішно захищає кандидатську дисертацію. У зв'язку із загостренням туберкульозу їде в тубсанаторій в Ялту, а з початком війни повертається в Харків, де працює акушером-гінекологом. Після визволення Харкова від окупантів працює асистентом, а з 1948 по 1950 р. – доцентом кафедри акушерства і гінекології у Львівському медінституті. У 1950 р. Міністр охорони здоров'я П.Л.Шупік запропонував Миколі Сергійовичу очолити кафедру акушерства і гінекології та деканат медичного факультету в Ужгородському університеті.

У 1951 р. Микола Сергійович захищає докторську дисертацію. Великий науковий здобуток, організаційні здібності



та практичний досвід дали можливість Миколі Сергійовичу зайняти посаду завідувача кафедри акушерства і гінекології № 1 найпотужнішого і найавторитетнішого вищого навчального закладу України – Київського медичного інституту, яку він очолював з 1959 по 1974 р. Одночасно його призначили головним акушером-гінекологом України, а громада акушерів обрала його головою наукового товариства акушерів-гінекологів України.

Величезну увагу Микола Сергійович приділяв навчальному процесу на кафедрі. Лекції професора відзначалися великою майстерністю, емоційністю, і студенти конспектували всі лекції Миколи Сергійовича не тому, що це перевірялося, а тому, що його лекції були посібником в їх подальшому професійному житті.

Микола Сергійович своєю та кафедральною науковою діяльністю спрямував на вирішення найбільш актуальних проблем акушерства і гінекології: па-

тологія скоротливої діяльності матки, акушерські кровотечі, сепсис, асфіксія новонароджених, злоякісні пухлини жіночих статевих органів. Наукові роботи Микола Сергійовича були відомі і дістали визнання в усьому світі. Монографія «Маточные кровотечения» видавалась двічі, стала настільною книгою для акушерів-гінекологів радянських часів, за неї М.С. Бакшеєв одержав державну премію ім. Снегірьова.

Микола Сергійович був делегатом багатьох конгресів, з'їздів, пленумів акушерів-гінекологів, на яких завжди виступав зі змістовними доповідями, брав активну участь у дискусіях, користувався величезною повагою серед акушерів-гінекологів СРСР.

М.С. Бакшеєв свої наукові здобутки висвітлив у 15 монографіях та 350 публікаціях у відомих журналах. Під його керівництвом виконано понад 50 дисертацій, з яких 18 докторських. У 1966 р. Микола Сергійович був обраний членом-кореспондентом АМН СРСР.

Микола Сергійович був людиною надзвичайної сили волі, навіть будучи тяжко хворим, він інтенсивно працював над науковими проблемами, писав статті, читав лекції, перевіряв роботу дисертантів. У ньому поєднувався яскравий талант вченого, прекрасного викладача, клініциста і організатора охорони здоров'я.

К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»

1. Статья должна быть напечатана на одной стороне страницы через 2 интервала (поля слева — 3,5 см, справа — 1 см, сверху и снизу — по 2,5 см).
2. Статья подается на русском языке в 2-х экземплярах, подписанных всеми авторами. Каждый автор должен указать свои данные (фамилию, имя, отчество, научное звание (должность), научную степень, отрасль специализации, место работы, служебный адрес, почтовый индекс, служебный и домашний телефоны, факс).
3. Фамилию автора необходимо указать на первой странице, далее должны следовать название статьи и название организации, на базе которой были проведены исследования, наблюдения и т.д.
4. Текст статьи и материалы к ней должны быть отредактированы и проверены автором. Содержание статьи должно иметь практическую направленность. К статье должны быть приложены все используемые в работе таблицы, иллюстрации, список литературы и акт экспертизы.
5. Ф.И.О. автора, название статьи, резюме и ключевые слова подаются на русском, украинском и английском языках.
6. Требования к иллюстративному материалу:
 - Иллюстрация может быть подана в виде: фотографии, слайда, рентгенограммы, электронного файла.
 - Иллюстрация должна быть подготовлена на высоком качественном уровне.
 - Поданные иллюстрации должны соответствовать основному смыслу статьи.
 - Иллюстрация должна быть максимально разгружена от надписей, которые следует перенести в подпись к ней.
 - Подписи к иллюстрациям подаются на листе бумаги в конце статьи.
- Каждая иллюстрация должна иметь общее название.
- На обратной стороне иллюстрации необходимо указать порядковый номер, «верх» либо «низ».
- Иллюстрации следует передавать в отдельном конверте с указанием названия статьи и Ф.И.О. автора.
- В статье следует указать место, где, по мнению автора, желательнее было бы поместить иллюстрацию.
- Иллюстрация, поданная в электронном виде, должна быть в формате EPS, TIF или JPEG и иметь разрешение не менее 300 dpi (масштаб 1:1).
7. Таблицы должны быть компактными. Название столбцов и строк должны соответствовать их содержанию, текст подается без сокращений.
8. Список цитированной литературы подается в соответствии с общепринятыми правилами оформления.
9. В статье не допускается сокращения слов, кроме общепринятых в научной литературе. Все измерения подаются в системе единиц СИ.
10. Статья должна содержать практические выводы и рекомендации для клиницистов.
11. Редакция оставляет за собой право редактировать статьи.
12. При несоблюдении указанных требований оформления статьи, редакция возвращает ее авторам без рассмотрения.
13. Статья должна быть записана в формате WORD-97, 98, 2000–2003; размер шрифта — 12 пунктов.
14. Материалы статей, принятых к печати (рукописи, иллюстрации, дискеты), не возвращаются.

Статьи просим присылать по адресу:

Адрес: 04108, г. Киев, проспект Правды, 31-А, офис 383

Тел./факс: (044) 220-15-66, 220-15-67.

«Медицинский издательский дом «Профессионал», e-mail: office@zdr.kiev.ua

НАШИ ПРАВИЛА:

из букв в помеченных клетках сложите ключевое слово и пришлите на адрес редакции на открытке с пометкой «КОНКУРС КРОССВОРДОВ», ЗЖ №4 или на электронную почту редакции office@zdr.kiev.ua

**до 10 июля 2011 г.
(по почтовому
штемпелю).**

По телефону, факсу и другими способами ответы не принимаются. Не забудьте указать свои имя, фамилию и точный адрес.

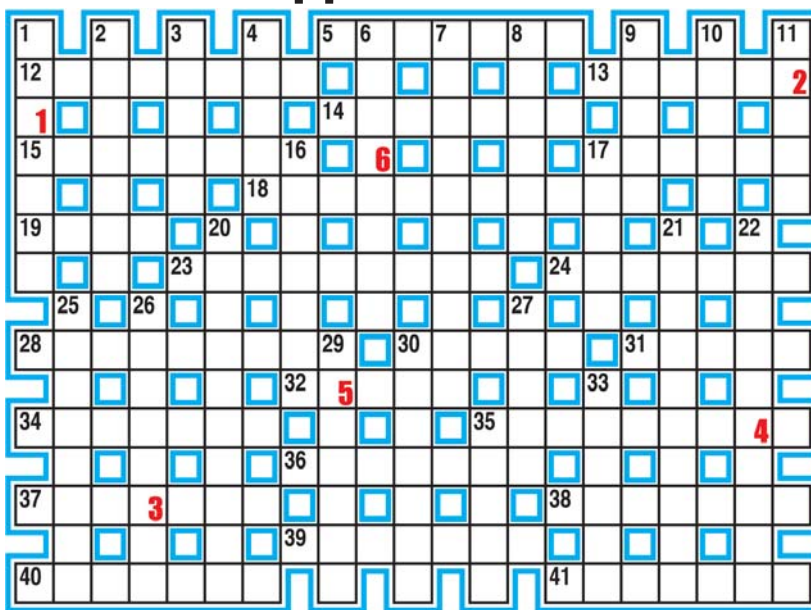
Победители конкурса кроссвордов опубликованного в журнале «Здоровье женщины» №2/2011

1. Нестеренко В.Т., г. Харьков
2. Горбач С.С., г. Киев
3. Дорошенко А.И., г. Львов
4. Савицкий А.О., г. Киев
5. Петренко А.Ф., г. Винница.

**Первые пять
счастливчиков, кто
правильно разгадает
кроссворд, получат
приз – банное
полотенце**



КРОССВОРД



ПО ГОРИЗОНТАЛИ:

5. Небольшой костный осколок.
12. Орган, основная функция которого заключается в обеспечении эмбриона необходимыми питательными веществами, удалении продуктов его жизнедеятельности и осуществлении газообмена.
13. Недержание мочи.
14. Одно из направлений профилактической медицины. Изучает влияние условий жизни и труда на здоровье человека.
15. Тошнота и прочие недомогания – весьма распространенное явление в первый триместр беременности.
17. Как переводится на русский слово «nigridina»?
18. Хирургическая операция, заключающаяся в рассечении брюшной стенки.
19. Ночное светило.
23. Ценнейший ягодный кустарник.
24. Анаболик и андроген.
28. Какой гриб легко спутать с бледной поганкой?
30. Тромб или иной объект, который заносится с кровью в сосуд и закупоривает его.
31. Специфический нарост на пятке.
32. Шинковка.
34. Божье Слово, избавляющее от душевных недугов.
35. Открытый конец ободочной кишки, выведенный на переднюю брюшную стенку и укрепленный там.
36. Специалист по проблемам опорно-двигательного аппарата.
37. В спорах и мякоти этих грибов имеется вещество хитинманноза, которое не переносят гельминты всех видов.
38. Утолщение эпидермиса и эпителия слизистых оболочек с удлинением межсосочковых отростков.

39. Противовоспалительный жаропонижающий лекарственный препарат.
40. Самый популярный курорт Таиланда.
41. Набор лекарств, инструментов и т.п. (перен.)

ПО ВЕРТИКАЛИ:

1. Медицинская лопаточка.
2. Швейцарский педиатр. Его именем названа врожденная гипопластическая анемия.
3. Инертный газ.
4. Часть головного мозга, расположенная между спинным мозгом и полушариями большого мозга.
6. Фаллопиева труба и яичник.
7. Искусственное отверстие в перстневидном хряще и мягких тканях шеи.
8. Как называется сращение правой и левой лобковых костей таза?
9. Страна йогов.
10. Жидкая ткань организма, циркулирующая по всему телу.
11. Компот из сухофруктов.
16. Неправильное положение века – плоскость его свободного края обращена к главному яблоку.
17. Из хвои какого дерева синтезируют камфору?
20. Русский и советский военный хирург, создатель мази с легко узнаваемым запахом.
21. Что происходит с предсердиями при мерцательной аритмии?
22. Распространенная доброкачественная опухоль в гинекологии.
25. Наружная часть уха.
26. Тот, кто живет с верой во все хорошее.
27. Чем лечит криотерапия?
29. Омертвевший участок кости.
30. Псевдоэрозия шейки матки.
33. Бисопролол.
35. Кисломолочный продукт.

3 дні – 3 таблетки.



Просто та дієво

АЗИМЕД®



АЗИМЕД® (азитроміцин) – сучасний макролідний антибіотик широкого спектру дії для терапії інфекцій дихальної, сечостатевої систем та шкіри.

Переваги препарату:

- Перший серед вітчизняних азитроміцинів з доведеною біоеквівалентністю оригінальному препарату¹.
- Простий та ефективний курс лікування – 3 дні по 1 таблетці^{3,4}.
- Доведена ефективність та безпека^{1,5,6,7}.
- Підтверджена якість за розумною ціною^{1,2}.

1. Звіт «Вивчення біоеквівалентності препаратів Азимед®, таблетки, вкриті плівчатою оболонкою, по 500 мг., виробництва ВАР «Київмедпрепарат» (Україна) та Сумамед, таблетки, по 500 мг., виробництва «Pliva» (Хорватія) за участю здорових добровольців».
2. Джерело Фармстандарт розн. 1-9 міс. 2010 р.
3. Згідно інструкції по застосуванню препарату Азимед® Корпорації Артеріум
4. Price E. Rev. Contemp. Pharmacother. 1994; 5: 341 - 349
5. Пневмонії: метод. рек./ Мавродій В.М., Смоляний А.П. - Одеса: Фотосинтетика, 2006. - 30 с.
6. Оцінка ефективності та особливості застосування препарату Азимед® в лікуванні уrogenітального хламідіозу// Мавров Г.И., Чинів Г.Л. Здоровье мужчины. - 2007г., N 2. - С. 212.
7. Франкенберг А.А. Досвід застосування препарату Азимед® в лікуванні рецидивів уrogenітального хламідіозу/ Здоровье мужчины - 2007 г., N 2 (стор. 125-129)

Регістраційне посвідчення МОЗ України № UA/7234/02/01 від 21.07.2010 р.



Додаткова інформація по продукту

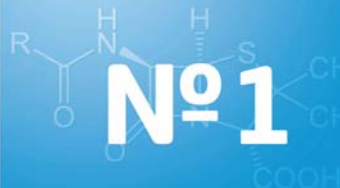
0 800 307 000*

* дзвінки зі стаціонарних телефонів у межах України безкоштовні

Ближче до людей

 **ARTERIUM**

Артеріум – дієві ліки, що вироблені в Україні.



№1

за обсягом продажу на ринку протимікробних препаратів*

№1

за кількістю молекул антибактеріальних препаратів різних класів, представлених в Україні*

№1

за досвідом виробництва** антибіотиків в Україні (Перший в історії України виробник антибіотиків - пеніцилін, 1949 р.)

60 років

досвіду виробництва антибактеріальних препаратів



* за даними ТОВ Моріон за 1-ше півріччя 2010 року (система дослідження ринку «Фармстандарт»).

** До корпорації АРТЕРІУМ входять ВАТ КІЇВМЕДПРЕПАРАТ, АТ ГАЛИЧФАРМ

Ближче до людей

 **ARTERIUM**