

Здоровье женщины



ISSN 1992-5921

№5 (71) '2012

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

NUCOMED

ДИСТАНЦИОННОЕ
ОБУЧЕНИЕ 9

ПАПИЛЛОМАВИРУСНАЯ
ИНФЕКЦИЯ И
ВЛАГАЛИЩНЫЙ
МИКРОБИОЦЕНОЗ 26

ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНЫЕ
СОСТОЯНИЯ У
БЕРЕМЕННЫХ 32

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД
НА ПРОЛАПС
ГЕНИТАЛИЙ 40

УГРОЗА ПРЕРЫВАНИЯ
БЕРЕМЕННОСТИ В
РАННИЕ СРОКИ 50

РЕКОМЕНДАЦИИ ПО
АНТИБИОТИКО-
ПРОФИЛАКТИКЕ
В ГИНЕКОЛОГИИ 62

АКТОВЕГІН



Потужний
універсальний
антигіпоксанти
для профілактики
і лікування
ішемічного
ураження
органів і тканин

ЕНЕРГІЯ ЖИТТЯ

- Висока ефективність та безпека, доведена багаторічною клінічною практикою
- Прогнозований ефект у складі комплексної терапії
- Широкий вибір лікарських форм



Препарат
2006, 2010 та 2011 року
у Національному рейтингу
«ПАНАЦЕН»



ТОВ «Нусомед Україна»: Україна, 03150, м. Київ, вул. Червоноармійська, 55Г
Тел.: +38 (044) 390 09 09, факс: +38 (044) 390 29 29, www.nucomed.ua
ПІЛ МЗД України №184/10/22-02/01, №184/10/23-02/01, №184/10/24-02/01, №184/10/25-02/01,
№184/10/26-02/01, №184/10/27-02/01, №184/10/28-02/01, №184/10/29-02/01, №184/10/30-02/01,
№184/10/31-02/01, №184/10/32-02/01, №184/10/33-02/01, №184/10/34-02/01, №184/10/35-02/01, №184/10/36-02/01,
№184/10/37-02/01, №184/10/38-02/01, №184/10/39-02/01, №184/10/40-02/01, №184/10/41-02/01, №184/10/42-02/01,
№184/10/43-02/01, №184/10/44-02/01, №184/10/45-02/01, №184/10/46-02/01, №184/10/47-02/01, №184/10/48-02/01,
№184/10/49-02/01, №184/10/50-02/01, №184/10/51-02/01, №184/10/52-02/01, №184/10/53-02/01, №184/10/54-02/01,
№184/10/55-02/01, №184/10/56-02/01, №184/10/57-02/01, №184/10/58-02/01, №184/10/59-02/01, №184/10/60-02/01,
№184/10/61-02/01, №184/10/62-02/01, №184/10/63-02/01, №184/10/64-02/01, №184/10/65-02/01, №184/10/66-02/01,
№184/10/67-02/01, №184/10/68-02/01, №184/10/69-02/01, №184/10/70-02/01, №184/10/71-02/01, №184/10/72-02/01,
№184/10/73-02/01, №184/10/74-02/01, №184/10/75-02/01, №184/10/76-02/01, №184/10/77-02/01, №184/10/78-02/01,
№184/10/79-02/01, №184/10/80-02/01, №184/10/81-02/01, №184/10/82-02/01, №184/10/83-02/01, №184/10/84-02/01,
№184/10/85-02/01, №184/10/86-02/01, №184/10/87-02/01, №184/10/88-02/01, №184/10/89-02/01, №184/10/90-02/01,
№184/10/91-02/01, №184/10/92-02/01, №184/10/93-02/01, №184/10/94-02/01, №184/10/95-02/01, №184/10/96-02/01,
№184/10/97-02/01, №184/10/98-02/01, №184/10/99-02/01, №184/10/100-02/01.
Представлені в Україні Нусомед Остерово Марчеліо Серас Італія.



Nucomed: a Takeda Company



ФУЦИС®

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

Лідер в Україні серед препаратів флуконазолу¹



**ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2011**



**ПАНАЦЕЯ
ПРЕПАРАТ
РОКУ 2009**



UA/7617/01/01
UA/7617/01/02
UA/7617/01/03
UA/7617/01/04
UA/7617/02/01
UA/7617/03/01
UA/2203/01/01

¹ Згідно з даними системи дослідження ринку «Фармстандарт» компанії «МОРІОН» у травні 2012 р.

ТРИХОПОЛ®

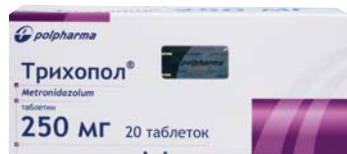
1 таблетка містить метронідазолу 250 мг

1 таблетка вагінальна містить метронідазолу 500 мг

ТРИХОПОЛ® (метронідазол) – препарат вибору для лікування бактеріального вагінозу та уrogenітального трихомоніазу, згідно рекомендацій Центру з контролю та попередження захворювань (CDC)

ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ:

- бактеріальний вагіноз
- уrogenітальний трихомоніаз
- неспецифічний вагініт
- лямбліоз
- інфекції, спричинені анаеробними мікроорганізмами
- комбінована терапія виразки шлунка та дванадцятипалої кишки, спричиненої *Helicobacter pylori*
- амебіаз



Р.П. МОЗ України: №UA/1306/01/01 від 11.10.2010, №UA/1306/02/01 від 26.08.2008.
Виробник, ЗФ «Полфарма» С.А., Польща.



polpharma

Люди допомагають Людям!

ГЕВІРАН

ацикловір - 400 мг, 800 мг
таблетки, вкриті оболонкою

ГЕВІРАН (ацикловір) – противірусний засіб, активний щодо збудників:

- простого герпесу (HSV-1, HSV-2)
- вітряної віспи
- оперізувального лишая (VZV)
- вірусу Епштейн-Барр (EBV)
- цитомегаловірусу (CMV)

ПОКАЗАННЯ ДО ЗАСТОСУВАННЯ:

- герпетична інфекція, спричинена вірусом простого герпесу, у тому числі статевих органів
- оперізувальний лишай
- вітряна віспа



Р.П. МОЗ України: №UA/7565/01/02, №UA/7565/01/03 від 15.01.2008.
Виробник, ЗФ «Полфарма» С.А., Польща.

Представництво ЗФ «Полфарма» С.А. в Україні:
вул. Спаська, 30, м. Київ, 04070. Тел.: (044) 498-90-07, факс: (044) 498-93-87. E-mail: office@polpharma.ua
www.polpharma.ua

*Відтепер герпес
знатиме своє місце!*



polpharma

Люди допомагають Людям!

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ 5 (71)/2012

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»

АССОЦИАЦИЯ ПЕРИНАТОЛОГОВ УКРАИНЫ

АДРЕС И ТЕЛЕФОНЫ РЕДАКЦИИ И ИЗДАТЕЛЕЙ

Украина, 03039, Киев, ул. Голосеевская, 13, офис 6.
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 № 6 от 13.06.2012 г.

Подписано к печати 27.06.2012 г.

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

Мнение редакции может не совпадать с мнением
авторов публикации.

Перепечатка материалов только
с письменного разрешения редакции.

При перепечатке ссылка на журнал
«ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ» обязательна.

Фотовывод и печать

ООО «Литера-друк»,
Киев, ул. Оросительная, 5-у
Тел: + 38-044-576-97-76, факс: + 38-044-576-40-46.

© Министерство здравоохранения Украины, 2012

© Национальная медицинская академия
последипломного образования
им. П.Л. Шупика, 2012

© ГУ «Институт педиатрии, акушерства и
гинекологии АМН Украины», 2012

© Институт стратегических исследований
МЗ Украины, 2012

© Ассоциация перинатологов Украины, 2012

© ООО «Редакция журнала «Здоровье женщины»,
2012

НАЦИОНАЛЬНАЯ АКАДЕМИЯ МЕДИЦИНСКИХ НАУК УКРАИНЫ
МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ УКРАИНЫ
ГУ «ИНСТИТУТ ПЕДИАТРИИ, АКУШЕРСТВА
И ГИНЕКОЛОГИИ НАМН УКРАИНЫ»
НАЦИОНАЛЬНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ им. П.Л. Шупика
МЗ УКРАИНЫ

ИНСТИТУТ СТРАТЕГИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЙ МЗ УКРАИНЫ
АССОЦИАЦИЯ ПЕРИНАТОЛОГОВ УКРАИНЫ

ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ ЗДОРОВ'Я ЖІНКИ

Всеукраинский научно-практический журнал

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

ГЛАВНЫЙ НАУЧНЫЙ КОНСУЛЬТАНТ

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

ГЛАВНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

Р. А. Моисеенко,
первый заместитель Министра
здравоохранения Украины

ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

ЭКСПЕРТНАЯ ГРУППА РЕЦЕНЗЕНТОВ

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

НАУЧНЫЕ КОНСУЛЬТАНТЫ

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

Научные редакторы

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

ДИРЕКТОР ПО РЕКЛАМЕ

И. Лукавенко

ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

А. Попильнюк

РЕКЛАМА

И. Арестович

ЛИТЕРАТУРНЫЙ РЕДАКТОР

Т. Я. Малацай

КОРРЕКТОР

Л. В. Сухих

ДИЗАЙН И ВЕРСТКА

А. А. Бондаренко

Редакционная коллегия

Т. В. Авраменко
В. М. Астахов
П. Н. Баскаков
В. А. Бенюк
В. В. Бережной
О. А. Берестовой
В. И. Бойко
Б. М. Венцковский
И. Б. Венцковская
И. Б. Вовк
Л. И. Воробьева
Ю. В. Вороненко
В. А. Владимиров
Н. И. Геньк
И. З. Gladчук
И. С. Глазков
Е. П. Гнатко
О. В. Горбунова
В. Е. Дашкевич
Ф. В. Дахно
З. М. Дубоссарская
Е. А. Дудина
Т. Д. Задорожная
В. Н. Запорожан
Л. И. Иванюта
С. О. Иванюта
Л. Д. Калужная
В. Н. Коломейчук
А. Г. Коломийцева
И. С. Лукьянова
Л. Г. Назаренко
Л. И. Омельченко
С. И. Осташко
С. П. Писарева
В. А. Потапов
В. Н. Прилепская (Россия)
А. Г. Резников
Т. Г. Романенко
О. В. Ромашенко
Н. Н. Рожковская
А. Я. Сенчук
С. Н. Сергиенко
А. И. Соловьев
А. А. Суханова
Т. Ф. Татарчук
Р. А. Ткаченко
В. А. Товстановская
Л. Е. Туманова
А. Г. Цыпкун
В. К. Чайка
Л. И. Чернышова
И. И. Хаца
З. А. Шкиряк-Нижник
Е. Е. Шунько
А. М. Юзько
С. Н. Янютя
Н. Е. Яроцкий

СОДЕРЖАНИЕ 5 (71)/2012

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

- Канефрон® Н у профілактиці акушерських і перинатальних ускладнень при захворюваннях сечовидільної системи у вагітних
В.І. Пирогова, С.О. Шурпяк, А.Г. Місюра9

НОВОСТИ. СОБЫТИЯ

- «Перинатальная медицина: от семейной амбулатории до частной клиники»
Обзор Первого международного конгресса по перинатальной медицине17

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

- Механизмы формирования обвития пуповиной вокруг плода
Л.Г. Назаренко, И.А. Семеринская22
- Папилломавирусная инфекция и влагалищный микробиоценоз
Е.Б. Рудакова26
- Внутриутробное программирование акушерской патологии у потомства: аргументы и факты
Л.Г. Назаренко, Ю.В. Сороколат29
- Железодефицитные состояния у беременных
Г.Ф. Сумская, С.В. Фомичева32
- Повышение эффективности радикального лечения предраковых заболеваний шейки матки у женщин, инфицированных вирусом папилломы человека
А.Ф. Писаренко, И.А. Писаренко, А.А. Федусенко, А.С. Семенцов, Н.С. Луценко, И.Н. Евтерева, Л.Р. Гераскина37
- Современный взгляд на пролапс гениталий
П.Н. Веропотвелян, С.Ст. Леуш, Н.П. Веропотвелян, И.В. Гужевская40

НОВОЕ В ФАРМАКОТЕРАПИИ

- Консервативное лечение миомы матки, сочетанной с простой неатипической гиперплазией эндометрия
О.М. Борис, В.В. Суменко, Л.М. Онищик, И.В. Малишева44

ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

- Загроза переривання вагітності в ранні терміни: сучасні погляди на етіологію, патогенез, діагностику та лікування (огляд літератури)
І.Б. Вовк, В.К. Кондратюк, О.В. Трохимович, А.І. Коваленко50
- Болезнь Вильсона и беременность (клиническая лекция)
А.К. Дуда, В.А. Бойко57

ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- Рекомендации по антибиотикопрофилактике в гинекологии
Американский колледж акушеров и гинекологов62

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Оптимизация лечения больных с инфекционным вульвовагинитом в клинике ургентной гинекологии
Л.П. Грек, Т.Б. Ушакова, Я.В. Лазурченко64
- Тактика ведения женщин с воспалительными процессами гениталий и острым аппендицитом
Т.В. Лещева, Т.В. Василенко66
- Стратегія і тактика при герпесвірусних ураженнях органів репродуктивної системи
В.І. Пирогова, Н.Я. Голюк, Н.С. Вереснюк69
- Реабилитация репродуктивной функции женщин при различных гиперпролактинемиях
В.Н. Запорожан, А.А. Трушкевич74
- Тактика ведения пациенток с эндометриозом на фоне хронических воспалительных заболеваний репродуктивной системы
Т.В. Лещева, Э.П. Прокопенко78

АКУШЕРСТВО

- Патогенетическая терапия невынашивания беременности у женщин с гипергомоцистеинемией и гестагенной недостаточностью
С.Б. Чечуга, Е.А. Ночвина, Сали Гамарелдин Абдалла80
- Корекція обміну оксиду азоту та нуклеїнового гомеостазу у вагітних із тиреопатіями
О.С. Паенок, А.Г. Ципкун, М.О. Костів86
- Изменение сывороточного уровня лептина и липидного профиля у беременных с преэклампсией
В.Г. Маричереда90
- Прогностичні маркери невиношування вагітності у жінок із синдромом втрати плода
С.О. Шурпяк94
- Функціональні дослідження стану ендотелію у вагітних з артеріальною гіпертензією
Т.В. Авраменко, Н.І. Гончаренко, Т.В. Коломійченко, М. Янюта Саар97
- Сравнительный анализ приборного и расчетного методов определения гемодинамического профиля у беременных с артериальной гипертензией
В.В. Рамазанов, О.В. Голяновский, В.П. Радзиховский100

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
- ПМС⁶



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. Ахвледиани 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 hémorroïdes. Société Nationale Française 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 // Gynecologie. – 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 5 (71)/2012

ГИНЕКОЛОГИЯ

Порушення менструальної функції на тлі хронічних запальних захворювань статевих органів у жінок фертильного віку та їх корекція В.В. Подольський.....	103
Гепацеф комби в комплексном леченни неспецифических бактериальных вагинитов В.А. Бенюк, Т. Р. Никонюк	109
Репродуктивное здоровье женщин после внематочной беременности Ю.П. Вдовиченко, П.Р. Волосовский	113
Воспалительные заболевания тазовых органов. Диклоберл – терапевтическая эффективность А.А. Суханова, Е.Н. Гопчук.....	115
Особливості стану молочних залоз у жінок з нереалізованою вагітністю в анамнезі О.Д. Дубенко.....	118
Молекулярно-генетичні детермінанти синдрому полікістозних яєчників В.М. Запорожан, Є.А. Полякова.....	120
Прогнозування і рання діагностика патології молочних залоз у жінок з генітальним ендометріозом Ю.М. Негребецька	124
Влияние микросателлитной нестабильности генома и метилирования гена ESR на эффективность применения гормонотерапии у больных с гиперплазией эндометрия Н.А. Шербина, М.А. Карташова	126
Тактика проведення допоміжних репродуктивних технологій у пацієнток після перенесених операцій на придатках матки С.М. Кукурудз	130

ХИРУРГИЧЕСКАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ

Діагностика і тактика хірургічного лікування поєднаної патології матки і яєчників П.М. Прудников	132
---	-----

TORCH-ИНФЕКЦИИ И ЗППП

Современные подходы к диагностике и терапии цервикальной неоплазии, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией С.И. Жук, О.А. Таран, А.Н. Кошмеринская	134
Программа профилактики перинатальной патологии при инфекционных заболеваниях урогенитального тракта у супружеских пар З.М. Дубоссарская	138
Тактика ведения пациенток с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта, ассоциированными с <i>M. hominis</i> Н.П. Евстигнеева, Ю.Н. Кузнецова, М.Р. Рахматулина, О.О. Михайлова	142
Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок з герпесвірусною та цитомегаловірусною інфекцією після застосування допоміжних репродуктивних технологій В.В. Камінський, І.М. Шипко	146

БЕСПЛОДИЕ И ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ

Особливості гормонального гомеостазу в жінок раннього репродуктивного віку зі стрес-індукованим безпліддям О.В. Булавенко, О.Л. Льовкіна	149
Роль антимюллерового гормона в оцінці оваріального резерву при безплідді, асоційованому з малими формами генітального ендометріозу О.С. Захаренко, О.М. Юзько, Л.В. Захаренко	152
Эндометриоз у пациенток с отсроченной беременностью, страдающих бесплодием П.Н. Веропотвелян, И.В. Гужевская, Н.П. Веропотвелян.....	155

ОНКОЛОГИЯ

Рак вульви – оптимізація застосування сучасних методів діагностики патології жіночих зовнішніх статевих органів Т.Є. Ткачук.....	160
---	-----

ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ

Кесарево сечение: из мифов – повседневную практику	166
---	-----

Диклоберл®

diclofenac natrium

«Золотой стандарт»

противовоспалительной терапии!

Сбалансированный ингибитор ЦОГ¹

Достоверно более высокая эффективность, чем у селективных ингибиторов ЦОГ-2²

Не уступает в переносимости селективным ингибиторам ЦОГ-2³

Не влияет на метаболизм хряща⁴

Наличие всех лекарственных форм

Возможность индивидуального подбора дозы



Доказана высокая безопасность в комбинации с кардиопротективными дозами АСК в отношении риска гастро-интестинальных осложнений в сравнении с другими НПВП (с том числе, селективными)⁵

Р. с. № UA/9701/01/01 от 02.06.2009; UA/9701/02/02, UA/9701/02/01, UA/9701/03/01 от 05.03.2010; UA/9701/04/01 от 30.03.2010

¹ T.D. Warner, F. Giuliano, I. Vojnovic, A. Bukasa, J.A. Mitchell, and J.R. Vane. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. Proc. Natl. Acad. Sci. USA Vol. 96, pp. 7563–7568, June 1999, Pharmacology.

² Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, Alegre C, Baumelou E, Begaud B, Dequeker J, Isomaki H, Littlejohn G, Mau J, Papazoglou S. Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. Meloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. Br J Rheumatol 1998 Oct;37(10):1142.

³ R.L. Dreiser, J.M. Le Parc, P. Velicitat and P.K. Lieu. Oral meloxicam is effective in acute sciatica* two randomised, double-blind trials versus placebo or diclofenac. Inflamm.res. 50, Supplement 1 (2001), S17-S23.

⁴ L. Blot, A. Marcelis, J-P Devogelaer, D-H Manicourt. Effects of diclofenac, aceclofenac and meloxicam on the metabolism of proteoglycans and hyaluronan in osteoarthritic human cartilage. British Journal of Pharmacology (2000) 131, 1413–1421.

⁵ A Lanas, L A Garcia-Rodriguez, M T Arroyo, F Gomollon, F Feu, A Gonzalez-Perez, E Zapata, G Bastida, L Rodrigo, S Santolaria, M Guell, C M de Argila, E Quintero, F Borda, J M Pique and on behalf of the Investigators of the Asociacion Española de Gastroenterologia (AEG). Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin non-steroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations. Gut 2006;55:1731-1738.



BERLIN-CHEMIE
MENARINI

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

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

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

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

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

Эл. адрес: alexandra@zdr.kiev.ua

Почтовый адрес: 03039, г. Киев, ул. Голосеевская, 13, оф. 6.

Необходимый минимум – 90% правильных ответов.

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

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

**Сертификаты (1 балл) за правильные
ответы на тесты к статье:**

**«Доброчастотные заболевания
молочных желез в практике акушера-
гинеколога» (А.Г. Корнацкая, О.Д.
Дубенко) будут высланы :**

1. Ижак В.М.- Киев
2. Ковалева Л.М.- Дьяково
3. Еременко О.И. - Чернигов
4. Головина Е. Е. - с. Крюковщина
5. Бабилова М.Б. - Ялта
6. Вагнер В.В.- Днепродзержинск

**За правильные ответы на тесты к
статье: «Хронічна серцева
недостатність у вагітних (клінічна
лекція)» (В.І. Медведь) будут высланы :**

1. Головина Е. Е. - с. Крюковщина
2. Вагнер В.В.- Днепродзержинск
3. Будовская О.В. - Херсон
4. Ковалева Л.М. -Дьяково
5. Джемилева Р.Р. - Севастополь

**За правильные ответы на тесты к
статье: «Комплексне лікування
жінок з хронічним рецидивним
генітальним герпесом,
асоційованим з інфекціями, що
поширюються статевим шляхом»
(І.Б.Вовк, А.Г.Корнацка,
О.Ю.Борисюк) будут высланы :**

1. Черновол Т.В. - Новоазовск
2. Пришляк Г.В. - Энергодар
3. Буряк М.С. - Днепродзержинск

**За правильные ответы на тесты к
статье: «Сучасна комплексна
антибіотикопрофілактика
постабортних запальних ускладнень»
(Ревенько О.О.) будут высланы ::**

1. Егорова Е.А. - Симферополь
2. Черновол Т.В. - Новоазовск
3. Вагнер В.В.- Днепродзержинск

4. Пришляк Г.В. - Энергодар
5. Головина Е.Е. - с. Крюковщина
6. Мельничук В.К. - Хмельницький
7. Стакун Н.В. - Киев
8. Ковалева Л.М. - Дьяково
9. Мартимьянова И.А. - Кельменцы
10. Буряк М.С. - Днепродзержинск
11. Дзюба С.К. - Прилуки
12. Усенко И.Н. - Кременчуг
13. Менешко Г.Н. - Кременчуг
14. Демиденко Ю.В. - Кременчуг
15. Мартиросян Ж.Р. - Кременчуг
16. Богомаз А.В. - Кременчуг
17. Самойленко П.А. - Кременчуг
18. Городецкая Ю.Н. - Кременчуг
19. Гринченко Е.В. - Кременчуг
20. Сербин Р.А. - Кременчуг
21. Ходак А.И. - Кременчуг
22. Нечуйветер Ю.А. - Кременчуг
23. Яковлева Л.В. - Кременчуг
24. Струбчевская Л.Н. - Кременчуг
25. Бондарук С.А. -Кременчуг
26. Салькова Л.М. - Житомир
27. Старвит А.Г. - БелаяЦерковь

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

Канефрон® Н у профілактиці акушерських і перинатальних ускладнень при захворюваннях сечовидільної системи у вагітних

В.І. Пирогова, С.О. Шурпяк, А.Г. Місюра

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

Розглянуті питання, що стосуються оптимізації лікування захворювань сечовидільної системи у вагітних, з метою профілактики акушерських і перинатальних ускладнень. Обстежено 70 вагітних із захворюваннями сечовидільної системи в анамнезі та 60 вагітних із безсимптомною бактеріурією. До комплексу лікування включений препарат Канефрон® Н по 2 таблетки 3 рази на добу протягом 1 міс. Показано, що у вагітних, які отримували переважно антибіотикотерапію, спостерігалась більш повільна нормалізація клініко-лабораторних показників запального процесу, побічні реакції та небажані гестаційні ускладнення, менш тривалий період ремісії порівняно з жінками, які застосовували Канефрон® Н. Отримані результати дозволяють рекомендувати Канефрон® Н як препарат вибору в лікуванні вагітних із розладами функціонування сечовидільної системи.

Ключові слова: вагітність, захворювання сечовидільної системи, терапія, Канефрон® Н.

Із екстрагенітальних захворювань вагітних патологія сечовидільної системи посідає за частотою друге місце. Найчастіше спостерігається пієлонефрит, рідше – сечокам'яна хвороба, гломерулонефрит, значне місце посідають аномалії розвитку сечовидільної системи, які часто вперше виявляються під час вагітності [13]. Бактеріальні інфекції сечовидільної системи належать до найбільш поширених захворювань і є однією з актуальних проблем акушерства, що зумовлено високим ризиком розвитку різноманітних акушерських та неонатальних ускладнень [6, 8, 18].

На сьогодні термін «інфекції сечовивідних шляхів» використовують для визначення двох станів – безсимптомної бактеріурії, коли за наявності розмноження бактерій у сечі відсутні будь-які клінічні прояви, та бактеріальної інфекції різних відділів сечовидільної системи з відповідною клінічною симптоматикою. За локалізацією уражень виділяють інфекції верхніх (пієлонефрит) та нижніх (цистит, уретрит) сечовивідних шляхів. В Україні поширеність гострого циститу становить понад 300 випадків на 100 тис. населення, хронічного циститу – 135 на 100 тис. населення. Близько 20–25% жінок переносять цистит у тій чи іншій формі як у період вагітності, так і поза нею, а майже 10% страждають на хронічний рецидивний цистит [14].

Поширеність безсимптомної бактеріурії (ББ) має ставе та вікові особливості: у здорових жінок її частота зростає з віком – з 1% у дівчаток шкільного віку до 5% у період пубертату та 20% і більше у менопаузі. Під час вагітності ББ спостерігається, за різними даними, у 2–11% випадків і в переважній більшості є проблемою, набутою до зачаття [16]. Доведено, що частота гострих маніфестних інфекцій сечовивідних шляхів залежить від виявлення та лікування у вагітних безсимптомної бактеріурії: у

разі адекватного лікування клінічні прояви запальних процесів виникають менше ніж у 5% жінок, тоді як за відсутності лікування – від 15 до 57% [6, 16]. Хоча розглядаються три варіанти розвитку безсимптомної бактеріурії – маніфестація захворювань сечовидільної системи (10%), самостійна ліквідація бактеріурії (80–70%) та її транзиторне збереження (10–20%), за відсутності виявлення і лікування ББ більш ніж у третини вагітних упродовж періоду гестації виникають клінічні прояви гострого пієлонефриту, що сприяє розвитку акушерської та перинатальної патології – загрози невиношування, передчасного відшарування нормально розташованої плаценти, передчасного розриву плодових оболонок, хоріоамніоніту, післяпологових гнійно-септичних ускладнень [11]. Ризик передчасних пологів зростає майже у 2 рази, а народження дітей з низькою масою тіла – в 1,5 разу [11]. Мимовільне переривання вагітності в II триместрі за наявності гострого пієлонефриту відбувається в кожній десятій жінки, при цьому провідна роль в невиношуванні за умов пієлонефриту належить інфекції та порушенням імунної адаптації [4]. Для пієлонефриту характерним є розвиток недостатності гормональної функції плаценти, що корелює з доплерометричними ознаками плацентарної недостатності та морфологічними змінами плаценти [12]. Крім того, пієлонефрит є одним з найбільш частих екстрагенітальних захворювань, що підвищують ризик внутрішньоутробного інфікування плода.

Хоча фізіологічна вагітність не розцінюється як чинник, що сприяє ускладненій інфекції сечовивідних шляхів, в організмі вагітної виникають передумови для розвитку та рецидивування запальних уражень сечовидільної системи. Виникнення інфекції сечовивідних шляхів у період гестації пояснюється значною мірою розвитком анатомічних та функціональних адаптаційних змін жіночого організму до вагітності. Фізіологічні зміни, що відбуваються в різних відділах сечовидільної системи, починаючи з апарату нирок, включно до сечоводів та сечового міхура, спостерігаються вже на ранніх термінах – у 7–10 тиж вагітності, досягають максимуму к періоду пологів і піддаються зворотному розвитку протягом 1–2 міс після розродження [6, 8]. Під впливом дії гормонів на специфічні рецептори сечоводів під час вагітності спостерігаються порушення уродинаміки верхніх сечовивідних шляхів (гіпокінезія, гіпотонія, дискінезія чашечно-мискової системи та сечоводів). Внаслідок стискання сечоводів вагітною маткою виникають ектазії верхніх сечовивідних шляхів, переважно справа. Під час вагітності спостерігається ослаблення зв'язочного апарату, що збільшує рухомість нирок, спричиняє нефроптоз. Під впливом високого рівня прогестерону виникають гіпотонія та дискінезія чашечно-мискової системи та сечоводів, збільшується частота міхурово-сечоводного рефлюксу та динамічної обструкції сечовивідного тракту. Це складає

умови для розвитку висхідного (уриногенного) інфекційно-запального процесу, що пов'язане з гормональними та метаболічними зсувами.

На сьогодні добре відомі чинники, що сприяють виникненню інфекційних уражень сечовивідних шляхів. Це особливості їх топографії і анатомічної структури (коротка уретра, близьке її розташування відносно піхви та прямої кишки); гормональні зміни, властиві гестаційному процесу, які зумовлюють внаслідок дії прогестерону зміни уродинаміки сечовивідних шляхів (гіпотонію і гіпокінезію ниркових мисок; дилатацію і зниження тонуусу сечоводів, частіше правого; гіпотонію і збільшення об'єму сечового міхура і залишкового об'єму сечі); везико-уретральний рефлюкс; сповільнення пасажу сечі по сечоводах не тільки внаслідок гормональної перебудови організму вагітної, але й за рахунок механічних чинників (стиснення сечоводів маткою, що збільшується, і венами яєчників, які часто варикозно змінюються під час вагітності, особливо справа, де яєчникова вена проходить в одному сполучнотканинному футлярі з сечоводом) та гіпертрофії поздовжніх м'язових волокон у нижніх відділах сечоводів; гемодинамічні порушення в нирках; значне підвищення концентрації глюкокортикоїдів на 20–28-му тижні вагітності і закономірна для гестаційного процесу імунологічна супресія; наявність вогнищ інфекції в організмі (ангіна, каріозні зуби, фурункульоз тощо) і порушень мікробіоценозу пологових шляхів; наявність безсимптомної бактеріурії (значна колонізація сечового тракту бактеріями – $>10^5$ КУО/мл); підвищення рН мочи; зміни якісного складу сечі, спадкова схильність до розвитку пієлонефриту [3, 9, 11].

За наявності імносупресії, зумовленої гестаційним процесом, та запальних захворювань нижніх відділів геніталій або вогнищ хронічної інфекції в організмі ризик інфекційних захворювань сечовивідної системи зростає у кілька разів [8, 11].

Вагітні з пієлонефритом належать до групи високого ризику щодо виникнення ускладнень, при цьому ступінь ризику розвитку ускладнень залежить від давності процесу, глибини ураження нирок, загального стану організму. Виділяють три ступеня ризику: I ступінь – неускладнений перебіг пієлонефриту, що виник під час вагітності; II ступінь – хронічний пієлонефрит, який розвинувся до вагітності; III ступінь – пієлонефрит, який перебігає з гіпертензією або азотемією; пієлонефрит єдиної нирки. Найбільш серйозні ускладнення виникають у разі III ступеня ризику, тому пролонгація вагітності при ньому протипоказана.

Запальний процес у сечовивідній системі в жінок розвивається переважно висхідним шляхом: спочатку мікрофлора колонізує уретру та сечовий міхур, наслідком чого може бути гострий цистит, за наявності міхурово-сечовідно-мискового рефлюксу відбувається інфікування ниркової миски з адгезією збудника до епітелію і, за певних умов, розвивається гострий пієлонефрит. Гематогенне інфікування нирок відбувається дуже рідко – у разі поєднання високого ступеня бактеріємії з порушенням уродинаміки або венозного відтоку [11].

Джерелом інфекцій сечовивідних шляхів є нормальна мікрофлора, що колонізує периуретральну ділянку і належить здебільшого до сімейства ентеробактерій, а також до коагулазонегативних стафілококів. Основними етіологічними агентами запальних захворювань сечовивідної системи є ентеробактерії, на частку ешерихій припадає близько 80–90% випадків. Іншими збудниками є клебсієли (7–20%), протей (9–16%), стрептококи (4–10%), стафілококи (5–4%), головним джерелом яких є

мікробіота кишечника. За даними більшості авторів, значна частота виділення *E.coli* (у 35–88% вагітних з пієлонефритом) пояснюється особливістю її чинників бактеріальної агресії: тропність до епітелію сечовивідних шляхів та паренхіми нирки, можливість розмноження у кислому середовищі, стійкість уропатогенних штамів до фагоцитозу, здатність продукувати гемолізін, адгезин, утворювати капсулу. *E.coli* у разі тривалого існування в сечовивідних шляхах може бути причиною розвитку склерозу ниркових мисок, прениркової клітковини і капсули нирок. Інший збудник, що часто виділяється, – *Proteus spp.* (5–10%); цей патоген шляхом ферментування розщеплює білки і сечовину з утворенням аміаку і інших речовин, які ушкоджують епітелій нирок і сечоводів. Персистенція *Proteus spp.* у сечовивідних шляхах може спричинити утворення каменів і часті рецидиви пієлонефриту [3, 8, 16].

Одним з наслідків гестаційної перебудови сечовивідних шляхів є зміна перебігу безсимптомної бактеріурії (ББ) порівняно із невагітними жінками, в яких ББ часто має транзитний характер. Під час вагітності внаслідок анатомо-функціональних змін сечовивідних шляхів створюються сприятливі умови для персистенції інфекції та переходу від безсимптомного перебігу до клінічно виражених форм, що спостерігається майже в 40% жінок. Цьому сприяє ослаблення місцевих захисних механізмів сечостатевої системи, прискорена реплікація мікроорганізмів, що часто призводить до зміни їх штамів на більш патогенні й резистентні і прискорення темпів колонізації ними раніше не інфікованих відділів сечовивідних шляхів [16].

Клінічна картина гестаційного пієлонефриту останніми роками зазнала змін, у більшості вагітних перебіг його має характер неструктивного запального процесу при субфебрильній або навіть нормальній температурі тіла, без лихоманки, симптомів інтоксикації, без вираженого болю в поперековій ділянці; за відсутності гострого перебігу діагностується переважно за лабораторними ознаками та даними ультразвукового дослідження нирок [5, 6, 9]. Принципова різниця між інфекцією нижніх та верхніх сечовивідних шляхів полягає не в характеристиках аналізу сечі, а в особливостях клініки: пієлонефрит обов'язково супроводжується загальною реакцією організму, цистит – обмежується місцевими проявами. Отже, якими б вираженими не були зміни в сечі, діагноз гострого пієлонефриту за відсутності явної клінічної симптоматики встановлювати не можна.

«Золотим стандартом» визначення ступеня і складу бактеріурії є посів мочи на живильні середовища з подальшим визначенням чутливості виділеної мікрофлори до антибактеріальних препаратів [15, 18]. Критерієм інфікування сечовивідних шляхів вважають виявлення більш ніж 10^5 колоній при посіві 1 мл сечі, але у вагітних з симптомами сечової інфекції і лейкоцитурією визначення меншої кількості колоній (10^3 – 10^4) бактерій, що є збудниками цих захворювань, також має діагностичне значення. Для визначення бактеріурії велике значення має техніка збору сечі. Матеріалом для мікробіологічного дослідження є середня порція сечі, одержана при спонтанному сечовипусканні після ретельної обробки геніталій.

У пацієнток з явною клінічною картиною пієлонефриту зазвичай достатньо дослідження однієї проби сечі до призначення лікування і другої – на 2–3-ту добу антибактеріальної терапії. У разі безсимптомного перебігу захворювання необхідно проведення 2–3 досліджень. Клінічно значущою бактеріурією є значна кількість одного і того самого виду бактерій у сечі – 100 тис. і більше в 1 мл у

двох послідовних аналізах, які взято через 3–7 днів, але не менше ніж за 1 добу. Визначення у двох послідовних посівах сечі одного і того самого виду бактерій дозволяє підтвердити наявність бактеріурії [3, 16]. Ці вимоги обґрунтовуються можливістю хибно-позитивних результатів майже у 20% випадків поза вагітністю, а у вагітних – до 40% [6]. Двократне визначення бактеріурії має попередити необґрунтоване антибактеріальне лікування і водночас відібрати тих пацієнток, яким таке лікування є абсолютно показаним. Іноді в разі явних клінічних проявів пієлонефриту збудники не висіваються, що найчастіше пов'язане з наявністю L-форм бактерій або участю в запаленні мікроорганізмів, виявлення яких має деякі труднощі [3].

Спектр антибактеріальних засобів, що використовуються в лікуванні інфекцій сечовивідної системи під час вагітності, в останні роки зазнав істотних змін, проте, незважаючи на наявність великого арсеналу потужних уросептиків, антибіотиків, лікування захворювань сечовивідної системи під час гестації представляє серйозну проблему [3]. Ризик розвитку ускладнень вагітності – загроза її переривання в різні терміни, розвиток прееклампсії, плацентарної недостатності і внутрішньоутробного інфікування плода в цих пацієнток продовжує залишатися високим. Крім того, застосування багатьох сильнодіючих синтетичних препаратів може спричинити неконтрольовані побічні ефекти, алергізацію вагітної і несприятливо впливати на плід [8]. На сьогоднішній день підходи до лікування неускладнених інфекцій сечовивідних шляхів у період вагітності (вибір засобу, умови і шляхи введення, тривалість курсу, наступне спостереження та попередження рецидиву) сформульовано ВООЗ і є міжнародно визнаними [9, 16, 17].

Для лікування безсимптомної бактеріурії рекомендується однократне призначення високоефективного безпечного антибіотика або проведення короткого триденного курсу лікування із використанням фосфоміцину трометамолу, амоксициліну/клавуланату, цефуроксиму, цефтибутену тощо. Недостатня ефективність антибактеріальної терапії, яка призводить до розвитку полівалентної антибіотикорезистентності збудників, несприятливий вплив на організм вагітної та плода, неможливість застосування певних груп медикаментозних засобів під час вагітності, недоцільність, а часто і неможливість повторних курсів антибактеріальної терапії потребують пошуку середників, позбавлених зазначених недоліків, але ефективних у боротьбі із мікробною контамінацією сечовивідних шляхів у вагітних [7, 17].

Одними з таких засобів є препарати фітонірингу [2, 10]. Сучасна фітотерапія посідає особливе місце в лікуванні патологій сечовивідних шляхів. Переваги якісних рослинних препаратів, серед яких одним з найбільш успішних є Канефрон® Н, очевидні: відсутність ускладнень, небажаних побічних дій, можливість застосування протягом тривалого часу [10]. Протягом багатьох років препарат Канефрон® Н використовується як основна базисна терапія або у складі комплексного лікування гострих і хронічних інфекцій сечового міхура і нирок у вагітних, а також хронічних неінфекційних захворювань нирок (гломерулонефрит, інтерстиціальний нефрит); для профілактики утворення сечових конкрементів, у тому числі після їх видалення. Рекомендації щодо застосування препарату Канефрон® Н у вагітних спираються на достатню доказову базу, накопичену у ході експериментальних і клінічних досліджень. Досліджена і доведена чутливість до препарату Канефрон® Н широкого спектра грампозитивних і грамнегативних мікроорганізмів, які є

основними збудниками інфекцій сечовивідної системи, – *Escherichia coli*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.*, *Proteus spp.*, *Pseudomonas aeruginosae*, *Staphylococcus cohnii*, *Streptococcus haemolyticus*, *Enterococcus faecalis* [1, 4], а в ряді клінічних досліджень були продемонстровані ефективність і сприятливий профіль безпеки препарату Канефрон® Н у разі застосування у вагітних, а також відсутність негативного впливу (тераторгенності) на розвиток плода [6, 12].

Додаткове включення препарату Канефрон® Н у терапію пієлонефриту у вагітних з цукровим діабетом істотно підвищує її ефективність: у пацієнток з явними клінічними проявами захворювання на 2–3 дні раніше настає поліпшення самопочуття – зникнення болювого синдрому, дизуричних явищ, ніктурії, у середньому на 1 день раніше нормалізуються температура тіла та аналізи сечі [9, 14]. У пацієнтів з ускладненими інфекціями верхніх і нижніх сечових шляхів: з гострим або хронічним циститом, гострим пієлонефритом або загостренням хронічного пієлонефриту на тлі цукрового діабету II типу або метаболічного синдрому, яким був призначений курс протимікробних засобів і 3-місячний курс Канефрону Н, препарат достовірно збільшував період ремісії захворювання [2, 10, 14]. Застосування препарату Канефрон® Н, що містить рослинні компоненти з широким спектром протимікробної дії, а також що володіє самостійним спазмолітичним і діуретичним ефектом, виправдане як у комплексі з антибактеріальними засобами, так і у формі тривалої подальшої монотерапії [1, 2, 12].

До складу Канефрону Н входить спеціальний екстракт ВНО 1040 стандартизований за складом і вмістом активних речовин з лікарських рослин: трави золототисячника (*Herba Centaurii*), кореня любистку звичайного (*Radix Levistici*), листя розмарину (*Folia Rosmarini*). Ефірні масла розмарину і любистку розширюють судини нирок, що сприяє поліпшенню кровопостачання ниркового епітелію і зменшенню реабсорбції іонів натрію і відповідної кількості води. М'яку діуретичну дію виявляють також фенолкарбонові кислоти, що містяться в екстракті розмарину, які після потрапляння в просвіт ниркових каналців створюють високий осмотичний тиск, внаслідок чого значно знижується реабсорбція води і іонів натрію. Фталіди, що містяться в екстракті любистку, справляють виражений спазмолітичний вплив, завдяки чому усувається спазм сечових шляхів, поліпшується відтік сечі і зменшується вираженість болю. Протизапальна дія препарату Канефрон® Н зумовлена наявністю розмаринової кислоти, яка гальмує синтез медіаторів запалення. Фенолкарбонові кислоти, фталіди і флавоноїди, що містяться в екстрактах рослин, володіють широким спектром протимікробної дії, крім того, в разі систематичного застосування препарату Канефрон® Н нормалізується кислотність сечі, що попереджає утворення конкрементів і перешкоджає розмноженню бактерій.

Мета нашої роботи – вивчення ефективності застосування препарату Канефрон® Н для попередження рецидивів хронічного пієлонефриту під час вагітності та розвитку висхідного інфікування сечовивідних шляхів у разі безсимптомної бактеріурії у вагітних для профілактики акушерських і перинатальних ускладнень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під спостереженням перебувало 70 вагітних у 26–28 тиж гестації з пієлонефритом у стадії неповної ремісії (I група) та 60 вагітних із ББ, що була виявлена в 16–19 тиж вагітності (II група). Масив вагітних із ББ формувався методом сліпої вибірки із вагітних, які, за

власним свідченням, не мали захворювань сечовидільної системи в анамнезі.

Залежно від призначеного лікування вагітні були розподілені на підгрупи.

Вагітні ІА підгрупи (30) отримували цефіксим перорально по 200 мг на добу впродовж 5 діб [5, 6], вагітні ІВ підгрупи (40) отримували в комплексі з аналогічною антибіотикотерапією препарат Канефрон® Н по 2 таблетки 3 рази на добу протягом 30 днів. Вагітні із ББ ПА підгрупи (30) отримували фосфоміцину трометамол 3 г/добу (одноразово), вагітним ІІВ підгрупи (30) призначали тільки Канефрон® Н по 2 таблетки 3 рази на добу протягом 30 днів.

Вік пацієнток коливався від 18 до 32 років. Повторно-вагітних було 48,5% (63 пацієнтки), з них більшість належали до І групи (41–58,6%).

Об'єктивне загально-соматичне та акушерське обстеження вагітних проводили рутинними методами. У кожній вагітній в динаміці досліджували загальні аналізи крові і сечі, проводили мікроскопічне дослідження мазків з уретри, піхви і шийки матки, ультрасонографічну оцінку сечовидільної системи, визначали концентраційну і видільну функцію нирок. Сечу для бактеріологічного дослідження збирали у стерильний посуд після ретельного туалету статевих органів. Для дослідження використовували середню порцію сечі. Для визначення ступеня бактеріурії використовували метод Гоулда. Діагноз ББ встановлювали, якщо у двох послідовних аналізах сечі виділяли один і той самий штам бактерій в кількості понад 10^5 КУО/мл. Вагітні вели щоденник самопочуття, оцінки скарг з боку сечовидільної системи протягом 3 міс (під час і після завершення лікування). Стан фетоплацентарного комплексу оцінювали шляхом проведення ультразвукової фетоплацентометрії, непрямой кардіотокографії.

Статистичний аналіз отриманих результатів проводився за допомогою комп'ютерних програм Microsoft Excel, Statystyka 6.1.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У всіх вагітних І групи в анамнезі спостерігались епізоди інфекцій сечовидільної системи, неодноразові курси антибіотикотерапії з прийомом до та під час вагітності від одного до чотирьох груп препаратів, що на сьогодні використовуються для лікування запалень сечової системи. У 18 (25,7%) вагітних історія захворювання почалася після початку статевого життя і перенесеного циститу, у 12 (29,3%) повторно-вагітних під час попередніх вагітностей було від одного до трьох епізодів загострення пієлонефриту з вираженою клінічною картиною.

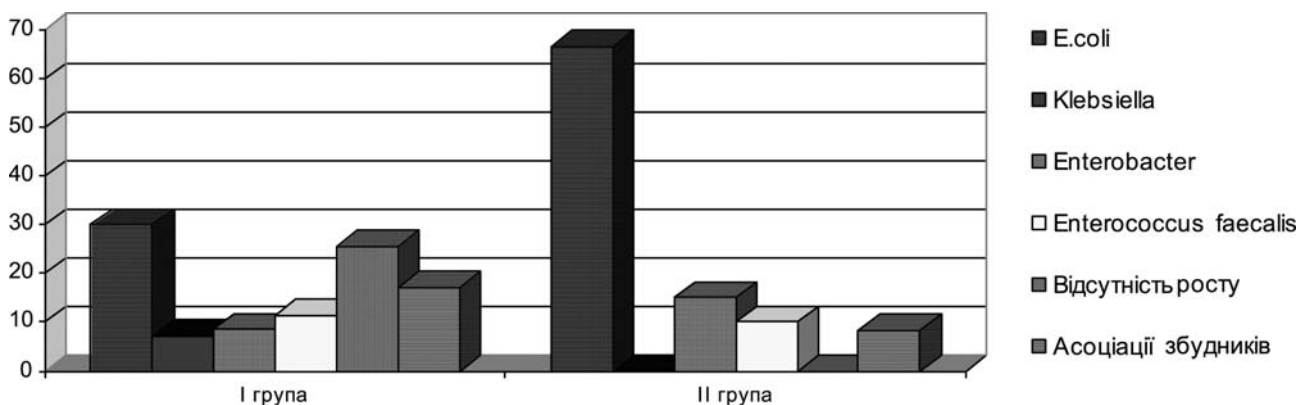
У всіх жінок І групи протягом даної вагітності спостерігався епізод гестаційного пієлонефриту з підвищенням температури тіла до 38°C , больовим синдромом, дизуричними явищами, порушенням пасажу сечі; з них 30 (42,9%) жінок отримували антибактеріальну (ампіцилін, цефтриаксон, нітрофурані) та симптоматичну терапію в умовах стаціонару, 40 (57,1%) – аналогічне лікування в умовах денного стаціонару. Від завершення лікування в середньому пройшло $3,1 \pm 1,2$ тиж, на момент обстеження пацієнтки скаржились на ниючий біль/важкість у попереку, субфебрильну температуру тіла, загальну слабкість, дизуричні розлади.

У всіх пацієнток І групи виявлені анемія ($\text{Hb } 90,6 \pm 5,4$ г/л), помірний лейкоцитоз без вираженого запального зсуву лейкоцитарної формули, в аналізі сечі за Нечипоренком кількість лейкоцитів коливалась від 2600 до 4000 (у середньому 3200 ± 440).

Незважаючи на отриману раніше антибактеріальну терапію, при проведенні бактеріологічного дослідження сечі у 21 (30%) жінки була виділена *E.coli* у кількості 10^3 – 10^6 КУО/мл, у 12 (17,1%) – асоціації збудників, у 8 (11,4%) – *Enterococcus faecalis*, у 5 (7,1%) – *Klebsiella spp.*, у 6 (8,6%) – *Enterobacter spp.*, у 18 (25,7%) пацієнток збудники із сечі не висілились (рисунок). Перебіг гестаційного процесу у вагітних І групи ускладнився багатоводдям (у 8–11,4%), затримкою росту плода І ступеня без ознак дистресу (у 15–21,4%), що свідчить про порушення функції плаценти і загрозу перинатальних ускладнень. Загроза невиношування у І і ІІ триместрах виявлена у 17 (24,3%) вагітних, при цьому ні в одному випадку не проводилось обстеження і лікування патології сечовидільної системи. Лікування ускладнень гестаційного процесу проводили згідно з існуючими наказами та клінічними протоколами, затвердженими МОЗ України [5].

Обстеження жінок ІІ групи проводилось у 16–19 тиж вагітності. Діагноз ББ встановлювали, якщо у двох послідовних аналізах сечі виділяли один і той самий штам бактерій у кількості $> 10^5$ КУО/мл: *E.coli* (у 40–66,7%), *Enterobacter spp.* (у 9–15%), *Enterococcus faecalis* (у 6–10%), асоціації мікроорганізмів – у 5 (8,3%) – рисунок. У вагітних даної групи зміни у клінічних аналізах сечі та крові були відсутні.

Після завершення курсу лікування у вагітних І групи швидкість покращання загального самопочуття, відсутність скарг і нормалізація загальних клінічних і бактеріологічних досліджень сечі в підгрупах достовірно різнилися. За відсутності скарг, клінічних ознак запального процесу та лейкоцитурії у пацієнток обох підгруп І гру-



Характер бактеріального обмінення сечі в обстежених вагітних (%)



Bionorica®



Канефрон® Н

При запальних захворюваннях нирок та сечовивідних шляхів



- Необхідний комплекс дій для лікування циститів, пієлонефритів, сечокам'яної хвороби
- Препарат з Німеччини високої якості, що отриманий з екологічно чистої сировини
- Оптимальний за необхідності тривалого лікування та профілактики у пацієнтів різного віку
- Містить спеціальний екстракт ВНО 1040 з лікарських рослин, стандартизованих за вмістом активних речовин

пи, у вагітних ІА підгрупи у 2,2 разу частіше, порівняно із пацієнтками ІВ підгрупи (отримували препарат Канефрон® Н), зберігалось бактеріальне обсіменіння сечі.

Подальше спостереження за вагітними І групи засвідчило, що безрецидивний період у пацієнок ІВ підгрупи, які одержували Канефрон® Н в комплексі терапевтичних заходів, тривав до завершення вагітності і протягом післяпологового періоду (в середньому 13,6±2,1 тиж), тоді як у ІА підгрупі – тільки 8,2±1,4 тиж ($p < 0,05$).

Різнилися і перинатальні наслідки вагітності у пацієнок обох підгруп І групи. У 2 (6,7%) вагітних ІА підгрупи, які отримували тільки антибактеріальну та симптоматичну терапію, на тлі загострення пієлонефриту відбулись передчасні пологи у 31 – 34 тижні гестації, 2 (6,7%) – розроджені оперативним шляхом у 34–36 тиж у зв'язку з розвитком прееклампсії тяжкого ступеня; діти народилися живими з масою тіла 1600±150 г з явищами гіпотрофії і оцінкою за шкалою Апгар 6–7 балів. У ІВ підгрупі всі пологи відбулись у термін живими доношеними новонародженими. Випадків перинатальної смертності у І групі не було.

Пацієнтки, які отримували Канефрон® Н, відзначали добру переносимість препарату, випадків побічної дії або непереносимості препарату нами не виявлено.

Оцінка результатів диференційованої терапії ББ показала, що збудники в сечі виявлялись у 3 (10%) вагітних ІВ підгрупи, які отримували препарат Канефрон® Н, і у 2 (6,7%) вагітних ІА підгрупи, які отримували антибіотикотерапію. Водночас звертало на себе увагу, що в 5 (16,7%) вагітних ІА підгрупи у той же термін показали зростання рівня бактеріурії з 6,7 до 13,3% та утримання обсіменіння *Candida albicans* нижніх відділів генітального тракту та сечі.

Показниками ефективності лікування ББ препаратом Канефрон® Н, який за позитивним ефектом лікування не поступається антибіотикотерапії, є відсутність випадків гестаційного пієлонефриту, акушерських і перинатальних ускладнень гестаційного процесу. Пологи тільки у 2 (3,3%) вагітних завершилися у 35–36 тиж гестації; випадків народження дітей з екстремально низькою масою тіла не було.

ВИСНОВКИ

1. Спектр мікроорганізмів у разі рецидивів хронічного пієлонефриту та ББ у вагітних є співставними, однак якщо при вперше виявленій ББ в сечі частіше виявляється *E.coli* (66,7%) у діагностично значимих титрах, то за наявності хронічного пієлонефриту вдвічі частіше виявляються асоціації мікроорганізмів.

2. Препарат Канефрон® Н є безпечним засобом, ефективною альтернативою антибіотикотерапії у лікуванні ББ і ефективним у комплексі медикаментозних заходів з метою потенціювання дії антибіотиків при терапії рецидивів хронічного пієлонефриту і гестаційного пієлонефриту.

3. Включення препарату Канефрон® Н у комплекс лікувальних заходів при пієлонефриті дозволяє у 2,2 разу зменшити бактеріальне обсіменіння сечі, збільшити безрецидивний період в 1,7 разу, покращити акушерські та перинатальні наслідки, зокрема зменшити частоту невиношування вагітності.

4. Показником ефективності монотерапії ББ препаратом Канефрон® Н є відсутність випадків гестаційного пієлонефриту, акушерських і перинатальних ускладнень гестаційного процесу.

5. Зручність застосування, відсутність побічних ефектів, належність до фітотерапевтичних засобів збільшують комплаєнс вагітних із захворюваннями сечовидільної системи.

6. Отримані результати свідчать про доцільність застосування препарату Канефрон® Н не тільки для монотерапії ББ, але й для проведення обов'язкової прегравідарної підготовки жінок з інфекціями сечовидільної системи в анамнезі з метою профілактики загострень пієлонефриту під час вагітності, зменшення частоти акушерських та перинатальних ускладнень.

Канефрон® Н в профілактиці акушерських і перинатальних ускладнень при захворюваннях мочевидільної системи у вагітних В.І. Пирогова, С.О. Шурпяк, А.Г. Мисюра

Рассмотрены вопросы, касающиеся оптимизации лечения заболеваний мочевыделительной системы у беременных, с целью профилактики акушерских и перинатальных осложнений. Обследовано 70 беременных с заболеваниями мочевыделительной системы в анамнезе и 60 беременных с бессимптомной бактериурией. В комплекс лечения включен препарат Канефрон® Н по 2 таблетки 3 раза в сутки на протяжении 1 мес. Показано, что у пациенток, которые получали преимущественно антибиотикотерапию, наблюдалась более медленная нормализация клинико-лабораторных показателей течения заболевания, побочные реакции и нежелательные гестационные осложнения, менее длительный период ремиссии в сравнении с женщинами, которые получали Канефрон® Н. Полученные результаты позволяют рекомендовать Канефрон® Н как препарат выбора при лечении беременных с расстройствами функционирования мочевыделительной системы.

Ключевые слова: беременность, заболевания мочевыделительной системы, терапия, Канефрон® Н.

Canephron N in the prevention of obstetric and perinatal complications in diseases of the urinary tract in pregnancy V.I. Pirogova, S.O. Shurpyak, A.G. Misiura

The article touched the questions the study belonging to the therapy methods of kidney diseases at pregnant women. The 70 pregnant women with infections of kidney in anamnesis and 60 pregnant women with non-symptoms bacteriuria are inspected; they got Canephron N (1 dragee/3 times per day during 1 month). It is shown that patients passing traditional antibiotic therapy convalesced in more protracted terms, had more slow normalization of clinic-laboratory indexes of flow of disease, by-reactions and undesirable gestational complications, less protracted period of remission by compared to women who got Canephron N. Therefore Canephron N can serve as preparation of choice at treatment of expectant mothers with different disorders of the kidney system.

Key words: pregnancy, kidney diseases, therapy, Canephron N.

ЛІТЕРАТУРА

1. Аверьянова Н.И., Козлова В.В., Косарева П.В. и др. Исследование антибактериального действия Канефрона Н // Здоровье мужчины. – 2008. – № 3. – С. 166–168.
2. Акопян Г.Н., Аляев Ю.Г., Амосов А.В. и др. Канефрон Н для лечения мочекаменной болезни // Здоровье Украины. – 2008. – № 6. – С. 2–3.
3. Березняков И.Г. Особенности диагностики и лечения инфекций нижних мочевых путей у женщин // Мед. аспекты здоровья женщины. – 2006. – № 1. – С. 38–43.
4. Давидова І.А. Сучасні аспекти патогенетичної ролі мікробіологічних факторів у розвитку ускладнень у вагітних з пієлонефритом // Одеський медичний журнал. – 2003. – №2 (76). – С. 85–87.

5. Лоран О.Б., Сияжкова Л.А., Косова И.В. Лечение неосложненных инфекций мочевых путей (современная концепция) // *Врачеб. сословие*. – 2005. – № 7. – С. 2–7.
6. Медведь В.І., Туманова Л.Є. Неускладнені інфекції сечових шляхів у вагітних. – *Тетгаріа*. – 2007. – № 3 (13).
7. Наказ МОЗ України № 906 від 27.12.2007 «Клінічний протокол з акушерської допомоги. Перинатальні інфекції». – К., 2007.
8. Неосложнённый пиелонефрит у беременных / Н.К. Никифоровский, Е.Н. Никифоровская, Е.Н. Кушевская [и др.] // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2002. – № 1. – С. 19–24.
9. Оказание помощи при осложненном течении беременности и родов: Руководство для врачей и акушеров (пер. с англ.). – Женева: ВОЗ, апрель 2002. – 104 с.
10. Пасечников С.П., Никитин О.Д. Фитопрепарат Канефрон Н в урологической практике: гармония растительной терапии // *Здоровье мужчины*. – 2005. – № 2. – С. 74–78.
11. Пиелонефрит и беременность. Этиология, патогенез, классификация, клиническая картина, перинатальные осложнения / И.Г. Никольская, Т.Г. Тареева, А.В. Микаелян [и др.] // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2003. – № 2. – С. 34–36.
12. Сенчук А.Я., Заболотна А.В. Канефрон Н у комплексному лікуванні вагітних групи високого ризику розвитку плацентарної недостатності // *Здоровье женщины*. – 2005. – № 1 (21). – С. 1–4.
13. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. – М.: «Триада», 1999. – 816 с.
14. Юрьев К.Л. Канефрон Н при нефрологической патологии у пациентов с сахарным диабетом и метаболическим синдромом // *Укр. мед. часопис*. – 2008. – 4 (66), VII/VIII. – С. 1–6.
15. Bishop M.C. Uncomplicated urinary tract infection // *EAU Update Series*. – 2004. – Vol. 2, Issue 3. – P. 143–150.
16. Smaill F. Antibiotics for asymptomatic bacteriuria in pregnancy (Cochrane Review) // *The Cochrane Library*, Issue 2, 2003. Oxford: Update Software.
17. Villar J., Lydon-Rochelle M.T., Gulmezoglu A.M., Roganti A. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy (Cochrane Review) // *The Cochrane Library*, Issue 2, 2004. – Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.
18. Mehnert-Kay S.A. Diagnosis and Management of Uncomplicated Urinary Tract Infections // *Amer Fam Phys*. – 2005. – V. 72, N 3. – P. 451–456.

ТЕСТОВІ ПИТАННЯ

(один або декілька правильних варіантів відповідей на кожне питання)

1. Переважання в аналізі сечі за Нечипоренком лейкоцитів найбільш характерне для
- Прееклампсії
 - Пієлонефриту
 - Гломерулонефриту
 - Сечокам'яної хвороби
2. Переважання в аналізі сечі за Нечипоренком еритроцитів найбільш характерне для
- Прееклампсії
 - Пієлонефриту
 - Гломерулонефриту
 - Циститу
3. Для хронічного гломерулонефриту на відміну від хронічного пієлонефриту (у вагітних) характерно, як правило, все перераховане, окрім
- Мікрогематурії
 - Зниження клубочкової фільтрації
 - Циліндрурії
 - Піурії
4. Симптомами гестаційного пієлонефриту є все перераховане, окрім
- Висока температура тіла
 - Сильний головний біль
 - Біль у поперековій області, відповідно боку ураження
 - набряки
5. Найбільш частими ускладненнями пієлонефриту під час вагітності є все перераховане, окрім
- Невиношування вагітності
 - Прееклампсія
 - Внутрішньоутробне інфікування плода
 - Макросомія
6. До групи ризику з розвитку пієлонефриту належать вагітні з усім перерахованим, окрім
- Із захворюваннями нирок в анамнезі
 - Серопозитивні до вірусу простого герпесу II типу
 - З циститом в анамнезі
 - З безсимптомною бактеріурією
7. Функціональна недостатність нирок виключається, якщо
- Відносна щільність сечі за добу коливається в широких межах (1005–1028)
 - Відносна щільність ранішньої сечі понад 1020
 - Кількість сечовини в крові не перевищує 5 ммоль/л
 - Вірно все перераховане
8. У разі діагностованої безсимптомної бактеріурії під час вагітності показано
- Переривання вагітності
 - Антибіотикотерапія
 - Екскреторна урографія
 - Динамічне спостереження

ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

9. Найбільш частими збудниками пієлонефриту у вагітних є всі перераховані збудники, окрім

- Кишкова паличка, протей
- Ентерококи, стафілококи
- Клебсієла
- Гарднерела

10. Для лікування пієлонефриту під час вагітності застосовуються всі перераховані антибіотики, окрім

- Цефіксим
- Ампіцилін
- Доксидиклін
- Цефтриаксон

11. Загострення хронічного (або прояви гестаційного) пієлонефриту частіше відбувається при терміні вагітності

- 10–12 тиж
- 22–28 тиж
- 29–32 тиж
- 36–38 тиж

12. Для діагностики сечокам'яної хвороби під час вагітності найдоцільніше застосувати наступні методи

- Оглядову рентгенографію
- Екскреторну урографію
- Цистоскопію
- Ультрасонографію

13. Вагітних на обстеження для виявлення безсимптомної бактеріурії необхідно скеровувати

- У 7–8 тиж гестації
- У 11–12 тиж
- Після першого візиту до лікаря з приводу вагітності
- У 18–21 тиж

14. Для лікування з приводу безсимптомної бактеріурії у вагітних можна використовувати все перераховане, окрім

- Канефрон Н
- Метронідазол
- Фосфоміцину трометамол
- Цефтриаксон

15. Ступінь ризику акушерських та перинатальних ускладнень при пієлонефриті залежить від усього перерахованого, окрім

- Порушення концентраційної функції нирок
- Супутньої гіпертензії
- Терміну вагітності
- Наявності азотемії

Для получения сертификата отправьте ксерокопию страниц с ответами вместе с контактной информацией по адресу редакции: 03039, Киев, ул. Голосеевская, 13, офис 6.

КОНТАКТНЫЕ ДАННЫЕ:

Ф.И.О. _____

Место работы _____

Должность _____

Почтовый адрес: индекс _____ Область _____

район _____

город _____

улица _____

дом _____ квартира _____

Телефон _____ e-mail _____

«Перинатальная медицина: от семейной амбулатории до частной клиники»

Обзор Первого международного конгресса по перинатальной медицине

26–27 апреля под крышей Национальной медицинской академии последипломного образования в Киеве собрались ведущие украинские специалисты в области акушерства, гинекологии, перинатологии и неонатологии, а также их коллеги из-за рубежа – из Израиля, России, США, Швейцарии. Два дня, в течение которых проходили мероприятия Международного конгресса по перинатальной медицине, стали уникальной возможностью обмена информацией и опытом.

Первый день, включавший два пленарных заседания, был посвящен различным вопросам, включая реализацию Национального проекта «Нове життя – нова якість охорони материнства та дитинства» (с докладом на эту тему выступила первый заместитель министра здравоохранения Украины Р.А. Моисеенко), отчет о состоянии и перспективах перинатальной помощи в Украине (с ситуацией ознакомил профессор, член-корреспондент НАМН Украины, Первый проректор НМАПО им. Л.П. Шупика, Президент Ассоциации перинатологов Украины, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии НМАПО им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук Ю.П. Вдовиченко) и доклад об актуальности создания перинатальных центров в Украине, представленный профессором, проректором по лечебной работе НМАПО им. П.Л. Шупика Н.Г. Гойдой. Гость из США Финнеган Лоретта (д-р мед. наук, доктор юридических наук (почетный), доктор наук (почетный) Президент Финнеган Консалтинг профессор педиатрии, психиатрии и поведения человека, Университета Томаса Джефферсона (в отставке) основатель и бывший директор центра семьи, всесторонней помощи для наркозависимых беременных женщин, Филадельфия, штат Пенсильвания, США Медицинский советник директора Управления по исследованию здоровья женщин, Национального института здравоохранения, Департамента здравоохранения и социальных служб (в отставке)) выступила перед участниками конгресса с докладом на тему «Перинатальная наркомания: последствия для матери и плода». Представитель Израиля, профессор, научный консультант Междисциплинарного клинического центра Хайфского университета (Израиль), профессор Ивановской государственной медицинской академии (Иваново, Россия), доктор медицинских наук Г. Брехман посвятил свое выступление конструктивным и деструктивным аспектам социального окружения пренатального ребенка, профилактике его пренатальной травмы. Во время первого пленарного заседания конгресса 26 апреля выступил и представитель России, профессор, главный врач Санкт-Петербургского государственного учреждения здравоохранения «Родильный дом № 17», профессор медицинского факультета Санкт-Петербургского Государственного университета, доктор медицинских наук А.В. Михайлов. Его выступление было посвящено теме «Технология ЕХИТ при высоком риске родов для матери и плода». В течение дня также были представлены доклады «Нооэтические подходы к внутриутробному периоду жизни человека» (авторы доклада – академик НАМН Украины, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ОНМУ, ректор Одесского национального медицинского университета, вице-пре-

зидент НАМН Украины, доктор медицинских наук В.Н. Запорожан, профессор кафедры акушерства и гинекологии Одесского Национального медицинского университета, доктор медицинских наук С.Р. Галич и сотрудник Одесского Национального медицинского университета О.М. Калжанова); «Генетические аспекты диагностики, лечения и профилактики перинатальной патологии» (докладчик – член-корреспондент НАМН Украины, профессор, зав. кафедрой медицинской и лабораторной генетики НМАПО им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук Н.Г. Горовенко); «Междисциплинарные подходы практики акушеров-гинекологов и семейных врачей» (докладчик – профессор, заслуженный врач Украины, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и медицины плода НМАПО им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук С.И. Жук); «Хронические воспалительные заболевания половых органов у женщин фертильного возраста, их взаимосвязь с перинатальными нарушениями» (докладчики – профессор, заместитель директора по научной работе, руководитель отделения «Проблем здоровья женщины фертильного возраста» ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», доктор медицинских наук В.В. Подольский и зав. отделением проблем здоровья женщин фертильного возраста ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» Вл. В. Подольский); «Регионализация перинатальной помощи – перспективы развития неонатологии» (докладчик – зав. кафедрой неонатологии НМАПО им. П.Л. Шупика, профессор, главный специалист по неонатологии МЗ Украины, доктор медицинских наук, Е.Е. Шунько); «Беременность в сопровождении лучевой диагностики» (докладчик – профессор кафедры лучевой диагностики НМАПО им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук Т.М. Бабкина); «Концепция ранней дородовой диагностики врожденной и наследственной патологии» (докладчики – профессор, председатель проблемной комиссии НАМН и МЗ Украины по медицинской генетике, член-корреспондент НАМН Украины, доктор медицинских наук С.Б. Арбузова и профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 2 Донецкого национального медицинского университета, доктор медицинских наук В.М. Астахов); «Внутриутробное программирование акушерской патологии у потомства: аргументы и факты» (докладчик – профессор, зав. кафедрой генетики и медицины плода ХМАПО, главный врач городского клинического родильного дома № 6 г. Харькова, руководитель городского центра «Медицина плода», г. Харьков, доктор медицинских наук Л.Г. Назаренко); «Неотложная помощь при массивных пуэртеральных кровотечениях» (докладчик – профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ФПО Тернопольского государственного медицинского университета, доктор медицинских наук А.В. Бойчук). Завершил первый день работы конгресса профессор, заслуженный деятель науки и техники Украины зав. кафедрой семейной медицины НМАПО им. П.Л. Шупика, Президент ассоциации семейной медицины, доктор медицинских наук Г.И. Лысенко, посвятивший свой доклад теме «Семейная медицина в Украине: состояние и перспективы развития».

Второй день Первого международного конгресса «Перинатальная медицина: от семейной амбулатории до част-

ной клиники», проходившего в Киеве 26-27 апреля, был посвящен посекционным заседаниям. Секцию «Акушерство, гинекология и перинатология» открыл профессор, член-корреспондент НАМН Украины, Первый проректор НМАПО им. П.Л. Шупика, Президент Ассоциации перинатологов Украины, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии НМАПО им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук Ю.П. Вдовиченко с докладом «**Партнерские роды**». Докладчик напомнил, что в 2011 году в мире было зарегистрировано 48 млн партнерских родов. Практиковать «роды с мужьями» в конце 40-х годов прошлого века предложил американский врач Роберт Брэдди, сформулировавший свои принципы в книге «Роды под руководством мужа», изданной в 1965 году. Методика естественных родов по Брэдди предусматривает не просто присутствие, но и «соучастие» мужа. Профессор Ю.П. Вдовиченко напомнил о различных положительных аспектах партнерских родов, в том числе микробиологических. В частности, отсуженных при совместном пребывании с матерью и отцом колонизирует преимущественно микрофлора родителей. Частота совпадения микрофлоры матери, отца и ребенка составляет 74%, а уровень госпитальной микрофлоры при партнерских родах и совместном пребывании снижается на 20%. Говоря об отдаленных результатах партнерских родов, докладчик отметил, что 82% женщин и 87% мужчин полностью удовлетворены результатом присутствия партнера на родах, у 78% мужчин и 84% женщин сексуальные отношения не изменились или улучшились, 93% детей, родившихся в партнерских родах, спустя 6–12 месяцев находятся на грудном вскармливании, а 84% мам оценивают своих детей, как здоровых, что свидетельствует о многих положительных аспектах партнерских родов, распространенных в странах Европы и получающих все большее распространение в Украине.

Проблеме невынашивания в современном акушерстве посвятила свой доклад профессор, заслуженный врач Украины, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и медицины плода НМАПО им. П.Л. Шупика, доктор медицинских наук С.И. Жук. Начиная свое выступление, докладчица напомнила, что, по статистике, каждая четвертая женщина может потерять беременность. Половину всех прервавшихся беременностей составляет привычное невынашивание. Так как 75% аборт происходит в первые 8 недель беременности, ее ранние сроки являются предметом повышенного внимания. Говоря о причинах невынашивания, профессор С.И. Жук напомнила, что в половине случаев привычного невынашивания определить причины не удается, в оставшейся половине случаев 50% аборт вызывают хромосомные аномалии, в остальных случаях причиной являются недостаточность лютеиновой фазы, инфекционные причины, иммунологические факторы и экстрагенитальная патология. По результатам проспективного когортного исследования, изучавшего факторы риска невынашивания беременности, представленным докладчицей, риск невынашивания достоверно выше у женщин в возрасте старше 33 лет, с низким индексом массы тела ($\leq 20 \text{ кг/м}^2$), высоким содержанием кортикотропин-рилизинг-гормона, низким уровнем прогестерона в сыворотке крови ($\leq 12 \text{ нг/мл}$) и низким уровнем прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (PIBF). Также в докладе были представлены данные об ассоциации субхориальной гематомы с увеличением риска ранних и поздних потерь беременности, отслойки плаценты и преждевременного разрыва оболочек.

Проблеме репродуктивного здоровья женщин с позиции перинатальной психологии было посвящено выступление профессора кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ГУ «Днепропетровская медицинская академия

МЗ Украины», заслуженного деятеля науки и техники Украины, доктора медицинских наук З.М. Дубоссарской. Перинатальная психология является отраслью психологической науки, которая занимается изучением развития ребенка и его взаимосвязей с родителями, в первую очередь с матерью, в период от подготовки родителей к зачатию до завершения основных возрастных стадий сепарации ребенка от матери. В широком смысле – это период от зачатия до трехлетнего возраста ребенка, а в узком понимании – это период от зачатия до конца первого года жизни ребенка. Выступающая напомнила, что существует взаимосвязь психологического состояния женщины с успешным вынашиванием беременности, течением родов и послеродового периода, с адаптацией к материнству и отсутствием проблем во взаимоотношениях с ребенком в будущем. Наиболее опасными стрессами и депрессивными эпизодами являются во II и III триместрах беременности. Они могут привести не только к послеродовой депрессии (или послеродовому психозу) у матери, но и к психическим нарушениям у ребенка, даже к психологическим проблемам в подростковом возрасте. Завершая выступление, З.М. Дубоссарская отметила, что перинатальная подготовка способствует грудному вскармливанию, принятию женщиной ребенка, лучшему пониманию его особенностей, потребностей и желаний, освоению супругами новой роли, развитию более прочных и зрелых отношений, формированию творческого подхода к воспитанию детей.

С докладом об **особых проблемах многоплодной беременности** в рамках секции «Акушерство, гинекология и перинатология» выступил российский гость, профессор, Главный врач СПб ГУЗ «Родильный Дом № 17», профессор медицинского факультета СПб Государственного университета, член правления Всемирной ассоциации перинатальной медицины, член правления Европейской ассоциации перинатальной медицины, член исполкома Российской ассоциации врачей – специалистов ультразвуковой диагностики в медицине, Председатель правления ассоциации врачей специалистов ультразвуковой диагностики в акушерстве и гинекологии Санкт-Петербурга, Председатель правления Санкт-Петербургской международной школы перинатальной медицины и репродуктивного здоровья, директор Российского отделения международной межуниверситетской школы ультразвука в медицине имени Яна Дональда, доктор медицинских наук Антон Михайлов. Еще один участник конгресса из Российской Федерации, профессор научного центра акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова (Москва, РФ), доктор медицинских наук В.Ф. Кузин представил доклад «**Трудности диагностики состояния плода во время беременности и в родах по данным КТГ**». С позиции современного акушерства проведение кардиотокографического (КТГ) исследования и нестрессового теста (НСТ) является необходимым и обязательным условием благоприятного исхода беременности и родов для новорожденного. В своем докладе профессор В.Ф. Кузин напомнил, что при оценке состояния плода по данным КТГ используются такие параметры, как базальная частота сердечных сокращений, вариабельность ритма (амплитуда и частота медленных осцилляций), количество акцелераций, количество децелераций. Были отмечены и критерии нормальной, подозрительной и патологической кардиотокограммы. Докладчик напомнил и об уникальных параметрах КТГ – критериях Dawes/Redman, которые включают эпизоды высокой вариабельности (активная фаза жизнедеятельности плода, амплитуда осцилляций ЧСС плода превышает 1% для данного срока беременности); эпизоды низкой вариабельности – отражают сон или дистресс плода; вариабельность коротких отрезков



(STV) (отражает вариабельность ЧСС плода от удара к удару за 60 минут и отражает степень тяжести метаболического ацидоза). При первой степени нарушений состояния плода ($STV > 3,5$) КТГ рекомендуется проводить с интервалом 5–10 дней, при второй степени нарушений ($STV > 3,0$) – с интервалом 2–3 дня, при третьей степени ($STV > 2,5$) исследование КТГ необходимо проводить ежедневно.

Опыту Украины в профилактике перинатальной ВИЧ-инфекции посвятила доклад доцент кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии НМАПО им. П.Л. Шупика, заслуженный врач Украины, доктор медицинских наук Н.Я. Жилка. В докладе было отмечено, что в Украине действует общегосударственная программа обеспечения профилактики ВИЧ-инфекции, лечения, ухода и поддержки ВИЧ-инфицированных и больных СПИДом в 2009–2013 гг. По представленным в докладе данным, медианный возраст ВИЧ-инфицированных женщин на момент родов составлял 25,4 года, одна из десяти была младше 20 лет, 58,1% были беременны впервые и 39,4% опрошенных были замужем. При этом 28% респондентов сообщили, что они или являются, или были ранее потребителями инъекционных наркотиков, 25,3% женщин считали, что заражение ВИЧ произошло половым путем, а 46,1% ВИЧ-инфицированных женщин не принадлежали к группам риска. Общее число детей, рожденных в Украине ВИЧ-инфицированными матерями, составило в 2011 году 3857, из них 169 были ВИЧ-инфицированными. По мнению 32 независимых экспертов, профилактика передачи ВИЧ от матери к ребенку в Украине является очень успешной, несмотря на некоторые недостатки. Такого рода профилактика в нашей стране является единым вмешательством, охватившим значительную часть целевой группы высококачественными мероприятиями и осуществившим значительный и измеримый взнос в снижение показателей передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку.

Доклад о **механизмах формирования обвития пуповиной вокруг плода и его последствиях** представили профессор, зав. кафедрой генетики и медицины плода ХМАПО,



главный врач городского клинического родильного дома № 6 г. Харькова, руководитель городского центра «Медицина плода» (г. Харьков) Л.Г. Назаренко и врач акушер-гинеколог городского клинического родильного дома №6 г. Харькова И.А. Семеринская. В выступлении было отмечено, что на частоту гипоксических и травматических поражений плода имеют значительное влияние обвитие вокруг шеи и запутывание плода пуповиной, а частота неблагоприятных перинатальных исходов в результате нарушения пуповинного кровообращения достигает 10%. При этом клиническая интерпретация аномального расположения пуповины противоречива: при благоприятном исходе родов изолированный факт обвития или скручивания пуповины не воспринимается акушерами как патология перинатального периода. Обвитие пуповиной считается следствием патологической ее длины или повышенной двигательной активности плода. Эти факторы, как принято считать, не поддаются медицинскому контролю и управлению. Авторы доклада поставили перед собой цель уточнить частоту рождения детей с обвитием пуповиной и определить взаимосвязи этого феномена с некоторыми факторами и явлениями, в частности, временем года, длиной пуповины, плодово-плацентарным коэффициентом, геомагнитной активностью, типом актографии. В результате было показано, что на частоту

рождения детей с обвитием пуповиной влияют циклические изменения солнечной активности и геомагнитного поля Земли, что следует учитывать в перечне экологических факторов, значимых в перинатальном аспекте. Время года рождения ребёнка, по мнению авторов доклада, не имеет связи с вероятностью обвития пуповиной. Наличие сформировавшегося обвития пуповины плода не связано с длиной пуповины и показателем ППК. Все эти данные могут быть лишь дополнительными фактами и предпосылками для особенного расположения пуповины. Однако была найдена достоверная связь размашистого типа актографии с наличием обвития.

Профессор, зав. кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФДПО Львовского Национального медицинского университета им. Данила Галицкого, доктор медицинских наук В.И. Пирогова в своем докладе остановилась на **контраверсионных аспектах инфекционного фактора потери беременности**, начав свое выступление со слов о том, что беременность является иммунологическим компромиссом между интересами матери и плода, обеспечивающим здоровье матери и плода, сохранение и продолжение вида. Следовательно, функционирование иммунной системы матери при беременности является особой физиологической формой иммунного статуса. Значительное внимание в своем докладе профессор В.И. Пирогова посвятила TORCH-инфекциям, классическим (Т (Toxoplasmosis), R (Rubella), С (Cytomegalovirus), Н (Herpes simplex virus) и неклассическим (OTHERS – парвовирус В19, листериоз, гепатиты В и С, сифилис, хламидиоз, ВИЧ, ветряная оспа). Выступающая напомнила, что инфекции во время беременности могут приводить к анэмбрионии, неразвивающейся беременности (беременность замирает на любом сроке, вплоть до гибели плода внутриутробно), самопроизвольным абортam (выкидышам), преждевременным родам, порокам развития плода, которые могут быть совместимы и несовместимы с жизнью, внутриутробной инфекции, проявляющейся сразу после рождения ребёнка. Однако роль инфекционного фактора в структуре причин невынашивания беременности не совсем ясна. Для того, чтобы инфекционный агент был «принят» как причина именно привычного невынашивания, он должен обладать способностью длительной персистенции в генитальном тракте женщины без явных признаков проявления или вызывать минимальные симптомы. Токсоплазма, вирус краснухи, герпеса, цитомегаловирус и листерии полностью не удовлетворяют этим критериям и выполнение скринингового обследования на TORCH для выявления причин привычного невынашивания беременности, по мнению докладчицы, совершенно неинформативно. Выступающая отметила, что TORCH-инфекции особенно опасны для плода при первичном инфицировании женщины во время беременности, и детально остановилась на опасностях и рисках, связанных с первичным инфицированием беременных краснухой, токсоплазмозом, цитомегаловирусом, вирусом простого герпеса, вирусом генитального герпеса, парвовирусом В19, гепатитом В и С. Профессор В.И. Пирогова также представила доклад на тему **«Тактика лечения при заболеваниях мочевыделительной системы у беременных»**, представлявший собой разбор клинического случая.

«Вагинальные роды у женщин с рубцом на матке: PRO и CONTRA» – доклад на эту тему был подготовлен ужгородскими специалистами. Это профессор кафедры акушерства и гинекологии Ужгородского национального университета, доктор медицинских наук И.И. Хаша и главный врач Ужгородского городского перинатального центра А.Т. Чабан. **Тактике ведения и родоразрешения при преждевременном разрыве околоплодных оболочек при недоношенной бере-**

менности был посвящен доклад доцента кафедры акушерства и гинекологии №2 Винницкого национального медицинского университета им. Н.И. Пирогова С.Б. Чечуги. Преждевременные роды являются причиной более 65% случаев перинатальной смертности и около половины случаев повреждений ЦНС, в том числе ДЦП. Спонтанная преждевременная родовая деятельность или преждевременный до-родовой разрыв плодных оболочек (ПДРПО) вызывает до 80% преждевременных родов. Число преждевременных родов в развитых странах не изменяется уже много лет и составляет в среднем 7–11%. Однако за последние 10 лет смертность новорожденных с массой тела при рождении 1000–1500 г сократилась с 50 до 5%, а смертность новорожденных с массой тела при рождении от 500 до 1000 г сократилась с 90 до 20%. Снижению смертности и заболеваемости при преждевременных родах, как отмечено в докладе, способствовали различные факторы, в том числе регионализация перинатальной помощи, антенатальное применение кортикостероидов, использование антибиотиков при родах, организация отделений интенсивной терапии новорожденных, усовершенствование методов вентиляции легких, использование препаратов сурфактанта, улучшение качества неонатального ухода. Алгоритм действий при ПДРПО должен включать госпитализацию в стационар, подтверждение факта и времени отхода вод, установление срока гестации, другие виды исследований. В докладе были рассмотрены варианты тактики ведения беременных с преждевременным разрывом плодных оболочек и родоразрешения в сроки 22–23 недели, 24–34 недели и более 34 недель.

В завершение работы секции «Акушерство, гинекология и перинатология» состоялась презентация методического пособия для преподавателей **«Ведение физиологической беременности семейным врачом»**, подготовленная профессором, зав. кафедрой акушерства, гинекологии и перинатологии ФДПО Львовского Национального медицинского университета им. Данила Галицкого, доктором медицинских наук В.И. Пироговой и координатором украинско-швейцарской программы «Здоровье матери и ребенка» Н.С. Рябцевой.

Далее работу конгресса продолжили встречи и доклады, посвященные актуальным вопросам гинекологии. В частности, были представлены два доклада профессора, члена-корреспондента НАМН Украины, заместителя директора по научной работе Института ПАГ НАМН Украины, зав. отделением эндокринной гинекологии Института ПАГ НАМН Украины, доктора медицинских наук Т.Ф. Татарчук в соавторстве с научным сотрудником Института ПАГ НАМН Украины, кандидатом медицинских наук Т.Н. Тутченко («Лечение гиперпролиферативных процессов эндометрия в комплексе предгравидарной подготовки») и старшим научным сотрудником Института ПАГ НАМН Украины, кандидатом медицинских наук О.А. Ефименко («Функциональное состояние яичников у женщин в позднем репродуктивном возрасте»).

Блок «Актуальные вопросы акушерства и перинатологии», завершивший работу Первого международного конгресса «Перинатальная медицина: от семейной амбулатории до частной клиники» был открыт выступлением советника по вопросам лечения и профилактики ВИЧ (СПИД) UNICEF, кандидата медицинских наук Р.Н. Малюты (Швейцария). Доклад был посвящен теме **«Элиминация передачи ВИЧ от матери ребенку в Украине. Ситуация среди женщин ПИН.»** О проблемах мониторинга беременности перед фетальными вмешательствами шла речь в докладе доцента кафедры акушерства, гинекологии и медицины плода НМАПО им. П.Л. Шупика, кандидата медицинских наук Е.И. Парпалей и ассистента кафедры акушерства, гинеколо-



гии и медицины плода НМАПО им. П.Л. Шупика, кандидата медицинских наук В.И. Ошовского. Доклад на тему «**Актуальные вопросы фетальной анестезиологии**» представил главный врач областного ОКЗ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики» (г. Кривой Рог) Н.П. Веропотвелян. «**Маркеры синдрома потери плода – миф или реальность**» – доклад под таким названием представил магистр медицины, представитель кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФДПО ЛНМУ им. Данила Галицкого С.А. Шурпак.

Второй день конгресса принес также множество полезных, информативных встреч и участникам других секций. В частности, доклады секции «Неонатология» были посвящены таким проблемам, как диабетическая фетопатия, роль пренатальной диагностики в снижении послеоперационной летальности при врожденной патологии, особенностям течения РСВ-инфекции у детей раннего возраста с тяжелыми сопутствующими заболеваниями в условиях интенсивной терапии и особенностям клинического течения РСВ-инфекции у недоношенных, новым технологиям выхаживания глубоко недоношенных детей, возможностям устранения бронхообструкции у детей с периода новорожденности, современным подходам к лечению септического шока у новорожденных, различным аспектам интенсивной терапии новорожденных. Прозвучали также доклады о взаимосвязи TORCH-инфекций и перинатальных поражений ЦНС у детей, родившихся с применением вспомогательных репродуктивных технологий, дельфинотерапии как методе пренатальной подготовки внутриутробного пациента к родам, перинатальных повреждениях опорно-двигательного аппарата у новорожденных, показателях метаболического статуса у новорожденных, а также выступления на некоторые другие темы. В рамках секции «Медицинская генетика» шла речь о стандартах и алго-

ритмах, контроле качества биохимического скрининга беременных и опыте массового пренатального биохимического скрининга в Санкт-Петербурге (Россия), инверсии и полиморфизмах хромосом в пренатальной диагностике патологии плода, роли межгенных взаимодействий в развитии критических состояний новорожденных, современных возможностях диагностики геномных и хромосомных мутаций и эпигенетических изменений на пренатальном уровне, генетических аспектах преэклампсии. Прозвучали доклады и на некоторые другие темы. Во время работы секции «Ультразвуковая диагностика», также проходившей во второй день конгресса «Перинатальная медицина: от семейной амбулатории до частной клиники», обсуждались такие вопросы, как особенности кровотока в системе мать–плацента–плод у беременных с патологией сердечно-сосудистой системы, ультразвуковая пренатальная диагностика врожденной обструкции верхних дыхательных путей плода и urgentная пренатальная тактика, роль ультразвуковых исследований в диагностике неотложных состояний в ранний неонатальный период, неонатальная кардиохирургия при врожденных пороках сердца. Были также представлены доклады, касавшиеся инвазивных вмешательств в пренатальной диагностике, новых пренатальных технологий в ультразвуковом исследовании врожденной и наследственной патологии, пренатальной УЗ-диагностики врожденных пороков сердца, эмбриологии сердечно-сосудистой системы и врожденных пороков сердца, эндоваскулярных вмешательств при критических врожденных пороках сердца у новорожденных.

Два дня работы Первого Международного конгресса «Перинатальная медицина: от семейной амбулатории до частной клиники» были насыщенными и плодотворными для всех участников этого научно-практического мероприятия. Остается надеяться, что конгресс станет традиционным ежегодным собранием и в последующие годы привлечет внимание не менее авторитетных украинских и зарубежных ученых и практикующих врачей.



Механизмы формирования обвития пуповиной вокруг плода

Л.Г. Назаренко, И.А. Семеринская

Харьковская медицинская академия последипломного образования

КУОЗ «Городской клинический родильный дом № 6», городской центр «Медицина плода», г. Харьков

Существует достаточно доказательств тому, что ухудшение качества здоровья нынешнего поколения детей и подростков, прежде всего стремительный рост психических и неврологических расстройств, имеет перинатальные истоки [1, 2]. Одним из распространенных ковариантов внутриутробного развития является обвитие пуповины – феномен, который при благоприятном исходе родов не воспринимается акушером как патология перинатального периода. С другой стороны, нарушение нормального развития пуповины, а также патология ее расположения может служить первоосновой прекращения кровотока между плодом и плацентой в результате уменьшения диаметра или полной окклюзии сосудов, выступая в подобных случаях чуть ли не единственным обоснованием перинатальных осложнений и потерь, которые трактуются как непредсказуемые и неуправляемые.

Значению патологии пуповины в антенатальном наблюдении до настоящего времени не уделяется должного внимания. Об этом свидетельствуют реальные факты. Стандартный регламент ультразвукового скрининга (приказ МЗ Украины № 417 от 15.07.2011 г.) предусматривает лишь в перинатальный период, в 18–21-недельном сроке, визуализацию количества сосудов, наличие обвития, оболочечного прикрепления и предлежания пуповины. Вместе с тем основные драматические события, связанные с пуповиной, развиваются позже – в перинатальный период. Так, по данным Харьковской перинатальной прозекутуры за 5-летний период (2007–2011 гг.), антенатальная гибель плода в 9% случаев обусловлена прекращением кровотока по сосудам пуповины. В структуре причин интранатальной гибели плода острые нарушения плацентарно-плодового кровообращения (ОНППК) составляют 86% и являются абсолютным лидером. Следует констатировать, что при нынешнем регламенте интранатального наблюдения (по приказу МЗ Украины № 624 от 03.11.2008 г. – «периодическая аускультация с помощью акушерского стетоскопа или ручного доплеровского анализатора» и лишь «по показаниям – путем электронного мониторинга») не гарантируется получения своевременного «сигнала тревоги» в случаях острого нарушения пуповинного кровотока. И экстренное кесарево сечение при таких обстоятельствах не всегда является инструментом положительного влияния на перинатальный исход.

Причины формирования обвития пуповиной плода не известны. Объяснения такого вида «рискованного» расположения нормальной пуповины относительно плода остаются без научно обоснованных аргументов и делаются лишь на уровне многочисленных народных примет (как результат вязания беременной на спицах или крючком; сидения, закинув ногу за ногу, и т.д.). Это побудило нас рассмотреть возможные факторы, воздействующие на беременную женщину и внутриутробного ребенка, потенциально влияющие на формирование обвития пуповиной. Уточнение роли особенностей строения и расположения пуповины для нормального перинатального исхода, интерпретация характеристик пуповины до манифестации клинических проявлений гипоксии и асфиксии крайне важны для акушерской практики, поскольку в подобных клинических ситуациях чаще всего

испытывают повреждения и погибают функционально зрелые доношенные дети с хорошим потенциалом жизнеспособности.

Традиционно обвитие или запутывание пуповиной считается следствием патологической ее длины и/или повышенной двигательной активности плода. Предполагается, что от двигательной активности плода зависят также перекрут пуповины и спирализация сосудов [6, 7]. В происхождении спирализации сосудов пуповины (син. – извитость пуповины, закручивание сосудов), помимо двигательной активности плода, имеют значение метаболизм плацентарной ткани, интенсивность синтеза вартонова студня, что отражает влияние на данный феномен функционального состояния плаценты и единство элементов последа [8, 9]. Извитость пуповины трактуется в общем виде как благоприятный механизм, обеспечивающий, в частности, низкую резистентность сосудов и эластичность сосудистой стенки при растяжении и сдавливании пуповины, что является неизбежным на фоне подвижности плода при беременности и продвижения его в родах. Этот феномен измеряется «индексом извитости пуповины» (ИИП), который определяется как число полных витков сосудов пуповины на единицу ее длины [9]. Медианой является $0,21 \pm 0,07$ витков на сантиметр. Перинатальное значение ИИП при снижении его менее 10-й центили (соответствует 0,1 витка на 1 см) заключается в значительном повышении числа случаев с аномальным кариотипом, меконияльным окрашиванием, увеличением оперативных вмешательств вследствие дистресса плода. Умеренно выраженные и тяжелые переменные децелерации совпадают как со сниженной (ИИП менее 0,1 витков на 1 см), так и с избыточной (ИИП более 0,3 витков на 1 см) спирализацией, повышающей риск нарушения плацентарно-плодовой коммуникации [9]. Спирализация сосудов при наличии обвития пуповиной вокруг плода может иметь более весомое значение, поскольку высока вероятность потенцирования этих факторов, однотипных по механизму негативного влияния в отношении плацентарно-плодовой коммуникации. Однако этот вопрос не освещен в литературе.

Эмпирический опыт свидетельствует о связи между изменениями двигательной активности внутриутробного ребенка и стрессом, испытываемым беременной женщиной [5]. Тема стрессовых воздействий в современной клинической медицине тесно переплетается с научными положениями гелиобиологии. Доказано, что основные заболевания человека (церебро- и кардиоваскулярные, онкологические) являются стресс-ассоциированными, а их количество и тяжесть находятся в зависимости от многих факторов внешней среды (атмосферное давление, осадки, облачность, температура и др.). При этом достоверная устойчивая связь выявляется только с хромосферными вспышками и геомагнитными бурями [3, 4]. То обстоятельство, что ядерные вспышки и магнитные бури воздействуют на психику человека, нервную систему, вызывая ряд эмоциональных расстройств, в акушерской практике находит отражение, в частности, в увеличении частоты преждевременных и стремительных родов в периоды аномальной солнечной активности. Весьма вероятно, что,

кроме опосредованного воздействия на двигательную активность плода, стрессовый фактор в целом и отдельные механизмы, его порождающие, могут непосредственно приводить к изменениям «поведения» внутриутробного ребенка, и даже влиять на формирование обвития пуповиной. В пользу этого предположения свидетельствуют наблюдения о том, что двигательные реакции плода, ощущаемые матерью, могут изменяться, если вокруг нее меняются факторы внешней среды, например, уменьшается или увеличивается громкость звуков. Поэтому вопросы о том, отражаются ли на частоте формирования обвития пуповиной различные факторы окружающей среды, характеризующие состояние биосферы Земли, являются закономерными и актуальными.

Целью настоящего исследования стало уточнение частоты рождения детей с обвитием пуповиной, определение роли некоторых явлений гелиобиологии в формировании этого феномена, выяснение взаимосвязи между отдельными визуально определяемыми характеристиками и параметрами следа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование состояло из двух отдельных этапов. На первом – проведен анализ архивного материала за 2000–2010 гг. Харьковского городского клинического родильного дома № 6 для определения относительного числа случаев обвития пуповиной в динамике. Выборочно проанализированы 4074 истории родов, отобранные с соблюдением требования «сплошной поток родов за один полный месяц каждого сезона» (зима, весна, лето, осень). Это позволило составить представление не только о динамике частоты случаев рождения детей с обвитием пуповиной, но и ответить на вопрос: имеются ли изменения встречаемости этого явления в различные времена года, отличающиеся длиной светового дня, активностью солнца, влажностью.

Одиннадцатилетний период времени взят для исследования, чтобы определить, имеется ли связь динамики частоты рождений с обвитием пуповиной, с одной стороны, и циклическими изменениями солнечной и геомагнитной активности – с другой.

Эмпирически установлено и достоверно подтверждено существование 11-летних циклов (циклы Шваба), которые представляют собой периодические изменения активности Солнца. Следовательно, комплекс явлений и процессов, связанных с образованием и распадом в солнечной атмосфере сильных магнитных полей, имеет свойство циклически меняться, достигая минимума с периодом в 11 лет [4]. Последний пик солнечной активности совпал с окончанием 2010 – началом 2011 гг.

Количественной характеристикой степени активности Солнца служит «Число Вольфа» (синонимы: международное / относительное число солнечных пятен, щорихское число), представляющее собой число солнечных пятен и их групп, выраженное в форме условного показателя, который вычисляется по специальной формуле. Сводка всех наблюдений солнечных пятен, среднемесячных и среднегодовых значений числа Вольфа, архивируется в Центре анализа данных по влиянию Солнца (Бельгия), а также сохраняется на сервере National Geophysical Data Center (США). В Харьковском регионе уровень солнечной активности исследуется и фиксируется НИИ астрономии Харьковского национального университета им. В.Н. Каразина, откуда и были предоставлены данные, использованные в настоящей работе.

Нами исследованы корреляционные зависимости между относительным числом рождений детей с обвитием пуповиной за каждый год в целом, за каждый из четырех сезонов (зима, весна, лето, осень) в каждом году, с одной стороны, и числом Вольфа – с другой.

На втором этапе изучены состояние фетоплацентарного комплекса (по данным доплерометрического исследования кровотока в маточных артериях, артерии пуповины, средней мозговой артерии плода с вычислением систоло-диастолического отношения – С/Д, индекса резистентности – ИР, с визуализацией расположения пуповины относительно частей тела плода, а также на основании расчета после родов плацентарно-плодового коэффициента – ППК), параметры пуповины (длина, ИИП). Под наше наблюдение, начиная с 32-недельного срока, были приглашены 139 практически здоровых женщин с одноплодной беременностью без врожденных пороков развития. Критериями исключения из исследования были синдром задержки развития плода, низкое прикрепление и предлежание пуповины, преждевременные роды, гипертензивные расстройства при беременности. По критерию «констатация обвития пуповиной, верифицированная после рождения ребенка» наблюдения были разделены на две клинические группы: I группа – 50 случаев с обвитием пуповиной вокруг шеи плода; II группа – 89 женщин, родивших детей без обвития пуповиной.

Ультразвуковое исследование проводилось специалистами экспертного уровня на аппарате «Sonoace-8000» (Medison, Корея). Показатели кровотока исследовали и оценивали в соответствии с рекомендациями Л.Б.Маркина и соавторов (2007).

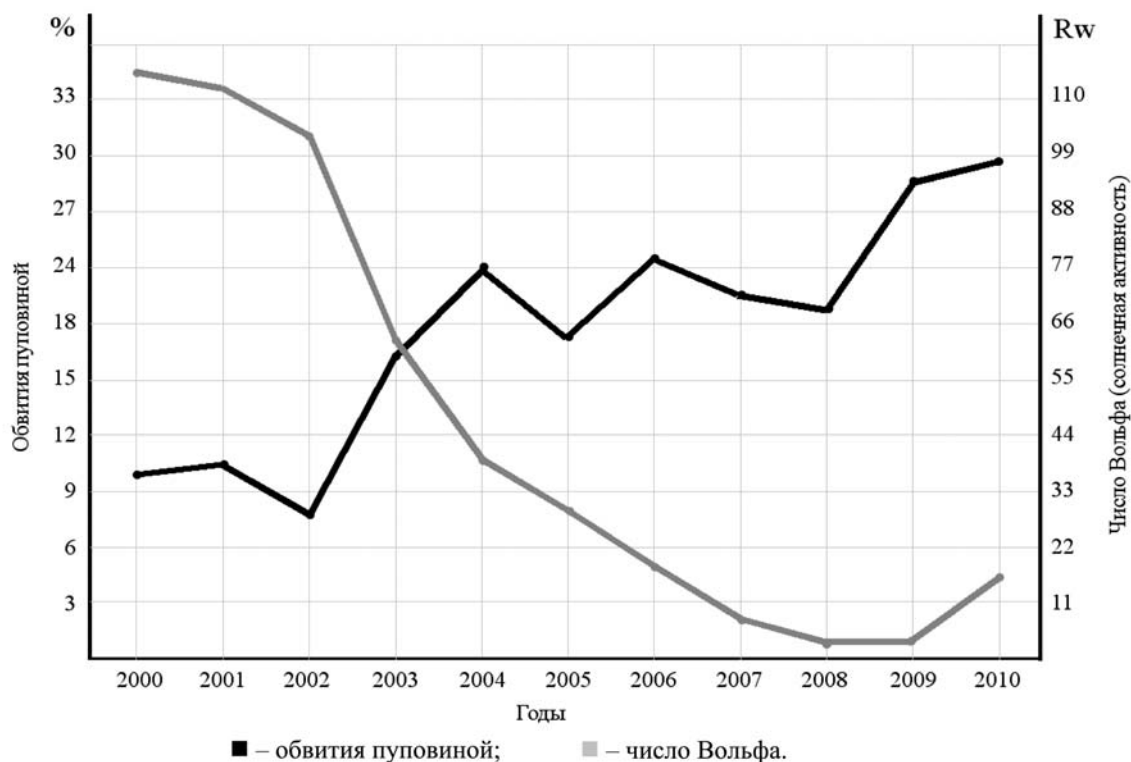
В исследовании применялись математические методы статистической обработки данных клинических исследований – вариационный, t-критерий Стьюдента, критерий χ^2 , коэффициент корреляции Пирсона, метод угловой трансформации с ϕ -преобразованием Фишера и поправкой Бонферрони.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами установлено повышение относительного числа обвития пуповиной плода (средняя частота за год) на протяжении исследуемого 11-летнего цикла, подтвержденное наличием сильной отрицательной корреляционной связи между числом Вольфа и показателем частоты рождения за год детей с обвитием пуповиной ($r = -0,866$, $p < 0,001$). Эту закономерность иллюстрирует рисунок, на котором представлена динамика обвития пуповиной вокруг шеи плода и изменения числа Вольфа за 2000–2010 гг.

Из приведенных данных видно, что минимальная частота рождения детей с обвитием пуповиной отмечена в 2000–2002 гг. (7,8–10,4%), и это совпало с пиком солнечной активности в регионе. В дальнейшем за исследуемый период число детей с обвитием пуповиной прогрессивно возрастало – более чем в три раза – до 29,3% в 2010 г., что совпало с крайним снижением солнечной активности. Следовательно, полученные нами результаты подтверждают общее положение о том, что солнечная активность влияет на внутриутробное развитие. Наши данные дополняют представления о перинатальных последствиях изменений магнитного поля Земли, позволяют считать геомагнитные явления клинически значимыми экологическими факторами риска для плода и новорожденного, в частности, в отношении обвития пуповиной и возможных специфических для таких ситуаций осложнений.

Для оценки степени влияния фактора сезонности на формирование обвития пуповиной плода все наблюдения были разделены по временам года. Из рожденных весной 990 детей, 231 ребенок был с патологическим расположением пуповины (23,3%). Из 966 детей, рожденных летом, было 199 случаев обвития пуповиной (20,6%). Из 1118 детей, рожденных осенью, у 192 (17,2%) было обвитие пуповиной. Из 1000 родившихся зимой у 207 (20,7%) констатировано обвитие пуповиной.



Изменение частоты рождения детей с обвитием пуповиной за 2000–2010 гг. и динамика числа Вольфа в Харьковском регионе

Анализ цифровых данных с помощью метода угловой трансформации с вычислением ϕ -преобразования Фишера и поправкой Бонферрони позволил установить, что достоверная связь между частотой рождения детей с обвитием пуповиной и каким-либо временем года отсутствует ($p > 0,05$). Иными словами, количество детей, рожденных с патологическим расположением пуповины, примерно одинаково в любое время года и не зависит от фактора сезонности.

В I группе нормальные значения С/Д и ИР получены в 22% наблюдений. У 78% констатировано умеренное повышение С/Д и ИР в артериях пуповины и средней мозговой. Показатели кровотока в диапазоне нормальных значений во II группе были у 82%, компенсированные нарушения кровотока отмечены у 18%, главным образом за счет повышения показателей С/Д и ИР в артерии пуповины. Изменения кровотока в артериях пуповины и средней мозговой проявили связь с фактом обвития пуповиной ($\chi^2 = 1,54$; $p < 0,05$).

Длина пуповины в I группе в нормальных пределах (40–70 см) была в 94% наблюдений, более 70 см – в 6%. Случаев короткой пуповины не было. Во II группе длина пуповины в пределах 40–70 см зафиксирована в 86,5% наблюдений, более 70 см – в 4,5%, менее 40 см – в 9%. Средняя длина пуповины не имела отличия по группам (в I – $57,2 \pm 0,94$ см; во II – $54,8 \pm 1,03$ см; $p > 0,05$). Следовательно, длина пуповины не находится в причинной связи с фактом обвития пуповиной шеи плода.

Направление спиралей сосудов пуповины влево отмечено в большинстве наблюдений в обеих группах: в 76% – в I группе и в 71% – во II. В остальных случаях (в I и II группах соответственно 24% и 29%) извитость сосудов была направлена вправо. Отмеченная в нашем исследовании встречаемость левой направленности спирализации сосудов пуповины соответствует опубликованным данным о преобладания таковой на уровне 65–87,5% [7, 9].

ИИП в I группе составил $0,35 \pm 0,02$ витка в 1 см, во II группе – $0,21 \pm 0,02$ ($p < 0,001$), что позволяет допустить существование причинно-следственных связей обвития пуповиной, избыточной спирализации, двигательной активности плода.

ППК в I группе был в границах нормы (0,15–0,2) в 62%; менее чем 0,15 – в 10% и более чем 0,2 – в 28%. Во II группе ППК в пределах нормативных значений получен в 89,9% наблюдений, больше нормы – в 2,2%, меньше – в 7,9%. Несмотря на достоверную разницу средних величин ППК по группам (в I группе – $0,172 \pm 0,002$; во II – $0,178 \pm 0,002$; $p < 0,05$), ассоциативная связь обвития пуповиной плода и снижения внутриутробного развития в наших наблюдениях не доказана, возможно, из-за малой выборки и критериев отбора пациентов.

Таким образом, полученные данные достаточно убедительны, чтобы использовать их как основу будущего исследования, посвященного прогностическому значению пространственного расположения сосудов и взаиморасположения фрагментов пуповины, с обсуждением пользы от расширения перечня компонентов антенатального наблюдения за счет специального интереса к характеристике пуповины.

ВЫВОДЫ

1. Частота рождения детей с обвитием пуповиной имеет циклический характер и находится под влиянием изменений солнечной активности и геомагнитного поля Земли, что следует учитывать в перечне перинатально значимых экологических факторов. В период прогнозируемого циклического повышения частоты нарушений пуповинного кровообращения необходима целенаправленная работа по дородовому выявлению обвития пуповиной плода и формирование особого регламента наблюдения при родоразрешении соответствующего контингента.

2. Обвитие пуповиной вокруг плода и избыточная спирализация сосудов пуповины дают кумулятивный эффект, формируют риск перинатальных проблем, связанных с повышением резистентности сосудов фетоплацентарного бассейна и развитием на этом фоне дистресса плода.

3. В ходе дальнейших исследований по этой проблематике предстоит ответить на вопросы о месте антенатального исследования пуповины в современной акушерской клинике, о возможности «управления» поведением плода и реальности коррекции аномального расположения пуповины, таящего угрозу его жизни и здоровью.

Механізми формування обвиття пуповиною навкруги плода

Л.Г. Назаренко, І.О. Семерінська

Мета роботи – уточнення частоти народження дітей з обвиттям пуповиною у взаємозв'язку з геліобіологічними факторами, визначення відношення окремих характеристик і параметрів посліду щодо формування обвиття. Встановлено зворотну залежність циклічних змін сонячної активності з частотою обвиття пуповиною. Показано, що обвиття пуповиною і надмірна спіралізація судин плаценти дають потенціуючий ефект, що зумовлює високий ризик порушення фетоплацентарних комунікацій.

Ключові слова: пуповина, обвиття, спіралізація, сонячна активність.

Mechanisms of formation cord twist around fetus

L. Nazarenko, I. Semerinskaya

Purpose – to clarify the frequency of children born with umbilical cord entanglement in relation to helio-biological factors and determine the relation of individual characteristics and parameters of pla-

centa with umbilical cord twist around fetus. Inverse relationship was found cyclical changes in solar activity with the frequency of umbilical cord entanglement. It is shown that entanglement umbilical cord and placenta blood vessels excessive coiling give cumulative effect that causes a high risk of violation of feto-placental communications.

Key words: umbilical cord entanglement, spiralizatsiya, solar activity,

ЛИТЕРАТУРЫ

1. Барашнев Ю.И. Клинико-морфологическая характеристика и исходы церебральных расстройств при гипоксически-ишемических энцефалопатиях // Акуш. и гинекол. – 2000. – № 5. – С. 39–42.
2. Володин Н.Н. Ранняя диагностика неблагоприятных последствий перинатальных гипоксически-ишемических поражений головного мозга у недоношенных детей и оптимизация их лечения / Н.Н. Володин, М.И. Медведев, М.Г. Дегтярева // Педиатрия. – 2010. – № 2. – С. 101–106.
3. Зюзина И.В. Отдаленные последствия хронического облучения людей электромагнитными полями сверхвысоких частот судовых радиолокационных станций: Дис. ... канд. биол. наук: 03.00.16. – Находка, 2009. – 105 с.
4. Мизун Ю.Г. Биопатогенные зоны – угроза заболевания. – М.: Экология и здоровье, 1993. – 192 с.
5. Назаренко Л.Г. Перинатальные потери: взгляд через призму психологических проблем семьи (клинические наблюдения) / Л.Г. Назаренко, И.А. Семеринская // Здоровье женщины. – 2010. – № 7. – С. 126–129.
6. Чагаев Ч.Д. Патология пуповины /Под ред. В.Е. Радзинского. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 196 с.
7. Cord coiling, umbilical cord insertion and placental shape in an unselected cohort delivering at term: relationship with common obstetric outcomes / S. Pathak, E. Hook, G. Hackett [et al.] // Placenta. – 2010. – Vol. 31, № 11. – P. 963–968.
8. Masayoshi Arizawa. The diagnosis of the excessive cord coiling and developing / Abstracts to be presented at the 18th Meeting of the Japan Placenta Association 2010 // Placenta. – 2010. – Vol. 31, № 8. – A. 157.
9. Strong T.H. The umbilical coiling index / T.H. Strong, D.L. Jaries, J.S. Vega, D.B. Feldman // Amer. J. Obstet. Gyn. – 1994. – Vol. 170, № 1. – P. 29–32.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ЧЕМ ДОЛЬШЕ ВРЕМЕНИ РЕБЕНОК ПРОВЕЛ В УТРОБЕ – ТЕМ ЛУЧШЕ ОН БУДЕТ УЧИТЬСЯ

Нормальными сроками вынашивания беременности считаются от 37 до 40 недель. Дети, родившиеся до этого срока, считаются недоношенными и, соответственно, более склонными к проблемам со здоровьем. Однако и с теми, кто родился в срок, оказывается, не все так просто.

Чем дольше время вынашивания ребенка, тем выше будут его успехи в школе, – таковы результаты недавнего исследования, которое недавно было опубликовано в американском медицинском журнале "Педиатрия" (Pediatrics).

Американские ученые проанализировали информацию о 128 тыс. детей, родившихся в период между 1988 и 1992 годами в Нью-Йорке. В исследо-

вании участвовали только доношенные дети, которые на момент его проведения учились в начальной школе. Как показали его результаты, дети, рожденные на 37-38 неделе, учились хуже, чем дети, которые родились на неделю или две позже.

По сравнению с детьми, которые родились на 41 неделе, у рожденных на 37 неделе шанс столкнуться с серьезными трудностями в чтении был на 33% выше. Вероятность того, что у них возникнут сложности в изучении математики, оказалась выше на 19%.

Исходя из этого, ученые заговорили о необходимости пересмотра традиционных сроков доношенной и недоношенной беременности. В связи с этим также остро встает вопрос о

стимулированных родах и запланированных кесаревых сечений, которые, как говорят исследователи, зачастую проводят не по медицинским показаниям, а исключительно для удобства: потому что женщина устала от беременности или из-за того, что врач занят.

На данный момент в США каждый третий ребенок появляется на свет с помощью кесарева сечения, это на 50% больше, чем в 1996. В связи с этим исследователи считают необходимым, чтобы и врачи и беременные женщины при планировании кесаревого сечения учитывали, что у детей, рожденных на 37-38 неделе возможно небольшое отставание в развитии.

<http://www.health-ua.org>

Папилломавирусная инфекция и влагалищный микробиоценоз

Е.Б. Рудакова

ГУЗ Московский областной перинатальный центр, Балашиха

Опубликовано в журнале «Лечащий врач». – 2012, № 3, С. 38–40.

Ключевые слова: папилломавирусная инфекция, влагалищный микробиоценоз, цервикальная интраэпителиальная неоплазия, рак матки, вирус папилломы человека, риск инфицирования, вторичные иммунодефициты, канцерогенез, иммунитет, иммуномодулятор.

За последнее десятилетие установлено, что критическим фактором в патогенезе цервикальных интраэпителиальных неоплазий (ЦИН) и рака шейки матки (РШМ) является инфицирование вирусом папилломы человека (ВПЧ). Особое значение имеют так называемые онкогенные типы ВПЧ (16-й, 18-й, 31-й, 33-й). Особую актуальность этой проблеме придает широкое распространение папилломавирусной инфекции. На сегодняшний день по данным различных авторов распространенность ВПЧ среди населения в возрасте 15–49 лет составляет от 5% до 20%, а среди сексуально активных женщин 16–25 лет от 10% до 40%. При этом отмечается рост заболеваемости раком шейки матки, особенно среди женщин репродуктивного возраста [6].

Вероятность инфицирования ВПЧ при половом контакте достигает 60–67%. Риск инфицирования выше у молодых женщин, особенно у подростков, т.к. эпителий шейки матки в этом возрасте более восприимчив к трансформирующему действию инфекций, что связано с его незрелостью и, по мнению ряда авторов, отсутствием специфического иммунитета [3–5].

Однако установлено, что ВПЧ является ведущим, но не единственным фактором цервикального канцерогенеза. Влагалище и шейка матки представляют собой единую анатомо-функциональную систему, поэтому патология этих локализаций редко бывает изолированной. Важными кофакторами канцерогенеза считаются влагалищный дисбиоз и цервикальное воспаление.

ВПЧ, попадая в нижние отделы генитального тракта женщины, вызывает папилломавирусную инфекцию (ПВИ), которая может протекать в различных формах: латентной (отсутствие клинических и морфологических изменений при обнаружении ДНК ВПЧ), субклинической (плоские кондиломы, малые формы поражения многослойного плоского эпителия) и клинической (экзофитные кондиломы, вирусные вульвовагиниты и цервициты, а также ЦИН и РШМ).

Следует отметить и то, что ПВИ часто встречается с другими заболеваниями, передающимися половым путем, и как микст-инфекция выявляется в 71% случаев. При этом с генитальным кандидозом ПВИ сочетается в 33,3% случаев, с бактериальным вагинозом (БВ) – в 66,7% случаев, генитальным герпесом и цитомегаловирусной инфекцией – в 37% случаев, хламидийной и микоплазменной инфекцией – в 46,3% случаев [1, 7]. Сочетание ПВИ с другими инфекциями оказывает заметное влияние на клинические проявления, особенности течения, прогноз и устойчивость к терапии. При ПВИ могут наблюдаться различные типы влагалищного мазка по классификации Е.Ф. Кира (1995 г.) – промежуточный, дисбиоз влагалища, вагинит (воспалительный тип мазка).

В последние годы было показано, что в инфекционном процессе ВПЧ различают две стадии: стадию репродуктивной инфекции, когда вирусная ДНК находится в свободном состоянии, и стадию интегративной инфекции, когда ДНК вируса встраивается в геном инфицированных клеток. Первая стадия является обратимой, и у многих инфицированных наступает ремиссия. Стадия интегративной инфекции является первым шагом к опухолевому перерождению клетки и очень часто заканчивается развитием карциномы [3]. Опухолевая трансформация возникает с большей вероятностью при взаимодействии ВПЧ с другими канцерогенами или инфекционными агентами. Интеграция вируса в геном сопровождается увеличением синтеза белков Е6 и Е7, что через ряд реакций ведет к безудержной клеточной пролиферации. Сдерживает ее белок Р16 ink-4a, синтез которого резко увеличивается при интегративной форме ПВИ.

Кроме того, по данным ряда исследователей, одним из путей малигнизации клеток, инфицированных ВПЧ, является то, что вирус модифицирует клеточный метаболизм таким образом, что клетка приобретает способность превращать эстрадиол преимущественно в 16а-гидроксистерон (16а-ОН), который является прямым активатором экспрессии гена Е7, ответственного за опухолевую трансформацию клеток [3]. Вырабатываемый при этом онкобелок Е7, с одной стороны, активирует механизмы патологической пролиферации клеток, а с другой, блокирует механизмы развития иммунологической защиты, которые имеют определенные особенности при ПВИ [9]. Как и в случаях с другими хроническими заболеваниями с длительным персистированием вирусов, при ПВИ закономерно развиваются иммунодефицитные состояния, которые рассматриваются как вторичные иммунодефициты, обусловленные недостаточностью разных звеньев иммунной системы [2]. ВПЧ не инфицируют антиген-представляющие клетки, что является причиной отсутствия прямого пути активации системы иммунитета при ПВИ. Длительной персистенции ВПЧ способствует установленная в ряде исследований способность вируса «ускользнуть» от системного иммунного надзора. Хотя ВПЧ инфицирует преимущественно базальные клетки, репликация вируса и сборка вирусных частиц происходит в дифференцированных клетках поверхностного слоя эпителия, которые подвергаются последующему апоптозу, и вышеуказанный процесс не сопровождается признаками воспаления, а иммунная система его практически игнорирует [10]. Однако эффекторные клетки иммунной системы при этом продуцируют ряд цитокинов (в т.ч. интерфероны альфа, бета и гамма), которые снижают транскрипцию генов Е6 и Е7 у ВПЧ 16-го, 18-го и 33-го типов в трансформированных вирусами клетках. Дисбаланс клеточного иммунитета при ПВИ подтверждается такими данными, как сочетание спонтанной регрессии гиперпластических проявлений ПВИ с инфильтрацией окружающих их тканей лимфоцитами и макрофагами, а также результатами некоторых исследований (Bontkes et al, 1999), свидетельствующих о связи элиминации ВПЧ из организма с появлением ответов Т-хелперов на С-концевой домену вирусного белка Е2 [9].

При наличии кофакторов канцерогенеза – влагалищного

дисбиоза и цервикального воспаления присоединяются дополнительные механизмы.

Так, при влагалищном дисбиозе на эпителий шейки матки воздействуют нитрозамины, выделяющиеся в процессе жизнедеятельности анаэробных бактерий, а также другие факторы агрессии, выделяющиеся грибами рода *Candida* на фоне усиленной адгезии к эпителиоцитам при сочетании БВ и вульвовагинального кандидоза, вызывающие патологические изменения в тканях. Кроме того, влагалищный дисбиоз и ВПЧ ведут к снижению выработки SIgA, что также способствует персистенции ВПЧ, увеличению площади атипичного со сниженной концентрацией гликогена эпителия шейки. Это еще больше снижает секрецию SIgA и усугубляет влагалищный дисбиоз. При хроническом цервикальном воспалении происходит миграция натуральных киллеров и фагоцитов, которые высвобождают медиаторы воспаления, ассоциированные с ЦИН и РШМ, а также происходит повышенная продукция антимикробных оксидантов, которые могут вызвать окислительные повреждения ДНК хозяина (Минкина Г.Н., Манухин И.Б., 2001).

Интересно, что при эктопии на фоне ПВИ и влагалищного дисбиоза выявлен более высокий, чем без эктопии, уровень пролиферативной активности базальных и парабазальных клеток, при этом отмечен дисбаланс иммунной системы по показателям клеточного иммунитета (CD4, CD8, CD3) интерферонового статуса, содержания цитокинов и SIgA, что можно связать с высоким онкогенным потенциалом изменений шейки матки на фоне ПВИ и влагалищного дисбиоза (Вотрина И.Р., Рудакова Е.Б., 2004).

Изменения на шейке матки при ПВИ проходят несколько этапов: от ЦИН различной степени выраженности до РШМ. Существует представление о следующих вариантах развития изменений эпителия шейки матки при ЦИН: регресс-спонтанное без лечения исчезновение признаков неоплазии в пласте экзоцервикса, дальнейшее прогрессирование изменений, персистенция ЦИН, полное отсутствие каких-либо изменений в течение длительного времени. При ЦИН 1-й степени (ЦИН 1) вероятность этих событий составляет: регресс – от 40% до 75% случаев, прогрессирование от 5% до 10% случаев, персистенция – от 29% до 43% [4, 6].

В настоящее время не существует этиотропной терапии и практически отсутствует системное лечение пациенток с ВПЧ-ассоциированной патологией шейки матки. Тем не менее сформулированы два принципа лечения этой группы пациенток [5, 8, 9]:

1) использование различных деструктивных методов (хирургические и физические методы, цитотоксические вещества, химические средства);

2) применение иммуномодулирующих препаратов преимущественно с противовирусной активностью: Изопринозин, Гроприносин, а также Галавит®.

Безусловно, такой подход оправдан при всех субклинических и клинически выраженных формах ПВИ. Исключение составляет группа пациенток с ЦИН 1 без гиперпластических проявлений ПВИ. Алгоритм ведения таких пациенток четко не определен. В связи с высокой вероятностью регресса при ЦИН 1 в качестве тактики выбора может применяться наблюдение с цитологическим контролем через 6–12 мес или ВПЧ-тестирование через 12 мес [6].

С учетом всей вышеизложенной информации нами совместно с Лазаревой О.В., Мозговым С.И., Редькиным Ю.В., Батуровой О.Г. (Омская государственная медицинская академия) проведено исследование по изучению влияния нормализации влагалищного микробиоценоза (при бактериальном вагинозе, специфическом и неспеци-

фическом вагините и цервиците) и иммуномодулирующей терапии у 76 пациенток в возрасте от 18 до 35 лет с ЦИН 1 на фоне ПВИ (без гиперпластических разрастаний) и влагалищного дисбиоза на течение ПВИ и ЦИН при их ин-формированном согласии [8].

Лечение бактериального вагиноза, специфического и неспецифического вагинита и цервицита проводилось в соответствии с принятыми стандартами, с учетом международных рекомендаций CDC (Centers for Disease Control and Prevention). Системная терапия дополнялась местным применением комбинированного препарата Полижинакс. Выбор препарата для местного применения определялся его широким спектром действия за счет двух антибиотиков и антимикотика, а также возможностью быстрого достижения противовоспалительного клинического эффекта без применения кортикостероидов, что является принципиальным при лечении пациенток с генитальной вирусной инфекцией, так как не имеет побочных эффектов на местный и общий иммунитет. Важным компонентом в составе Полижинакса является диметикон, который 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. Экципиентный состав, в который входят соевый лецитин, фосфолипиды, аминокислоты, витамины А, Е, Д, также обладает трофическим, восстанавливающим и противовоспалительным действием. Важно, что Полижинакс не влияет отрицательно на лактобациллы. Препарат применялся вагинально 1 раз в сутки в течение 6 дней.

Имуномодулирующая и противовоспалительная терапия проводилась препаратом Галавит® (аминодигидрофталадизион натрия) по следующей схеме: 5 дней по 1 ректальному суппозиторию 1 раз в день, далее по 1 ректальному суппозиторию через день. На курс – 20 суппозитория.

Выбор препарата обусловлен тем, что Галавит® – единственный препарат, в инструкции которого зарегистрировано сочетание противовоспалительного и иммуномодулирующего действия (коды АТХ: L03, G02). Препарат доказал хорошую терапевтическую эффективность в лечении целого ряда вирусных и бактериальных инфекций и вторичных иммунодефицитных состояний в гинекологической практике [2, 9].

Противовоспалительное действие препарата реализуется за счет направленного торможения выброса активными макрофагами избыточного количества цитокинов воспаления (ИЛ-1, ИЛ-6, ФНО-альфа). Галавит® также обладает иммуномодулирующими свойствами (нормализует функциональную активность иммунокомпетентных клеток, стимулирует выработку собственного интерферона), чем способствует формированию эффективного иммунного ответа.

Галавит® проявляет как антиоксидантные свойства, так и прооксидантные свойства, поскольку стимулирует клеточное дыхание, увеличивая продолжительность жизни и функциональную работоспособность иммунокомпетентных клеток в экстремальных условиях (воспаление, гипоксия, интоксикация и прочее). Выраженное противовоспалительное действие препарата Галавит® выгодно отличает его от других иммуномодуляторов, для которых характерно, как правило, провоспалительное действие. Кроме того, в отличие от кортикостероидов и нестероидных противовоспалительных препаратов, Галавит® не только не оказывает повреждающего воздействия на желудочно-кишечный тракт, но, напротив, обладает репаративными и противоязвенными свойствами.

Контрольное изучение влагалищного микробиоценоза проводилось сразу после окончания лечения, PAP-мазки (тест Папаниколау) и ВПЧ-тестирование – через 6 и 12 мес.

Результаты исследования показали, что нормализация влагалищного микробиоценоза произошла у всех женщин. Через 6 месяцев ДНК ВПЧ не определялась в шейке матки у 22 (28,9%) пациенток, а ЦИН 1 – у 16 (20,5%) пациенток. Через 12 мес ДНК ВПЧ не определялась еще у 24 пациенток, а ЦИН 1 – еще у 19 пациенток. В целом без применения деструктивных методов при наблюдении в течение года у пациенток репродуктивного возраста на фоне ПВИ и нарушенного микробиоценоза влагалища (бактериального вагиноза, специфического и неспецифического вагинита и цервицита) в общей сложности элиминация ВПЧ произошла в 58,9% случаев, а регрессия ЦИН – в 44,9% случаев.

Таким образом, результаты нашего предварительного не-сравнительного когортного исследования подтверждают литературные данные о том, что состояние микробиоценоза влагалища и его своевременная коррекция с дополнительным применением препаратов иммуномодулирующего и противовоспалительного действия положительно влияет на течение папилломавирусной инфекции (ПВИ и ЦИН 1) у женщин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буданов П.В., Вороной С.В., Асланов А.Г. Принципы лечения папилломавирусной инфекции // *Вопр. гинекол., акуш., перинатал.* – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 70–75.
2. Исаков В.А., Ермоленко Д.К., Кутуева Ф.Р. и соавт. Использование циклоферона в терапии папилломавирусной инфекции. Рекомендации для врачей. – 2007, СПб-Великий Новгород. – 64 с.
3. Киселев В.И. Вирусы папилломы человека в развитии рака шейки матки. – М.: Компания «Димитрейд График Групп». – 2004. – 180 с.
4. Кондриков Н.И. Патология матки. – М.: Практическая медицина, 2008.
5. Краснопольский В.И. и соавт. Папилломавирусная инфекция у девочек: Информационно-методическое письмо. – М., 2011. – 31 с.
6. Кулаков В.И., Паавонен Й., Прилепская В.Н. Профилактика рака шейки матки: Руководство для врачей. – М., 2008.
7. Прилепская В.П., Роговская С.И. Возможности Изопринозина в лечении хронических цервицитов и вагинитов // *РМЖ.* – 2007. – Т. 16, № 3. – С. 5–9.
8. Редькин Ю.В., Батурова О.Г. Клиническая эффективность комбинации препаратов панавир и индинол в лечении женщин с папилломавирусной инфекцией // *Terra medica Nova.* – 2008. – № 2. – С. 36–41.
9. Шварц Т.Я., Прилепская В.П., Мынбаев О.А. Изопринозин в лечении папилломавирусной инфекции в гинекологической практике. – М., 2011. – 83 с.
10. Ocnishi П., Kosuzume П., Inaba H. et al. Mechanizm of host defens suppression induced by viral infection: mode of action of Inosimplex as an antiviral agent // *Infect.Immun.* – 1982. – 38 (1). – P. 245–250.

Внутриутробное программирование акушерской патологии у потомства: аргументы и факты

Л.Г. Назаренко, Ю.В. Сороколат

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Теория внутриутробного программирования («In utero programming of chronic diseases», «Fetal Programming»), выдвинутая более 20 лет назад и с тех пор интенсивно разрабатываемая в мультидисциплинарных исследованиях, сегодня осознается и воспринимается специалистами различного профиля в медицине и социальной сфере как ключ к здоровью будущих поколений.

David J. Barker, профессор клинической эпидемиологии Университета Саутгемптон, профессор кардиологии Университета Орегон, в середине 80-х годов XX в. изучил данные по округу Хэртфордшир (Великобритания), где с 1911 г. акушерки и медсестры были обязаны документировать массу тела ребенка при рождении и к первому году жизни. Через 70 лет стала известной судьба этих людей. Анализируя летальность от сердечно-сосудистых заболеваний у 15 726 мужчин и женщин, он неожиданно отметил, что детская смертность была велика в тех районах, где была высокой смертность взрослых от сердечных заболеваний. Казалось, это трудно объяснить, поскольку детская смертность в значительной степени обусловлена социально-экономическими проблемами и условиями жизни, тогда как смертность от сердечных заболеваний в зрелом возрасте зачастую связана с избыточным питанием и чрезмерным употреблением достаточно дорогих продуктов (мясо, масло и т.п.), курением, алкоголем. Секрет раскрылся при изучении связи между метрическими данными, прежде всего, массой тела ребенка при рождении и частотой возникновения сердечно-сосудистых заболеваний и диабета. D. Barker пришел к выводу: с уменьшением массы тела при рождении риск возникновения хронических заболеваний в последующей жизни увеличивается [5].

Вследствии многочисленными эпидемиологическими исследованиями, проведенными в различных регионах мира, была накоплена значительная доказательная база в пользу гипотезы D.J. Barker, названной «внутриутробное программирование» [ВУП], расширились представления о спектре программируемых заболеваний. К настоящему времени выведены такие закономерности: если масса тела новорожденного менее 2 кг, то у него в 1,5 раза увеличивается риск развития гипертензии, в 2 раза – диабета 2-го типа, в 2, 3 раза – инфаркта. Оказалось, что мальчики имеют на 50% большую вероятность умереть от сердечных заболеваний в зрелом возрасте, чем появившиеся на свет с нормальной или высокой массой тела, и это явление особенно заметно, когда масса тела новорожденного мала по отношению к его росту или размерам головки [2].

Практическое значение гипотезы D. Barker о фетальном программировании сводится к двум основным положениям:

- условия внутриутробного существования влияют на развитие хронических заболеваний и продолжительность жизни после рождения;
- корни сердечно-сосудистых заболеваний (и ряда других хронических заболеваний, которые составляют основное бремя болезней человека) уходят во внутриутробный период развития ребенка.

Патофизиологической основой теории/гипотезы D. Barker являются представления о механизмах адаптации, которые, включаясь в период внутриутробного развития при определенных неблагоприятных условиях, после рождения программируют патологию у ребенка и/или взрослого. Запуск у плода *механизмов адаптации* (прежде всего, к недостаточному поступлению необходимых для нормального развития питательных веществ) в результате приводит к тому, что в его физиологических системах возникают необратимые изменения, проявляющиеся развитием патологических состояний во взрослом возрасте [1, 5].

Фундаментальное значение для понимания феномена ВУП имеет концепция «критических периодов», относящаяся как для целостного организма плода, так и для каждой системы органов. С учетом того, что, по современным представлениям, большая часть событий в развитии человека завершается в течение первых 1000 дней после зачатия, и абсолютное большинство «критических периодов» приходится на внутриутробный период, очевидно, что ранний онтогенез является, без преувеличения, самым значимым, драматическим, определяющим индивидуальный сценарий жизнедеятельности.

Сущность ВУП состоит в том, что неблагоприятные факторы, воздействующие в периоды критического развития органов и функциональных систем плода, нарушают свойственные раннему онтогенезу закономерности формирования регуляторных механизмов на клеточном, тканевом и системном уровнях. Это изменяет характер адаптационных реакций после рождения в новых условиях окружающей среды и способствует развитию отсроченных патологических состояний. Таким образом, процесс выживания плода в «плохих» условиях, включение *адаптационных механизмов*, которые должны обеспечить *выживание ребенка любой ценой*, имеет *обратную сторону* – формирование ранних изменений некоторых функций организма.

Ключевую роль в реализации физиологического и модифицирующего влияния на плод окружающей среды, в защите от ее повреждающего воздействия играет плацента [13, 14, 16]. Критические периоды развития плаценты и онтогенеза плода тесно связаны с генетически запрограммированными этапами структурно-функционального развития диффузной нейро-иммунно-эндокринной системы [1].

Наиболее часто «стратегия выживания» запускается в момент возникновения дефицита питания плода на фоне недостаточного, неадекватного потребностям развивающегося ребенка питания матери [7].

Оптимальные варианты реализации «стратегии выживания» – это скорейшее завершение беременности (т.е. наступление преждевременных родов) или замедление роста плода. Соответственно, наиболее уязвимыми в контексте реализации ВУП являются дети, родившиеся маловесными, с задержкой внутриутробного развития и/или недоношенными. Люди, родившиеся маловесными, имеют разнообразные биологические аномалии: сниженную функциональную способность или малое количество нефронов; изменения метаболического статуса, в первую очередь инсулинорезистентность;

изменения продукции гормонов, в том числе половых [15]. С другой стороны, размеры плода при рождении являются не более чем косвенным отражением процессов, которые управляют механизмами фетального программирования [2].

Неблагоприятные условия внутриутробного развития возникают на фоне хронического стресса матери, неудовлетворительного питания, воздействия некоторых факторов внешней среды (гербициды, тяжелые металлы). Реагирование на эти факторы объединяется общим механизмом – пренатальным увеличением глюкокортикоидов [8]. На этом фоне изменяется экспрессия гена глюкокортикоидных рецепторов в печени, почках, структурах мозга плода (гипоталамус, гиппокамп, лимбическая система), что нарушает реакции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы на стресс и формирует патологический тип реагирования во взрослой жизни, способствующий развитию нервно-психических расстройств, высокой агрессивности, девиантных форм полового поведения, социальной дезадаптации [8–10].

Рассмотрение модифицирующего влияния питания матери на внутриутробное развитие позволяет отметить некоторые противоречия. С одной стороны, даже нормальные вариации в питании матери могут существенно влиять на плод. С другой стороны, регуляторные механизмы фетоплацентарной системы обеспечивают независимость развития и роста плода от питания матери [1, 2, 13].

Особое место среди факторов реализации ВУП занимает эпигенетическая регуляция – механизм регуляции функций генома, не связанный с первичной структурой ДНК, играющий роль своеобразного посредника влияния внешней среды на активность генов плаценты и плода путем изменения метилирования цитозинового нуклеотида ДНК [4, 11]. Частота возникновения эпимутаций может превышать частоту генных мутаций и вызывать изменчивость фенотипических признаков. Таким образом, через эпигенетические изменения экспрессии генов неблагоприятные факторы повреждают на молекулярном уровне будущие физиологические процессы [12, 15, 16].

Эпигенетические влияния способны инициировать патологию развития, которая может быть следствием как выключения генов (в норме функционально активных), изменения их функционального состояния, так и активизации генов (при нормальном развитии, как правило, остающихся выключенными) вследствие гипометилирования [11].

Примером того, что геном играет второстепенную роль в достижении конечного результата внутриутробного роста, могут служить исследования по переносу эмбриона, показавшие, что мать-реципиент оказывает большее влияние на рост плода, нежели мать-донор.

С позиций ВУП в педиатрической клинике в настоящее время рассматривается рост числа заболеваний у детей и подростков метаболическим синдромом, сахарным диабетом, психоневрологическими расстройствами, респираторной патологией [1, 10]. В значительной мере эти виды патологии объясняются «фактором компромисса» в процессе внутриутробного развития человека. Он заключается в том, что органы, в определенном смысле не являющиеся приоритетными (почки, легкие, поджелудочная железа и т.д.), как бы уступают универсальные защитные механизмы в пользу высоко значимых органов, прежде всего, мозга, сердца, что способствует более продолжительной их сохранности.

Теория «программирования болезней» в полной мере может реализоваться развитием осложнений беременности, таких, как невынашивание и недонашивание, гипертензивные нарушения, хроническая плацентарная недостаточность, диабетическая фетопатия.

Аргументами «за» реальность внутриутробного программирования акушерской патологии можно считать наличие

доказанного перечня механизмов, состояние которых критически важно в реализации репродуктивного процесса [1, 5–7, 10, 15]:

- нарушения метаболизма глюкозы и развитие сахарного диабета 2-го типа встречается в 40% при массе тела при рождении менее 2,5 кг; в 14% при массе более 4,3 кг; при этом отсутствует зависимость от образа жизни обследуемых;
- метаболический синдром и сахарный диабет 2-го типа во взрослой жизни (объединяемые общим механизмом инсулинорезистентности вследствие дефицита ИПФР) ассоциированы с синдромом задержки внутриутробного роста;
- в отдаленном периоде за нарушения метаболизма вследствие дефицита питания организм платит весьма дорого, что выражается феноменом «догоняющего» (компенсаторного) роста, имеющим высокую вероятность сформировать ожирение;
- нарушения метаболизма холестерина и свертываемости крови (важнейшие факторы риска кровотечений, преэклампсии) проявляют связь с диспропорциями между длиной тела и окружностью головы при рождении (в результате внутриутробного перераспределения оксигенированной крови);
- нарушение роста печени плода ассоциировано с «перепрограммированием» печеночного метаболизма на фоне недостаточного питания матери, что таит риск преэклампсии, широкого спектра гормональных нарушений, ответственных за наступление и вынашивание беременности;
- синдром поликистозных яичников рассматривается как модель гипоталамической стимуляции секреции гонадотропных гормонов, которая программируется не соответствующей концентрацией андрогенов в раннем онтогенезе («худые» пациентки с данным синдромом рождены от переносимой беременности; имеющие ожирение – рождены от матерей с высоким индексом массы тела);
- дефицит и дисбаланс нутриентов на протяжении всей беременности приводит к тотальному нарушению развития тимуса и повышенной подверженности инфекциям;
- а также отдельные факты, свидетельствующие о невысоком качестве здоровья женщин с осложненным внутриутробным развитием.

Отдельными аргументом «за» программирование гипертензивных нарушений при беременности являются [12]:

- сущность одного из адаптационных механизмов в неблагоприятных условиях внутриутробного развития: так, снижение количества нефронов в активный период нефрогенеза влечет активацию ренин-ангиотензин-альдостероновой системы с целью сохранения клубочковой фильтрации; в отсроченном периоде этот фактор может служить патофизиологическим механизмом преэклампсии;
- развитие в случае ограниченного поступления нутриентов событий, замыкающихся в порочный круг: стойкое нарушение нейроэндокринной регуляции > стресс > нарушение углеводного обмена и повышение артериального давления.

Аргументом «за» программирование гестационного диабета следует считать ускоренный апоптоз, которому подвергаются клетки поджелудочной железы плода при недостаточном питании матери [6].

К фактам, подтверждающим существование ВУП акушерской патологии, следует отнести клинико-генеалогические данные и сведения перинатального анамнеза женщин с

осложнениями беременности тяжелыми формами гипертензивных нарушений, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, которые проявили ассоциативную связь с рождением матери маловесной, с синдромом задержки внутриутробного развития, от преждевременных родов [3, 4, 17].

Количество и тяжесть полученных плодом отрицательных воздействий при акушерской патологии определяет особенности постнатальной адаптации и могут изменить уровень биологического здоровья ребенка, темпы его роста, увеличить риск заболеваний, предопределив развитие патологии репродуктивного процесса, осложнений беременности.

Реальность запрограммированных отсроченных заболеваний потомства, снижающих число лет здоровой жизни, тающих угрозу ранней смерти, сегодня не вызывает сомнений. ВУП, предрасполагающее девочек к развитию акушерской патологии, по принципу цепной реакции будет негативно влиять на качество здоровья последующих поколений. Все это подчеркивает необходимость реализации первичных профилактических мероприятий, направленных на предотвращение рождения маловесных детей вследствие задержки внутриутробного развития плода и преждевременных родов.

ВЫВОДЫ

Теория ВУП открывает окно возможностей для профилактической и превентивной перинатологии, уже сегодня позволяет успешно решать задачи:

- распознавания риска болезней, проявляющихся на популяционном, семейном, индивидуальном уровнях;
- разработки методов раннего выявления болезней;
- обоснования проспективного мониторинга здоровья детей высокого риска;
- диспансеризации больных;
- реабилитации функциональных отклонений.

Перинатальный подход в медицине чрезвычайно важен для нашей страны. Программы исследования внутриутробного программирования существуют в США, Европе, Индии. В Украине такой программы нет. Медицинская общественность и ученые пока только начинают воспринимать эту идею. Между тем она имеет большое практическое будущее. Разумеется, принципиально изменить ситуацию во время текущего внутриутробного развития и даже в пределах одного поколения маловероятно – многое зависит от матери, более того, от генерации нынешних матерей. Но после того как ребенок родился, можно многое сделать.

Нужна профилактика и поддержание здоровья детей из группы риска с первых дней жизни.

Назрела потребность изменить систему наблюдения за новорожденными, обеспечить им сбалансированное питание.

Необходима специальная система физических упражнений, чтобы наращивалась мышечная, а не жировая масса.

Если научиться вовремя распознавать запрограммированную патологию, то тогда результаты «внутриутробного программирования» не покажутся такими пугающими...

Внутрішньоутробне програмування акушерської патології у потомків: аргументи й факти

Л.Г. Назаренко, Ю.В. Сороколат

Наведено огляд даних, що розкривають сутність і механізми внутрішньоутробного програмування захворювань у нащадків, аргументи на користь впливу власного перинатального розвитку

жінки на формування в неї патології вагітності (плацентарної дисфункції, тяжкої преєклампсії, передчасного відшарування плаценти, передчасних пологів, гестаційного діабету).

Ключові слова: програмування, плід, затримка розвитку, захворювання потомків.

In utero programming obstetric pathology in offspring: the arguments and facts

L. Nazarenko, Yu. Sorokolat

The review of data that reveal the nature and mechanisms of fetal programming of disease in offspring, the arguments in favor of influence of perinatal development of women to form in her pregnancy pathology (placental dysfunction, severe preeclampsia, placental abruption, preterm labor, gestational diabetes).

Key words: programming, fetus, delayed development, disease descendants.

ЛИТЕРАТУРА

1. Евсюкова И.И. Механизмы программирования заболеваний потомства при акушерской патологии // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. LX, вып. 3. – С. 197–203.
2. Нагаева Е.В. «Внутриутробное программирование» гормонально-метаболических процессов и синдром задержки внутриутробного развития / Е.В. Нагаева, Т.Ю. Ширяева // Проблемы эндокринологии. – 2010. – № 6. – С. 32–40.
3. Назаренко Л.Г. Про зв'язок різних форм пізнього гестозу з факторами спадковості / Л.Г. Назаренко, О.Л. Савон // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2011. – № 6. – С. 84–87.
4. Назаренко Л.Г. Дисплазии соединительной ткани как фактор риска преждевременной отслойки плаценты / Л.Г. Назаренко, Н. Зоркота „Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения : Труды Крымского гос. мед ун-та им. С.И.Георгиевского. – 2010. – Т. 145, ч. III. – С. 122–124.
5. Barker David J.P. Fetal programming of coronary heart disease // TRENDS in Endocrinology & Metabolism. – 2002. – No 9, Vol. 13. – P. 364–368.
6. Dang-Kilduff L. Fetal Programming and Re-Programming // Sweet Success: Diabetes and pregnancy newsletter. – 2008. – V. 6, Is. 4. – P. 1.
7. Chmurzynska A. Fetal programming: link between early nutrition, DNA methylation, and complex diseases // Nutr. Rev. – 2010. – Feb, Vol. 68 (2). – P. 87–98.
8. Cottrel E. Prenatal stress, glucocorticoids and the programming of adult disease / E.C. Cottrel., J.R. Seckl // Behav. Neurosci. – 2009. – Vol. 3, N 19. – P. 1–9.
9. Early life programming and neurodevelopmental disorders / Bale T.L. [et al.] // Diol. Psychiatry. – 2010. – Vol. 68, N 4. – P. 314–319.
10. Fenoglio K.A. Hippocampal neuroplasticity induced by early-life stress: Functional and molecular aspects / K.A. Fenoglio, K.L. Brunson, T.Z. Baram // Front Neuroendocrinol. – 2006. – Vol. 27, N 2. – P. 180–192.
11. Imprinted genes and the epigenetic regulation of placental phenotype / Folden A. L. [et al.] // Prog. Biophys. Mol. Biol. – 2010. – Vol. 30. – P. 1–8.
12. In utero life and predisposition for disease / Thornburg K.L. [et al.] // Adv. Genet. – 2010. – Vol. 71. – P. 57–78.
13. Jansson T., Powell T. Role of the placenta in fetal programming: underlying mechanisms and potential interventional approaches // Clinical Science. – 2007. – Vol. 113. – P. 1–13.
14. Maltepe E. The placenta: transcriptional, epigenetic, and physiological integration during development / E. Maltepe, A.V. Bakardjiev, S.G. Fisher // J. Clin. Invest. – 2010. – Vol. 120, N 4. – P. 1016–1025.
15. Maternal glucocorticoid treatment modulates placental leptin and leptin receptor expression and materno-fetal leptin physiology during late pregnancy, and elicits hypertension associated with hyperleptinemia in the early-related adult offspring / Surden M.S. [et al.] // Europ. J. Endocrin. – Vol. 145. – P. 529–539.
16. Meeting Report: Atmospheric Pollution and Human Reproduction / Slama R. [et al.] // Environmental Health Persp. – 2008. – Vol. 116, N 61. – P. 791–798.
17. Wikstrum A-K, Recurrence of placental dysfunction disorders across generations / A-K. Wikstrum, T. Svensson, H. Kieler, et al. // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2011. – V. 205:454. – P. 1–8.

Железодефицитные состояния у беременных

Г.Ф. Сумская¹, С.В. Фомичева²

¹ Акушерский гематологический центр, роддом № 6 им. проф. Снегирева В.Ф., г. Санкт-Петербург

² Медико-экологический центр «Основа», г. Оренбург

Опубликовано в журнале, Пятиминутка № 3 (16) 2011

Из всех видов анемий железодефицитные состояния – одни из наиболее распространенных заболеваний человека, которые поражают около 25% населения земного шара. Существует зависимость между частотой выявления железодефицитной анемии беременных женщин и уровнем социально-экономического развития региона. Согласно данным ВОЗ, около 48–51% беременных в мире являются анемичными. Дефицит железа чаще встречается у детей, подростков и беременных. Анемия сопровождается многочисленными осложнениями течения беременности и родов. При анемии гестозы развиваются в 40% случаев, преждевременное излитие околоплодных вод в 30%, гнойно-септические осложнения родильниц в 12%, гипогалактия в 39%. Около 40% материнской смертности имеет связь с анемией. Известно влияние дефицита железа на состояние плода и новорожденного. Дефицит железа вызывает отставание в психосоматическом и умственном развитии в первые годы жизни ребенка. У детей, рожденных от матерей с анемиями, запас железа составляет менее половины от нормы. Гипотрофия плода при анемиях встречается у 25%, гипоксия плода – у 35%. При анемии тяжелой степени 42% детей рождается преждевременно. Важно отметить, что анемия беременных является фактором риска, оказывающим влияние на становление функции внешнего дыхания у новорожденных: до 29% новорожденных рождается в состоянии асфиксии. Анемия – фактор риска развития внутриутробного инфицирования плода, т.к. при длительном течении анемии развивается снижение иммунной защиты [8, 11].

В акушерском гематологическом центре (АГЦ) ежегодно обследуется 7–8 тыс. беременных группы риска по тромбогеморрагическим осложнениям в родах. Группу риска формируют женские консультации города. Это пациенты с различной соматической патологией, из них с анемией – 58%. Беременных направляют для уточнения характера анемии, коррекции лечения и определения состояния гемостаза. Им проводится лечение препаратами железа, коррекция гемостазиологических нарушений с целью профилактики фетоплацентарной недостаточности (ФПН). Беременным планируются курсы лечения различной продолжительности препаратами железа, антиоксидантами, фитодиуретиками, веноotonиками, пробиотиками по индивидуальному плану. Осуществляется контроль проводимой терапии на фоне беременности или после родов. Пациенткам рекомендуется дальнейшее наблюдение у врачей различных специальностей – терапевтов, гастроэнтерологов, флебологов.

Группа риска развития анемии у беременных включает пациенток с экстрагенитальной фоновой патологией, меноррагиями, частыми беременностями, беременностями при лактации, многоплодной беременностью. Пул железа формируется к 24 годам, поэтому у лиц моложе 23 лет нет достаточного запаса железа. У юных беременных частота повторных беременностей с разницей менее 4-х лет приводит к истощению запаса железа, поэтому эти женщины также входят в группу риска [12].

Железодефицитные состояния развиваются постепенно при следующих условиях: нарушении поступления железа (вегетарианство), нарушении усвоения, патологических потерях, острых инфекционных и вирусных заболеваниях, гли-

стных инвазиях, желудочно-кишечных заболеваниях, дисбактериозах, гиповитаминозах, дисмикрорэлементозах.

Значение железа в организме велико. Железо является незаменимой составной частью гемоглобина, миоглобина, цитохромов, пероксидаз, ферментов желудочно-кишечного тракта, клеток белой крови, переносчиков электронов по дыхательной цепи митохондрий. Железо участвует в синтезе структур костной ткани, играет значительную роль в снабжении клеток энергией, участвует в синтезе ДНК и в обеспечении функции иммунной системы [1, 3, 4, 10, 12].

Общее количество железа в организме взрослого человека составляет 3–4 г.

Изменение его содержания в организме могут приводить к различным патологическим состояниям. Железо существует в организме в виде различных форм и распределяется количественно и качественно неравномерно:

- 1) активные метаболические формы (гемоглобин, миоглобин, цитохромы и другие гемовые ферменты;
- 2) транспортные формы;
- 3) резервные формы (ферритин, гемосидерин).

Диагноз анемии складывается из клинических симптомов и лабораторных данных. При хронической анемии отмечают слабость, усталость, сильная утомляемость, головные боли, одышка, чувство нехватки воздуха (признаки гипоксии). В некоторых случаях жалобы могут отсутствовать. Клиника анемии разделяется на симптомы гипоксии и сидеропении.

Сидеропения (дефицит железа) определяется по следующим признакам:

- эпителиальный синдром: сухость кожи, изменение ногтей, поверхностный гастрит, извращение вкуса (желание есть известь, землю, сырой фарш, сырую крупу и т.д.), извращение обоняния (нравится запах солянки, бензина, побелки и т.д.), трофические нарушения (выпадение волос вплоть до облысения, ломкость ногтей, ангулярный стоматит);
- особенности состояния нервной системы: беспокойство, недостаточная концентрация внимания, утренние головные боли, депрессивная дисфагия, психопатическая лабильность, снижение работоспособности, пониженный аппетит, трудность в подборе слов, забывчивость;
- снижение иммунитета (характеризуется частыми простудными заболеваниями).

При легкой и средней степени тяжести анемии очень часто отсутствуют жалобы, и пациент открывает для себя наличие анемии случайно, только после лабораторной диагностики на профилактическом осмотре или при обследовании у других специалистов.

Лабораторная диагностика включает: клинический анализ крови, определение сывороточного железа, ферритина, общей железосвязывающей способности сыворотки крови, трансферрина – транспортного белка [12].

Важно отметить, что лабораторная диагностика сложна и зависит от многих факторов. Обследование необходимо проводить после отмены препаратов железа на 14 дней, а также витаминов, содержащих железо. Кроме того, необходимо учитывать срок беременности (показатели меняются соответственно триместрам беременности). В табл. 1 представлены нормы показателей обмена железа здоровых взрослых людей.

Золотым стандартом диагностики анемии остается определение ферритина. Динамика ферритина в течение беременности, по данным Демихова В.А.:

До беременности	81,1 нг/мл
>8 нед	69 нг/мл
12 нед	55,9 нг/мл
30 нед	28 нг/мл
38 нед	12 нг/мл

По данным акушерского гематологического центра, динамика показателей ферритина и гемоглобина на фоне беременности следующая: в I триместре уровень ферритина в среднем – около 50%. Hb – 130 г/л.; во II триместре около – 30%, Hb – около 118–120 г/л; в III триместре – не менее 12%, Hb – 109–110 г/л. После родов уровень ферритина повышается.

Таблица 1

Нормы показателей обмена железа у взрослых

Железо сыворотки	12-30 ммоль/л
ОЖСС	44,8-69 ммоль/л
MCV80	94
MCH	27-31 пг
MCHC	32-36 г/л
RDW	14,5
Трансферрин	2,5-3,8 г/л
ЦП	<0,8
КН	17-55%
Ферритин	20-120 нг/мл

Потребность железа у здоровых беременных женщин в I триместре составляет 2 мг, во II – 2–3 мг, в III – 3–3,5 мг/сут. Невосполнимые потери железа в течение беременности составляют 700 м/г. Обеднение депо – 50%. Поэтому для раннего выявления дефицита железа после перенесенной беременности необходимо обследование после родов, после прекращения лактации. При снижении ферритина менее 30 нг/мл необходимо проводить профилактические курсы препаратами железа в течение 2–3 мес в сочетании с витаминами и пробиотками. Если снижение ферритина выявлено менее 20 нг/мл, то длительность терапии увеличивается до получения нормальных показателей ферритина (50–70 нг/мл, Hb – 130–135 г/л).

Особенности лечения анемии

Основные группы препаратов, используемых для лечения и профилактики железодефицитных состояний, подразделяются на солевые и несолевые.

Солевые: соли двухвалентного железа: Сорбифер Дурулес, Тотема, Актиферрин и др.

Соли трехвалентного железа (протеинсукцинат железа) – Ферлатум.

Несолевые: трехвалентное железо гидроксид-полимальтазного комплекса: Феррум Лек, Мальтофер, Мальтофер фол.

Тотема на сегодняшний день является одним из наиболее современных и эффективных препаратов железа. Это жидкая форма глюконата железа в комбинации с глюконатом меди и глюконатом марганца. Сочетание этих элементов выбрано не случайно. Медь и марганец значительно усиливают эритропоэз, делая процесс лечения более быстрым и эффективным. Железо в виде глюконата организмом лучше усваивается, а жидкая форма препарата переносится легче

таблетированных. Препарат нормализует функцию иммунной системы.

Состав препарата ТОТЕМА:

Двухвалентного железа глюконат – 50 мг

Меди глюконат – 0,70 мг

Марганца глюконат – 1,33 мг

Курс лечения взрослым включает 2–4 ампулы в день

Новорожденным от 1 мес и детям 5–10 мг элементарного железа/кг в день.

Продолжительность лечения 3–6 мес.

Профилактический прием по 1 ампуле в день во II и III триместрах.

Препараты железа у некоторых пациентов иногда могут вызывать диспепсические явления в виде тошноты, рвоты, запоров, поносов, металлического привкуса во рту, анорексии. Препараты железа следует принимать до еды и запивать водой.

Улучшают всасывание железа некоторые вещества: аскорбиновая, фолиевая, молочная, лимонная кислота, алкоголь, а также средства, стимулирующие желудочную секрецию. Из продуктов питания полезны мясо (говядина), птица, рыба, фруктовые соки, материнское молоко.

Ухудшают всасывание железа фитаты, полифенолы, оксалаты, карбонаты, фосфаты, кальций, антациды, нестероидные противовоспалительные средства, а также продукты питания: коровье молоко, сыр, яйца, пшеничные отруби, продукты с волокнистой структурой, орехи, чай, кофе. Для правильного лечения необходимы рациональное питание, соблюдение правил приема препаратов и длительность терапии.

Профилактический курс лечения составляет 1,5 мес. Лечебный курс – от 2 до 6 мес. Контролем проводимой терапии является анализ крови и определение уровня сывороточного ферритина. Контроль желателен проводить не ранее 1–2 мес от начала лечения. Обычно эффект от проводимой терапии наступает через 2–3 мес от начала лечения. Затем проводится поддерживающая терапия со снижением дозы железа и прием препаратов прерывистым курсом. В отдельных случаях прием препаратов железа, а значит, и контроль приходится продолжать в течение всей жизни.

Причины неэффективности терапии:

1. Недостаточный объем проведенной терапии, прекращение приема препаратов при улучшении показателей Hb или из-за страха долго принимать лекарства (2, 3, 6 мес).

2. Не устранена причина анемии (продолжающиеся потери крови при обильных месячных, геморроидальных кровотечениях, длительной вегетарианской диете и т.д.).

3. Недостаточный учет баланса витаминов и микроэлементов, принимающих участие в обмене железа.

4. Наличие дисбактериоза, при котором нарушается синтез транспортных белков (металлопротекторов, трансферрина).

5. Утилизация железа в организме невозможна без ряда витаминов: фоллатов, аскорбатов, витамина В₁, В₁₂ и других [1, 2, 5–8, 12, 16, 17].

Железодефицитное состояние – это дисэлементоз. Организм нуждается в достаточном количестве различных биологически активных веществ, которые составляют так называемую «биологическую цепочку»: железу, кальцию, меди, цинку, марганцу и т.д., а также витаминах: фолиевой кислоте, аскорбиновой кислоте, В₁, В₁₂, В₂, В₆, биотине и других.

Каждый из этих микронутриентов несет свою важную биологическую функцию.

Медь – один из основных незаменимых микроэлементов – участвует в процессе дыхания и эритропоэзе, созревании ретикулоцитов и в процессе гранулоцитопоэза.

Дефицит меди может блокировать активность суперок-

сидисмутазы – фермента, ответственного за ингибирование процессов перекисного окисления липидов мембран клеток. Медь находится в тесной связи с дефицитом железа. Снижение содержания сывороточного железа может привести к снижению церуллоплазмينا и меди в сыворотке крови.

Марганец – незаменимый микроэлемент. Марганец является кофактором многих мультиферментных систем, участвует в синтезе нуклеиновых кислот, метаболизме различных гормонов. Марганец – это эссенциальная часть супероксиддисмутазы, ответственной за ингибирование процессов перекисного окисления липидов и защиты мембран клеток. При недостатке марганца в крови параллельно снижается и НВ. Замечено, что терапевтическая комбинация железо-марганец лучше удовлетворяет потребность в этих двух элементах, чем изолированное лечение железом [1, 6, 16].

Фолиевая кислота (витамин В₉) принимает участие в основном в обмене белков, обеспечивая их синтез, а также синтез пуриновых и пиримидиновых оснований, холина, муровиновой кислоты, биотина, и аминокислоты триптофана. (Источники синтеза и всасывания фолиевой кислоты определяют скорость проявления алкоголизма). Всасывание фолатов, так же как железа, происходит в 12-перстной кишке и в начальной части тонкого кишечника и зависит от витаминов А и С. Снижение витамина А ведет к гиповитаминозу С, без которого не всасывается фолиевая кислота. Снижение витаминopodobного вещества биотина также ведет к снижению уровня фолиевой кислоты в организме. Дальнейшее и окончательное всасывание происходит при обязательном участии кишечной палочки, которая в организме больше всего концентрируется в восходящем отделе толстого кишечника.

Клинические проявления недостаточности фолиевой кислоты:

- бледность кожи, конъюнктивы, сухой, ярко-красный язык;
 - частое необъяснимое повышение температуры тела;
 - снижение кислотности желудочного сока, ахлоргидрия, запоры, которые сменяются поносами стеаторрейного типа, когда в кале много не переваренных жиров (колиты, энтериты, не инфекционный детский понос).
- Лабораторные признаки дефицита фолиевой кислоты и витамина В₁₂:
- макроцитарная, мегалобластическая анемия;
 - многоядерность и гиперсегментация нейтрофилов, эозинофилов, базофилов, лейкопения, тромбоцитопения;
 - повышение цветного показателя;
 - появление мегалобластов в костном мозге;
 - повышение урокининов в моче.

Фолиевая кислота концентрируется, в основном, в продуктах растительного происхождения. Наибольшая ее концентрация выявлена в салате, шпинате, спарже, капусте, моркови, помидорах, луке, печени, яичном желтке, сыре.

Клинические признаки передозировки фолиевой кислоты могут возникать при изменении биодоступности, в том числе и при блокаде синтеза ее кишечной палочкой. При отсутствии переработки ее кишечной палочкой этот витамин становится ядом. Клинические признаки передозировки фолиевой кислоты следующие: резкое покраснение лица, зудящая сыпь, сердцебиение, тахикардия, одышка, загрудинные боли.

Антагонистами фолиевой кислоты являются этиловый спирт, сульфаниламиды, противосудорожные препараты, некоторые противоопухолевые препараты, антибиотики [3, 10, 16].

Витамин В₁₂ участвует в процессе гемопоэза и так же, как фолиевая кислота, синтезируется нормальными бактериями кишечника. При возникновении дефицита этих витаминов бактерии, как правило, теряют свойство синтезировать витамины [7, 17].

Физиологическое действие витамина С многообразно. Различают врожденную недостаточность и приобретенную. Врожденная недостаточность витамина С описана доктором Марфаном, в его честь и была названа. Синдром Марфана – это крайнее проявление гиповитаминоза аскорбиновой кислоты, которое автор считал генетическим заболеванием, часто не совместимым с жизнью. Однако при дальнейшем накоплении клинических наблюдений был выделен так называемый марфаноподобный синдром. Этот синдром характеризуется слабостью соединительной ткани, в формировании которой ведущую роль играет аскорбиновая кислота [13, 14]. Синдром характеризуется индивидуальным набором признаков недостаточности витамина С, железа, меди, кальция.

Физиологическое действие аскорбиновой кислоты заключается в следующем:

- Формирование основного вещества соединительной ткани – «склеивающего» вещества – оксипролина. Соединительная ткань формирует аппарат органов. При гиповитаминозе С связочный аппарат становится слабым, слишком растяжимым, (как изношенная резинка). Соединительная ткань определяет функции и кровоснабжение всех органов и систем, в том числе вен, поэтому страдает весь организм.
- Витамин С входит в состав полисахаридов, в том числе входящих в состав хрящевой ткани, включает серу в хондроитинсульфат.
- Переводит трехвалентное железо в двухвалентное, что обеспечивает его всасывание, двухвалентную медь в одновалентную (в активную), связывается с кальцием и обеспечивает его биодоступность.
- Участвует в образовании стероидов, кортикостероидов (гормонов коры надпочечников), адренкортикотропного гормона, что влияет на катаболизм холестерина.
- Регулирует образование гликогена (запасы энергетических веществ) в печени и обеспечивает вход глюкозы в эритроцит, обеспечивая толерантность к глюкозе, также регулирует выработку ферментов: печеночной и панкреатической эстеразы, катепсина, угнетает фермент уреазу.
- Является регулятором многих иммунных реакций: способствует выработке антител, повышает фагоцитоз, активизирует комплемент вместе с аминокислотой цистеином, обладает антиоксидантными, радиопротекторными и десенсибилизирующими свойствами.
- Повышает эффект сердечных гликозидов и регулирует всасывание салицилатов.
- Улучшает кроветворение, адаптивные и регенеративные процессы, ускоряет срастание переломов.
- Регулирует окислительно-восстановительные процессы в организме. Факторов, способствующих повышенному расходу витамина С, в обычной жизни множество: охлаждение, ожоги, перегревание, кровотечения, интоксикации, в том числе и алкогольные, кислородное голодание, эфирный наркоз, отравление солями тяжелых металлов, недостаточность других витаминов, особенно В₂, А и Е.

Витамин С всасывается в тонком кишечнике без участия микрофлоры, однако выделены разновидности патогенных бактерий, которые разрушают витамин С. Процесс повышенного разрушения витамина происходит в том случае, если патогенная флора попадает из толстого кишечника, где бактерий очень много, в тонкий, где в норме бактерий намного меньше или совсем не должно быть. При недостаточности аскорбиновой кислоты появляется рефлюкс из толстого кишечника в тонкий, а Баугиниева заслонка становится функционально неполноценной. Заселение бактериями тонкого кишечника ведет к его воспалению и блокаде всасывания

АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

многих полезных веществ. Витамин С разрушается определенными бактериями и он же обладает бактерицидным и бактериостатическим действием по отношению к некоторым патогенным бактериям. Другими словами, витамин избирательно действует как антибиотик. У бактерий в процессе жизнедеятельности вырабатываются вещества, которые поддерживают возможность их выживания. У некоторых пациентов наличие таких бактерий вызывает разрушение витамина С [16]. Профессор Рысс С.М. написал об этом витамине еще в 1965 г.: «Аскорбиновая кислота, принятая с пищей, не изменяясь, всасывается в тонком кишечнике (быстро в двенадцатиперстной и тощей и медленно в подвздошной кишке), поступает в кровь, отлагается в отдельных органах и частично выделяется из организма почками. Кишечные бактерии по отношению к витамину С ведут себя различно. В то время как некоторые виды бактерий не оказывают видимого влияния на аскорбиновую кислоту, другие штаммы бактерий способны разрушать витамин С». К бактериям, которые разрушают в организме витамин С, относят патогенные разновидности кишечной палочки, сальмонеллы, протей, возбудители паратифов.

Недостаточность витамина С отражается на внешнем виде людей, особенно если недостаточность была в подростковом возрасте, когда происходит формирование организма. Такие люди, как правило, высокие, худые, с бледной сухой тонкой кожей. Руки и ноги у них длинные, особенно кисти. Часто страдает зрение. У мужчин выдающийся кадык. Суставы у таких людей гипермобильны, т.е. обладают свойством к большой амплитуде. Такие суставы подвержены вывихам. Для таких людей характерна частая немотивированная сме-

на настроений, неустойчивость психических реакций. Стрессовая устойчивость низкая. В тяжелых случаях развивается «цинга». Отмечается пониженное артериальное давление, одышка, увеличение частоты сердечных сокращений, уменьшение силы сердечных сокращений, увеличение размеров сердца, глухость тонов, появляется систолический шум, пролабирование клапанов сердца, снижение моторной и секреторной функций желудка (так называемый вялый желудок), что часто сопровождается появлением неприятного запаха изо рта, увеличение печени и селезенки, частых простудных заболеваний [13].

Проявлениями недостаточности аскорбиновой кислоты является остеопороз, т.е. разрежение структуры костей, при этом отмечаются боли в костях, подошвах.

Лабораторные признаки недостаточности аскорбиновой кислоты:

- гипохромная анемия, тромбоцитопения;
- повышение уровня сиаловых кислот в сыворотке крови, что отражает повышенный распад структур соединительной ткани;
- снижение толерантности к глюкозе;
- снижение щелочной фосфатазы.

По нашим наблюдениям, подтверждение которым мы нашли в литературных источниках, гиповитаминоз сопровождается опущениями внутренних органов за счет слабости связочного аппарата и клапанного аппарата вен (варикозная болезнь). Этот процесс сопровождается ухудшением кровоснабжения органов, появлением гипоксии. Распад белков коллагена еще более увеличивается. Замыкается порочный круг.

Таблица 2

Нормы физиологических потребностей

Нутриенты	ЕД	Группа 1	Беременность (2-я половина)	Лактация (6 месяцев)
Витамины				
A	Mkg-retinol	900	1000	1300
D	Mkg	10	12,5	12,5
E	Mg tocopherol	15	17	19
K	Mkg	120	NA	
C	Mg	90	100	120
Фолиевая кислота	Mkg	400	600	500
B1	Mg	1,5	1,7	1,8
B2	Mg	1,8	2	2,1
B6	Mg	2	2,3	2,5
B12	Mkg	3	3,5	3,5
Ниацин	Mg	20	22	23
Биотин	Mkg	50	NA	
Пантотенат	Mg	5	6	7
Минералы				
Кальций	Mg	1000	1300	1400
Железо	Mg	18	33	18
Магний	Mg	400	450	450
Фосфор	Mg	800	1000	1000
Йод	Mkg	150	220	290
Цинк	Mg	12	15	15
Медь	Mg	1	1,1	1,4
Марганец	Mg	2	2,2	2,8
Хром	Mkg	50	NA	
Селен	Mkg	55	65	65
Молибден	Mkg			
Другие				
ДГК	Mg	NA		

Противопоказаниями к назначению витамина С являются острые состояния, вызванные тромбозами, при выраженном атеросклерозе сосудов многих органов, при остром и затяжном эндокардите, сопровождающемся гектической лихорадкой и выраженной сердечной недостаточностью. Клинические признаки передозировки витамина проявляются обострениями сахарного диабета и гиперацидного гастрита, аллергическими реакциями на введение препарата [3, 4, 16].

Железодефицитные состояния часто сопровождаются белковой недостаточностью. Продолжительность жизни каждого белка, который синтезируется в организме человека и животных, определена генетической программой и выверена жестким принципом выживания всех предшественников живого мира. Синтез белков происходит в печени из аминокислот, которые поступают из кишечника [9]. Аминокислоты же являются продуктами жизнедеятельности бактериальной флоры [17]. Нормальная кишечная флора определяет количество и качество аминокислот, которые поступают в печень через венозную систему. Витамины и химические элементы «сшивают» аминокислоты, в результате чего возникают белки.

При возникновении дисбактериоза, т.е. нарушения качественного или количественного состава кишечной флоры нарушается возможность синтеза аминокислот, их доставки к печени и, как следствие, снижение уровня альбуминов. При дисбактериозе блокируется всасывание химических элементов, выработка витаминов и биодоступность многих необходимых пищевых компонентов. В частности белок трансферрин, участвующий в переносе железа, живет 7–8 дней, затем распадается. Белки, участвующие в переносе гормонов, содержащие йод, живут 2 дня. Распадаются белки на составляющие их аминокислоты, а затем синтезируются вновь для выполнения функций, которые необходимы организму для выживания именно сегодня, обеспечивая приспособление организма к постоянно меняющимся условиям жизни. Генетическая программа синтеза белков может выполняться при условии поступления всех необходимых аминокислот, витаминов, химических элементов. Если отсутствует необходимый компонент для синтеза, то в структуру белка включаются другие элементы, при этом молекулы белка меняют не только формулу, но и функции, блокируют течение многих химических реакций в организме.

В табл. 2 указаны нормы потребления основных микроэлементов и витаминов для беременных.

Таблица явилась результатом многолетнего исследования сотрудников РАМИ (2008 г.).

Таким образом, для лечения железодефицитных состояний у беременных необходимы не только препараты железа, но и достаточный набор витаминов и минералов, а также коррекция дисбиоза кишечника.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека – этиология, классификация, органопатология. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
2. Бельгов А.Ю. Анемии в подростковом и молодом возрасте. – СПб.: СПбМАПО, 2007. – 72 с.
3. Горбачев В.В., Горбачева В.Н. Витамины, микро- и макроэлементы. Справочник. – М.: Книжный дом, Интерпрессервис, 2002. – 544 с.
4. Доронин А.Ф., Шендеров Б.А. Функциональное питание. – М.: Грантъ. 2002. – 296 с.
5. Красноголовец И.Н. Дисбактериоз кишечника. – М.: Медицина. 1989. – 240 с.
6. Кудрин А.В., Скальный А.В., Жаворонков А.А., Скальная М.Г., Громова О.А. Иммунофармакология микроэлементов. – М.: Изд-во КМК, 2000. – 537 с.
7. Маянский А.Н. Патогенетическая микробиология. Руководство. – Н. Новгород: Издательство Нижегородской государственной медицинской академии. 2006. – 520 с.
8. Папаян А.В., Жукова Л.Ю. Анемия у детей. Руководство для врачей. – СПб.: 2001. – 384 с.
9. Подымова С.Д. Болезни печени. Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1998. – 703 с.
10. Ребров В.Г., Громова О.А. Витамины и микроэлементы. – М.: АЛЕВ-В, 2003. – 670 с.
11. Репина М.А., Сумская Г.Ф. Анемия беременных (подходы к диагнозу и лечению). Метод. рекоменд. – СПб.: ООО «Нева-Люкс», 2001. – 24 с.
12. Руководство по гематологии. В 3-х томах /Под редакцией А.И. Воробьева. – М., 2002.
13. Руководство по кардиологии. – Т. 3. Болезни сердца / Под ред. Е.И. Чазова. – АМН СССР. – М.: Медицина, 1982. – 624 с.
14. Серов В.В., Шехтер А.В. Соединительная ткань. – М.: Медицина, 1981. – 312 с.
15. Сусликов В.Л. Геохимическая экология болезней. – Т. 2. Атомовиты. – М.: Гелиос АВР, 2000. – 672 с.
16. Фомичева С.В., Гильмутдинова Ф.Г. Витамины и микроэлементы в клинике внутренних болезней. – Оренбург: 1994. – 45 с.
17. Шендеров Б.А. Медицинская микробная экология и функциональное питание. – Т. 2. Социально-экологические и клинические последствия дисбаланса и микробной экологии человека и животных. – М.: Грантъ, 1998. – 413 с.

Повышение эффективности радикального лечения предраковых заболеваний шейки матки у женщин, инфицированных вирусом папилломы человека

А.Ф. Писаренко, И.А. Писаренко, А.А. Федусенко, А.С. Семенцов, Н.С. Луценко, И.Н. Евтерева, Л.Р. Гераскина

Запорожская медицинская академия последипломного образования

В статье представлены результаты изучения эффективности и безопасности лечения предопухолевых процессов шейки матки на фоне инфицирования ВПЧ Лавомаксом и радиохирургическим воздействием по сравнению с лапаробионом и тем же радиохирургическим методом. Достигнута положительная динамика цитологических, кольпоскопических показателей, а также безрецидивность в течение 6 мес в 80,7% и 77,2% случаев. Отмечена хорошая переносимость и безопасность лавомакса.

Ключевые слова: преопухолевая патология шейки матки, папилломавирусная инфекция, лечение.

На протяжении последних лет в Украине наблюдается неблагоприятная эпидемическая ситуация по заболеваниям, передающимся половым путем (ИППП). Особое место в структуре ИППП занимает папилломавирусная инфекция, которая вызывается вирусом папилломы человека (ВПЧ) и является самой распространенной в мире [2–4]

На сегодня получены убедительные доказательства того, что ВПЧ является основной причиной развития предопухолевых заболеваний и рака шейки матки. Известно более 100 разновидностей ВПЧ. По потенциалу онкогенности выделяют подгруппы ВПЧ высокого онкориска: 16,18,31,33,35,39,48,51,52 типы и др. и низкого онкориска: 6,11,42,43,44 типы [4, 5].

Предраковые состояния – это очаговые, одиночные или множественные пролифераты эпителия с явлениями анаплазии клеток, не выходящих за пределы базальной мембраны; собственно предраковые изменения имеют прямое отношение к возникновению опухолей, хотя последние из них не всегда развиваются [2, 3].

Более 1/3 больных с предопухолевыми процессами шейки матки на фоне ВПЧ ранее получали интенсивное и неадекватное лечение по поводу псевдоэрозии шейки матки, а у 25% с клинически выраженной дисплазией ранее было уже произведено диатермолечение. Сведения о ВПЧ составляют быстро меняющуюся область врачебных знаний, в которых много диагностических и лечебных проблем.

Лечение рецидивирующей предопухолевой патологии шейки матки на фоне персистирующей папилломавирусной инфекции (ПВИ) является довольно сложной задачей.

Несомненный интерес представляет поиск решения актуальной проблемы в двух параллельных направлениях: эффективного метода локального деструктивного удаления атипически измененного эпителия и интерферониндуцирующего противовирусного препарата [1–3].

Нами выбран радиохирургический метод лечения шейки матки, который обеспечивает атравматический разрез и коагуляцию тканей без их разрушения, вызываемого электроприжиганием. Высокочастотная радиоволновая энергия, испаряя клетки и не повреждая соседние, позволяет

провести щадящую конизацию, эксцизию и обеспечивает последующее полноценное патоморфологическое исследование.

Препаратом иммунотерапии стал Лавомакс (производство «Нижфарм», группа компаний STADA). Лавомакс – низкомолекулярный синтетический индуктор интерферона, стимулирует образование альфа-, бета- и гамма-интерферона. Тиролон – действующее вещество Лавомакса – обладает иммуномодулирующим и противовирусным эффектом. Механизм противовирусного действия связан с ингибированием трансляции вирус-специфических белков в инфицированных клетках, в результате чего угнетается репродукция вирусов. Кроме этого, индукция альфа- и бета-интерферона обеспечивает защиту здоровых эпителиоцитов от инфицирования, а индукция синтеза гамма-интерферона повышает антителообразование и активирует фагоцитарную активность макрофагов. Лавомакс стойко стабилизирует терапевтический уровень интерферона в крови до 8 нед после завершения лечебного курса [1, 5].

Цель работы – повышение эффективности радикального лечения предраковых заболеваний шейки матки у женщин, инфицированных ВПЧ, путем применения препарата Лавомакс и радиоволновой деструкции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением состояло 48 пациенток с предопухолевой патологией шейки матки на фоне персистирующей ВПЧ.

Возраст пациенток варьировал от 18 до 54 лет. Все женщины получили комплексное радикальное лечение шейки матки: противовирусную терапию и радиохирургическое удаление патологического очага в I фазу менструального цикла. В зависимости от вида противовирусной терапии больные были разделены на 2 группы. Основная – 26 женщин, принимавших Лавомакс по схеме: первые 2 сут по 125 мг 1 раз в день, по 125 мг через каждые 48 ч; курс лечения – 3 нед, всего 10 таблеток.

Вторая группа (сравнения) – 22 женщины, которые получали перед радиохирургическим вмешательством лаферобион по 3 млн внутримышечно ежедневно № 10.

Особое внимание обращали на жалобы пациенток, анамнез, особенности менструальной, сексуальной и репродуктивной функции. Проводили гинекологическое, кольпоскопическое, цитологическое, патогистологическое исследование. Выявление ВПЧ осуществлялось с помощью ПЦР.

Предварительно все женщины с половыми партнерами обследованы ИФА на ИППП и были санированы. Ведение больных с предопухолевой патологией шейки матки на фоне персистирующей ПВИ включало выполнение следующих рекомендаций: прекратить курение; обследование, лечение и контроль ИППП проводилось обоим партнерам; строгое со-

блюдение полового покоя 1,5 мес после операции с барьерной контрацепцией с помощью презерватива в течение не менее 6 последующих месяцев. Контроль эффективности данного комплексного лечения проводился через 1,5; 3 и 6 мес, затем через 1 год кольпоскопическим, цитологическим методом и ПЦР для подтверждения элиминации ВПЧ из организма.

Оценка безопасности включала регистрацию и анализ побочных эффектов при приеме препаратов.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациенток составлял 26,1±1,2 года. У всех выявлена предраковая патология шейки матки на фоне персистирующей ПВИ высокого онкориска, подтвержденного ПЦР. Из них курящих было 39 (81,25%) женщин. Как известно, курение в патогенезе возникновения предопухоловой патологии шейки матки играет значительную роль – угнетает местный клеточный иммунитет в зоне трансформации шеечного эпителия.

В сексуальном поведении установлено раннее начало половой жизни – в 16,7±0,8 года и большое количество партнеров. Только 3 женщины имели за всю жизнь единственного партнера, а от 5 до 9 – большая часть – 35 (72,91%).

Что касается контрацепции, то только каждая четвертая пользовалась барьерным методом, но не постоянно. Основным предохранением от нежеланной беременности был прерванный половой акт. КОК использовали 8 (15,6%) женщин.

Исследование репродуктивной функции установило бесплодие первичное или вторичное у 18 (37,52%), а также невынашивание у 4 (8,33%); медицинские абортывы были у 23 (47,91%) и все 32 рожавшие отметили в родах разрывы шейки матки.

Анализируя анамнез больных, обращала на себя внимание высокая частота гинекологических заболеваний.

Так, ВЗОМТ перенесли 41 (85,41%), бесплодие первичное или вторичное – 18 (37,52%), кандидоз – 36 (75%), бактериальный вагиноз – 27 (56,25%), ИППП – 19 (41,58%).

Тот факт, что такая незначительная часть больных пользовалась барьерной контрацепцией в сочетании с большим количеством половых партнеров, свидетельствует о главной причине распространения ВПЧ. Партнеры всех пациенток проходили обследование и параллельное лечение у уролога: вначале лечение выявленных ИППП, а затем противовирусную терапию с последующим контролем.

При расширенном кольпоскопическом исследовании шейки матки выявлены следующая патология: остроконечные кондиломы – у 21 (48%), уксусно-белый эпителий – у 28 (58,3%) пациенток.

Йоднегативные участки выявлены у 36 (75%), пунктуация – у 25 (52,08%), мозаика – у 27 (56,26%) пациенток. Сочетание патологических кольпоскопических изменений зафиксировано более чем у трети больных.

Результаты цитологического исследования констатировали основной признак ВПЧ – койлоцитоз – у 40 (83,3%),

паракератоз – у 16 (33,3%), гиперкератоз – у 14 (29,16%), дисплазию I–II ст. – у 13 (27,98%) женщин.

После прицельной биопсии патогистологическая идентификация шеечной патологии была следующая: койлоцитоз обнаружен у 44 (96,66%), паракератоз – у 19 (39,58%), гиперкератоз – у 16 (33,3%), дисплазия многослойного плоского эпителия и/или цилиндрического эпителия – у 15 (31,25%) пациенток.

По анамнестическим, клинико-лабораторным показателям обе группы пациенток были идентичными.

После проведенного комплексного лечения шейки матки критериями выздоровления считали исчезновение кондилом, патологических кольпоскопических признаков на шейке матки, нормализацию цитологической картины, элиминацию ВПЧ. Пациенткам с радикально пролеченной шейкой матки рекомендовалась прививка Церварикс от ВПЧ и рака шейки матки, всего 3 инъекции.

Через 6 мес после лечения в основной группе выздоровление достигнуто у 21 (80,7%), в группе сравнения – у 17 (77,2%) пациенток.

У 5 (19,3%) и у 4 (22,6%) женщин наблюдались рецидивы инфекции, и на этом фоне у 2 (7,69%) и у 3 (13,6%) – рецидивы заболевания шейки матки, что потребовало продолжения лечения.

Все больные отмечали хорошую переносимость Лавомакса и удобство его применения, особенно последнее касалось совместного лечения партнеров. В группе сравнения более чем у половины больных противовирусная терапия лафербином сопровождалась гриппоподобным синдромом (повышение температуры тела, озноб, головная, мышечная, суставная боль, слабость), что требовало назначения парацетамола.

ВЫВОДЫ

Результаты проведенного исследования доказали, что эффективность, простота применения, хороший комплаенс, положительное влияние в сочетании с отсутствием патологических побочных воздействий позволяют рекомендовать Лавомакс для широкого практического применения в комплексном радикальном лечении предраковых заболеваний шейки матки у женщин, инфицированных ВПЧ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сусликова Л.В., Борис О.М., Суменко В.В. та ін. Ефективність застосування та переносимість імуномодуляторів у жінок з папіломавірусною інфекцією, поєднаною з передпухлинними процесами шийки матки та уrogenітальною мікст-інфекцією// Здоров'я жінчини. – 2009. – № 4. – С. 140–143.
2. Коханевич Е.В., Танина К.П., Суменко В.В. Кольпоцервикоскопия. Атлас. – К: Гидромакс, 2004. – 116 с.
3. Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы (Клинические лекции) / Под ред. В.Н. Прилепской. – М.: МЕДпресс, 2000. – 400 с.
4. Волошина Н.Н. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии (диагностика, лечение и профилактика): Метод. рекомендации. – Запорожье, 2007. – 36 с.
5. Воробйова Л.І., Лигирда Н.Ф. Нові підходи до лікування цервікальних інтраепітеліальних неоплазій, асоційованих з папіломавірусною інфекцією. – Матеріали 10 з'їзду онкологів України. – 2001. – С. 216–217.

ЛАВОМАКС

МАКСИМУМ у імунокорекції



- лікування уrogenітальних інфекцій
- лікування запальних захворювань уrogenітального тракту

Ця інформація є рекламою лікарського засобу.
Виробник: ВАТ «Нижфарм», Росія, Р.П. UA/7375/01/01 від 04.12.2007, видане МОЗ України.
Представництво в Україні: м. Київ, вул. Велика Васильківська, 9/2 оф. 52.
Перед застосуванням уважно прочитайте інструкцію та проконсультуйтеся з лікарем.
Препарат має протипоказання. Дотримуйтеся рекомендованих доз. Зберігати у місці недоступному для дітей. За більш докладною інформацією зверніться до лікаря.

 **НИЖФАРМ**
ГРУППА КОМПАНІЙ STADA

Современный взгляд на пролапс гениталий

П.Н. Веропотвелян¹, С.Ст. Леуш², Н.П. Веропотвелян¹, И.В. Гужевская²

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

² Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Проведен обзор литературы по проблеме пролапса гениталий (ПГ). Статья включает сведения об этиологии и патогенезе и результаты собственных исследований ПГ у 117 пациенток.

Данные литературы показывают, что механические свойства соединительной ткани – ее прочность и эластичность, невротические изменения мышц тазового дна остаются невыясненными.

Ключевые слова: пролапс гениталий, эластичность ткани.

Пролапс гениталий (ПГ) относится к аномалиям положения половых органов. Это часто встречающееся заболевание современных женщин занимает одно из ведущих мест в структуре гинекологической патологии. Известно, что за медицинской помощью обращаются далеко не все женщины, имеющие анатомические изменения со стороны поддерживающего аппарата тазового дна. Низкая обращаемость вызвана тем, что данное заболевание не относится к состояниям, непосредственно угрожающим жизни пациентки.

Как сообщают S.E. Swift и соавторы [1], у одной части пациенток имеющиеся анатомические или функциональные расстройства не оказывают существенного влияния на качество жизни и поэтому не требуют лечения, у другой – опущение тазовых органов не всегда сопровождается субъективной симптоматикой.

Проведенные рядом авторов исследования выявили слабую связь большинства субъективных симптомов с наличием и степенью ПГ [2, 3]. Но в то же время только при наличии такой связи можно ожидать, что хирургическая коррекция ПГ приведет к ликвидации симптомов. Однако как при первичном осмотре, так и после проведенного хирургического лечения внимание авторов большинства научных публикаций в первую очередь уделяется объективным данным – оценке анатомии тазового дна, степени и локализации ПГ.

ПГ, по данным литературы [4–6], достигает 28–38,9% среди всех гинекологических заболеваний, нуждающихся в хирургической коррекции. Пик заболеваемости (56,3%) приходится на возраст женщин старше 50 лет. К сожалению, в последние годы наблюдается рост частоты ПГ и в репродуктивном возрасте: пациентки в возрасте моложе 45 лет составляют 30–37,5%, моложе 30 лет – 10,1–12,3%.

Исследования S. Kim и соавторов [7] показали, что пациентки европейского и латиноамериканского происхождения подвержены наибольшему риску развития опущения тазового дна по сравнению с женщинами из стран Азии, Африки и коренных жителей Америки. По результатам исследований S. Petru и соавторов [8], в структуре гинекологических вмешательств около 15% операций выполняется по поводу ПГ; 30% пациенток, перенесших хирургическое вмешательство на гениталиях, в последующем нуждаются в повторных операциях, связанных с развитием рецидива заболевания.

ПГ – полиэтиологическое заболевание, наиболее значимой причиной которого является несостоятельность связочного аппарата матки и тазового дна вследствие родового травматизма, эстрогенной недостаточности, возрастных изменений мышечной и соединительной ткани, повышенного внутрибрюшного давления вследствие тяжелого физического труда или ряда хронических заболеваний.

К анатомическим изменениям, связанным с ПГ, присоединяются функциональные расстройства смежных органов, которые выявляются у 85,5% пациенток с ПГ. Формируется симптомокомплекс анатомических и функциональных нарушений смежных та-

зовых органов, который принято обозначать как синдром тазовой десценции (от англ. descension – опущение), одной из составляющих которого является опущение стенок влагалища [9].

Физический и сексуальный дискомфорт, недержание мочи, нарушение моторно-эвакуаторной функции прямой кишки приводят к стойкой социальной дезадаптации, утрате трудоспособности, снижению качества жизни. Именно поэтому проблема опущения тазового дна является как медицинской, так и социальной, поскольку негативно отражается на качестве жизни женщины [10].

Одной из наиболее значимых причин ПГ является врожденная недостаточность (дисплазия) и другие генетически детерминированные заболевания соединительной ткани.

B. Deval и соавторы считают, что патогенез ПГ связан с дисплазией соединительной ткани (ДСТ). Системная ДСТ в настоящее время является ведущей причиной выпадения половых органов [36]. При этом роды и травма рассматриваются только как провоцирующие факторы [37]. Чаще распространены недифференцированные формы ДСТ, к которым относится и выпадение половых органов. Так, в последнее время все чаще стали появляться сообщения о выпадении половых органов у молодых женщин после родов, не осложненных травмой тазового дна (2,7%), после операции кесарева сечения (0,9%) и даже у нерожавших женщин (0,96%) [11]. Эти факты заставляют предполагать, что скорее патологические изменения соединительной ткани, чем роды и акушерские травмы тазового дна, способствуют возникновению выпадения тазовых органов у молодых женщин [38, 39].

ДСТ представляет собой нарушение развития соединительной ткани в эмбриональном и постнатальном периодах вследствие генетически измененного фибриллогенеза внеклеточного матрикса. Подобное нарушение развития приводит к расстройству гомеостаза на тканевом, органном и организменном уровнях в виде различных морфофункциональных нарушений висцеральных и легкомоторных органов с прогрессивным течением, так как в основе морфоциклических изменений при ПГ любой степени, локализации, как указывалось ранее, лежат изменения в соединительных и мышечных компонентах тазового дна. Поэтому изучение этих изменений целесообразно для понимания этиологии и патогенеза ПГ.

Соединительная ткань в организме главным образом представлена коллагеном и эластином. Эластиновые волокна соединительной ткани отвечают за ее упругость и растяжимость. Г.Т. Сухих и соавторы [12] подчеркивают, что коллаген является самым распространенным (более 30%) белком организма, и известно более 19 его видов. Коллаген I, II, III типов составляет 95% всего коллагена. Эти типы отвечают за исключительную прочность и устойчивость в ответ на растяжение и воздействие механических сил. Коллаген I типа наиболее распространен и образует волокна связок, фасций и сухожилий. Коллаген II типа встречается в таких гибких структурах, как кожа и сосуды. Коллаген III типа также встречается в сосудах связок.

Все три типа (I, II, III) относятся к классу фибриллообразующих коллагена, тогда как IX, XII, XIV, XVI типы, являясь коллагенами, ассоциированными с фибриллами, выполняют важную функцию – ограничивают размер фибрилл коллагена I и II типов [13]. Опущение органов таза приводит к ряду нарушений – от изменения анатомии влагалища, клинически себя не проявляющего, до полного выпадения, связанного с тяжелой дисфункцией мочеиспускания, дефекации и половой дисфункцией.

S.W. Franzke и соавторы [14] сообщают, что коллагенные компоненты соединительной ткани подвергаются как естественной де-

градации и обновлению, так и изменению под влиянием внешних факторов, приводящих к перерастяжению и травмам соединительной ткани. Так, при наступлении менопаузы в связи с эстрогенным дефицитом происходит замедление скорости обновления коллагена и структурные изменения – образование большого количества сшивок между волокнами коллагена. Увеличение количества сшивок между коллагеновыми волокнами приводит к упрочнению ткани, однако это сопровождается снижением ее эластических свойств.

К травматизации соединительных структур большинство авторов [5, 6, 15] относят роды. К. Lien и соавторы [16, 17] разработали 3D-геометрическую модель тазового дна женщины для моделирования растяжения мышц, поднимающей анус, в ходе второго периода спонтанных родов. Результаты исследования показали, что максимальный коэффициент растяжения (отношение длины в растянутом состоянии к длине в спокойном состоянии) для участков подвздошно-копчиковой, лобково-копчиковой и лобково-прямокишечной мышц составляет 2,73; 2,50 и 2,28 соответственно. Коэффициенты растяжения ткани были пропорциональны размерам головки плода, на 9% пропорционально увеличивалось растяжение срединной лобково-копчиковой мышцы.

Среди недочетов данной модели можно назвать невозможность определения растяжения тканей, упрощенную геометрию головки плода, а также то, что прогнозируемые коэффициенты растяжения представляют собой среднее значение для каждой мышцы. Однако в зависимости от свойств того или иного участка могут существовать регионы наивысшего и наименьшего растяжения внутри каждой мышцы. Как указывают А.И. Ищенко и соавторы [18], последние исследования показали, что при вагинальных родах травмы мышц, поднимающих анус, наиболее часто локализируются в начальных отделах лобковых мышц, идущих от лобковой кости. В случае рецидива недержания мочи при напряжении, использования акушерских щипцов, разрыва анального сфинктера и эпизиотомии вероятность травмы увеличивается на коэффициент, равный 14,7; 8,1 и 3,1 соответственно [15].

Исследования Н. Nagase, F. Woessner [19] показывают, что основными ферментами, регулирующими деградацию коллагенов, являются ферменты, входящие в семейство матриксных металлопротеиназ (matrix metalloproteinases – MMP), которые способны расщеплять коллагены, ламинин, фибронектин. Источниками MMP являются многие клетки, включая фибробласты, макрофаги, гладкомышечные клетки сосудистой стенки, нейтрофилы. С учетом того, что MMP активно синтезируются при воздействии воспалительных цитокинов, определение уровней их предшественников может использоваться для оценки активности этих регуляторов. Активность MMP строго контролируется, ингибируется так называемыми ингибиторами тканевых металлопротеиназ (TIMP), которые могут блокировать разрушение экстрацеллюлярного матрикса [19].

По мнению С. Phillips и соавторов [20], при проведении иммуногистохимических исследований образцов влагалищных тканей у пациенток с ПГ обнаруживается снижение содержания коллагена у группы сравнения [20]. По данным М. Vulic и соавторов [21], при сравнении уровня MMP1 и MMP2 в крестцово-маточных связках женщин с ПГ и в контрольной группе без ПГ у пациенток с ПГ обнаруживается значительное увеличение уровня MMP1, тогда как уровень MMP2 не отличался у пациенток с ПГ и без него. Поэтому авторы предполагают, что показатели MMP1 могут служить маркером деградации коллагена [21].

Как указывают Г.Т. Сухих и соавторы [12], известны иммуногистохимические исследования по изучению экспрессии MMP1 и MMP9 в крестцово-маточных связках пациенток и тканях влагалища. Пациентки, участвующие в исследовании, имели ПГ не менее II степени по классификации RORO. Авторы работ оценивали также степень воспалительных изменений в биоптатах, о которых судили по количеству лимфоцитов, плазматических клеток и размеру капилляров. Результаты были таковы: уровни MMP1 и

MMP9 в биоптатах были увеличены у пациенток с ПГ по сравнению с таковыми у женщин контрольной группы, тогда как степень воспалительных изменений не отличалась у женщин обеих групп.

Итак, в нашей работе мы привели множество факторов риска, связанных с развитием ПГ. Повторно вкратце подчеркиваем значимые причины дисфункции связочного аппарата матки и тазового дна: родовой травматизм; повышенное внутрибрюшное давление, связанное с тяжелым физическим трудом; гипоэстрогения; хронические заболевания пищеварительного тракта, легких; возрастные изменения мышечной и соединительной тканей; ДСТ; генетически детерминированные заболевания соединительной ткани. В то же время у некоторых пациенток отсутствуют факторы риска, но у них развивается ПГ, а у других пациенток, имеющих многочисленные факторы риска, данная патология не проявляется, что объясняется наследственной предрасположенностью к развитию ПГ.

G.S. Jack и соавторами [22] проведен анализ семейных форм ПГ, который показал, что заболевание наследуется по доминантному типу с неполной пенетрантностью. Возможно, существуют формы заболевания с выраженным генетическим характером, однако большинство случаев заболеваний спорадические, и еще предстоит определить вклад генетических факторов и выявить кандидатные гены, участвующие в развитии ПГ. В связи с этим А.Г. Яцук и соавторы [10] провели комплексное изучение клинико-генеалогических данных и полиморфных вариантов rs2228570 (с.2Т>А, Met1Lys/Arg/Thr; FokI, rs10735810), rs1544410 (с.1024+283G>А; BsmI), rs7975232 (с.1025-49G>Т, ApaI), rs731236 (с.1056Т>С, TaqI) гена рецептора витамина D (VDR3) у 80 женщин с семейными формами опущения тазовых органов, жительниц Республики Башкортостан. Обнаружены 36 семейных случаев заболевания. Контрольную группу составила 71 здоровая женщина. У 50% пациенток была зарегистрирована как минимум одна родственница первой степени родства с подтвержденными проявлениями опущения тазового дна. Обнаружена ассоциация генотипов Ff и Bb гена VDR3 с развитием опущения тазового дна.

В литературе широко освещаются полиморфизмы генов, которые могут приводить к структурным изменениям коллагена. Представляют интерес исследования В. Feiner и соавторов, посвященные изучению полиморфизма гена, кодирующего цепь коллагена альфа-1 I типа, которые пришли к выводу об отсутствии увеличения риска развития ПГ у пациенток, имеющих этот полиморфизм [23]. Н. Cho и соавторы [24] для оценки возможного влияния Sp1-полиморфизма на риск развития ПГ провели сравнение группы пациенток с пролапсом тазовых органов и без него. ДНК для полимеразной цепной реакции получали из лейкоцитов периферической крови.

P. Skorupski и соавторы [25] также изучали влияние Sp1-полиморфизма, однако в отличие от предыдущей работы все пациентки исследуемой группы подвергались хирургической коррекции тазового дна. Диагноз ПГ в сочетании с ДСТ или без нее ставился на основании клинического осмотра. При бимануальном исследовании определялась степень изменений этажей тазового дна в покое и при натуживании, а также состояние тела и шейки матки и придатков. Целесообразно оценивать и позицию мочевого пузыря, выраженность, если определяется цистоцеле, гипермобильную везикализацию уретры, клинические проявления сфинктерной недостаточности. Пациентки выполняют функциональные пробы и пробу Вальсальвы. Выявляются клинические признаки, характерные для различных дефектов лобково-шеечной фасции.

Высокая диагностическая ценность ультразвукового исследования (УЗИ) заключается в возможности выявления органического поражения тазового дна и венозной системы малого таза на этапе доклинических форм заболевания. Это позволяет наметить пути профилактики уже на начальном этапе. Кроме того, данный метод исследования позволяет оценить результаты проводимого лечения.

Опущение стенок влагалища рассматривают как результаты дефектов (разрывов) лобково-шеечной и прямокишечно-влагалищной фасции, а так же их отрыва от стенок таза. Работы Н.Т. Huddleston и соавторов, А. Ostrzenski, N.G. Osborne [26, 27] показывают, что изолированные функциональные дефекты хорошо визуализируются при магнитно-резонансной томографии (МРТ) [26] и УЗИ малого таза [27]. МРТ является высокочувствительным методом диагностики и позволяет детально оценить хирургическую анатомию.

В настоящее время применение консервативных методов лечения ПГ является неоправданным и представляет только исторический интерес. Из консервативных методов заслуживают внимания общеукрепляющие мероприятия: гимнастические упражнения, направленные на повышение общего тонуса тканей, укрепление мышц тазового дна и связочного аппарата матки, водные процедуры, полноценное питание. Наибольшую известность в бывшем СССР имел комплекс укрепляющих упражнений, предложенный Д.Н. Атабековым. Существуют консервативные подходы, суть которых заключается в механической поддержке матки и стенок влагалища (Д.Н. Атабеков, 1935) в результате применения различных пособий: пессарии, наполнение влагалища тампонами и др. [28].

Патогенетически обоснованным методом лечения ПГ следует считать хирургическое вмешательство. Лапаротомный и лапароскопический доступы зарекомендовали себя как обеспечивающие наилучшие результаты при хирургическом лечении ПГ. Несмотря на то что для коррекции ПГ предложено много хирургических операций и их модификаций, рецидивы заболевания в современной литературе представлены в 6–43% случаев. Рецидивы ПГ чаще всего возникают в течение первых 3 лет после вмешательства и зависят не только от техники произведенной операции, но и от наличия и степени ДСТ у оперированных пациенток [29].

С. Maher, К. Baessler [30] широко используют в реконструктивной гинекологии различные протезы для усиления собственных тканей, вследствие чего предполагается снижение рецидивов пролапса тазовых органов. S. Salvatore и соавторы [31], В.И. Краснопольский и соавторы [32] считают, что после применения различных видов сеток и конструкций, помогающих производить имплантацию в нужную область тазового дна при хирургическом лечении, показатель успешного результата варьирует от 75 до 100%. Авторами проведена значительная исследовательская работа в области хирургического лечения ПГ, включая переднюю кольпорафию и коррекцию паравагинальных дефектов, переднюю кольпорафию с использованием синтетических или биологических имплантатов или без них, вагинальную или абдоминальную (лапароскопическая или лапаротомная) коррекцию паравагинальных дефектов. Имплантируемые синтетические материалы выполняют роль разрушенной фасции и охватывают центральные и боковые фасциальные дефекты. Сетка может быть распределена без фиксации, фиксирована или закреплена при помощи рукавов через obturatorное отверстие.

По данным Н.А. Нечипоренко и соавторов [40], хирургическая коррекция выпадения половых органов влагалищным доступом с использованием сетчатых протезов по технике Prolift anterior и posterior является малоинвазивным и высокоэффективным методом лечения.

По мере приобретения опыта и благодаря качеству новых имплантатов такие осложнения, как эрозия влагалища, смещение сетчатого имплантата, диспареуния, стали встречаться реже [29].

V. Delmas и соавторы указывают, что современные имплантаты – новое ответвление в тазовой хирургии: они должны быть оценены специалистами опытным путем [35]. Литературные данные показывают наличие большого числа хирургических методов, предложенных для лечения ПГ, что свидетельствует о том, насколько трудно поддается лечению эта патология. Стандартный влагалищный и лапароскопический доступы зарекомендовали себя как обеспечивающие наилучшие результаты при хирургическом лечении.

Целью нашего исследования явилось изучение влияния различных симптомов дискомфорта при ПГ на качество жизни пациенток до и после хирургической коррекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование и оперативное лечение 117 женщин с опущением и выпадением половых органов в возрасте от 47 до 67 лет. Продолжительность заболевания от начала установления диагноза до оперативного лечения колебалась от 3 лет до 14,7 года. У 59 (50,4%) женщин обнаружена наследственная предрасположенность в первой и второй степени родства.

Пациентки предъявляли такие жалобы: опущение стенок влагалища – у 61 (52,1%), в том числе выпадение стенок влагалища – у 12 (10,2%), требовавшее ручного вправления; опущение матки – у 43 (36,6%); у 13 (11%) – выпадение матки; учащенное мочеиспускание – у 39 (33,3%) и недержание мочи – у 7 (5,9%); тяжесть и боль в нижней части живота или спины – у 39 (33,3%); затрудненное мочеиспускание – у 19 (16,6%); проблемы с дефекацией – у 13 (11,1%); дискомфорт во время полового акта – у 21 (17,9%). Принимались во внимание также и другие аспекты их жизни (социальная, физическая активность, интимная и семейная жизнь, эмоциональный статус, сон и бодрствование).

Объективное обследование включало оценки стадии ПГ в соответствии с количественной системой POP-Q, описанной R. Wupr и соавторами [33], и суммарного показателя состояния мышц тазового дна, который складывается из силы их сокращения (от 0 до 6 по Оксфордской шкале) и высоты hiatus genitalis (больше или меньше 4 см) [34].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У всех 117 пациенток имелись различные клинические проявления ДСТ: заболевания суставов (артриты, деформирующие остеоартрозы, остеохондроз), изменения осанки (сколиоз, кифоз), плоскостопие, геморрой, повышенная ломкость капилляров и склонность к образованию гематом, наличие грыж, нефроптоза, случаев переломов и вывихов в анамнезе и др.

У родственников с признаками ПГ наиболее частым проявлением ДСТ являлась варикозная болезнь – у 46 (77,9%) из 59, тогда как только у 26 (44,8%) из 48 родственников без признаков ПГ встречалась эта патология; различия статистически достоверны ($p=0,001$). Данные показатели свидетельствуют, что у пациенток с наследственной предрасположенностью (родословной) ПГ и у их родственников статистически значимо повышена частота варикозной болезни и грыж, наблюдалась тенденция к гипермобильности суставов, чаще встречались плоскостопие, геморрой и пролапс митрального клапана, что свидетельствует о значимой роли маркеров ДСТ в прогнозировании ПГ.

Все исследуемые пациентки были рожавшие. Одни роды имели в анамнезе 38 (32,4%); двое – 63 (53,8%); трое – 13 (11,1%); четверо – 2 (1,7%); пятеро – 1 (0,85%). Роды сопровождалась травмой промежности у 68 (58,1%) женщин. Количество проведенных Abortов колебалось от 5 до 11.

Пациентки проживали: в городе – 89 (76%), в сельской местности – 19 (16,2%) и иногородних – 9 (7,7%).

Физическим трудом занимались 89 (76%) женщин. Наряду с вышеуказанной экстрагенитальной патологией, заболевания пищеварительного тракта наблюдались у 34 (29%), гипертоническая болезнь – у 73 (62,3%) женщин. Гинекологическая патология диагностирована у 89 (76%) пациенток: миома матки – у 42 (35,8%), киста яичника – у 11 (9,4%), заболевания шейки матки: эрозия, дисплазия I–II степени, согласно данным кольпоскопии и цитологического исследования, зарегистрированы у 23 (19,6%).

Клинические симптомы ПГ не только приносят женщинам физические и моральные страдания, но и снижают трудоспособность и сексуальную активность, что влияет на качество жизни.

Основным принципом при выборе метода оперативного вме-

шательства являлась коррекция всех выявленных дефектов поддерживающего аппарата тазового дна. Влагалищная экстирпация матки проведена у 85 (72,6%) пациенток с опущением, в том числе с выпадением матки, и миомами. Передняя кольпорафия и кольпоперинеорафия с леваторопластикой выполнены у 73 (62,3%) больных. При стрессовом недержании мочи: минислинг слизистым ло-скутом проведен у 21 (17,9%) женщины.

Учитывая, что рецидивы возникают в течение ближайших 3 лет после операции, контрольный осмотр был проведен через 1–2,5 года после проведенного хирургического лечения. Из прооперированных нами 117 пациенток 89 пришли на осмотр самостоятельно или после приглашения. Из исследования выбыли 12 пациенток, которые сменили место жительства; часть пациенток были иногородними – по данным паспортных отделов этих городов женщины в настоящее время там не проживают. Из-за соматических сопутствующих заболеваний не смогли приехать 5, по семейным обстоятельствам – 11 женщин.

Таким образом, объективный осмотр не был проведен у 28 пациенток. Их мы попросили дать ответы по телефону. По результатам опроса определяли: индекс тазовых дисфункций (ИТД) и индекс влияния на качество жизни (ИВКЖ).

Отдаленные осложнения – рецидив заболевания выявлен у 6 пациенток из 73, которым проводилась передняя и задняя кольпорафия с леваторопластикой. Качество жизни было в значительной степени связано с выраженностью субъективных симптомов, но при этом не коррелировало с данными объективного осмотра. Это еще раз свидетельствует о том, что не столько сам ПГ приводит пациентку к врачу, сколько сопутствующие ему дисфункции.

Данные литературы показывают, что механические свойства соединительной ткани – ее прочность и эластичность, невротические изменения мышц тазового дна остаются невыясненными. Следовательно, дальнейшее изучение проблемы ПГ позволит осуществлять дифференцированный подбор тактики проводимой коррекции и повысить эффективность лечения с учетом патогенетических и этиологических аспектов развития данной патологии [12].

A modern view on genital prolapse
P.N. Veropotvelyan, S.S. Leuch, N.P. Veropotvelyan,
I.V. Guzhevskaya

An overview of literature on genital prolapse (GP) which dysfunction is conditioned by prevalence is made. The article includes data on etiology and pathogenesis as well as own investigations of GP in 117 patients. The data of the literature show that the mechanical properties of the connective tissue such as solidity, elasticity, neurotic changes of these muscles in pelvis bottom remain unclear.

Keywords: *genital prolapse, the elasticity of tissue.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Swift S.E., Tate S.B., Nicholas J. // *Am. J. Obstetr. Gynecol.* – 2003. – Vol. 189. – P. 372–379.
2. Heit M., Culligan P., Rosenquist C., Shott S. // *Obstetr. Gynecol.* – 2002. – Vol. 99. – P. 23–28.
3. Mouritsen L., Larsen J.P. // *Int. Urogynecol. J.* – 2003. – Vol. 14. – P. 122–127.
4. Адамян Л.В., Смольнова Т.Ю., Яроцкая О.В. Клинические, морфологические, медико-биологические и генетические аспекты пролапса гениталий у женщин: Первый международный конгресс по репродуктивной медицине // *Пробл репрод.* – 2006. – С. 104–105.
5. Kearney R., Sawhney R., Delancey J.O.L. Levator ani muscle anatomy evaluated by origin – insertion pairs // *Obstetr. Gynecol.* – 2004. – V. 104. – P. 168–173.
6. Martins J.A., Pato M.P., Pires E.B. Finite element studies of the deformation of the pelvic floor // *Ann N J Acad Sci.* – 2007. – V. 1101. – P. 316–334.
7. Kim S., Harvey M.A., Johnston S. A review of the epidemiology and pathophysiology of pelvic floor dysfunction: do racial differences matter? // *J Obstetr. Gynaecol. Can.* – 2005. – V. 27. – P. 251–259.
8. Perry S., Shaw C., McGrother C. et al. An epidemiological study to establish the prevalence of urinary symptoms and felt need in the community: the Leicestershire MRS Incontinence study // *J Public Health Med.* – 2003. – V. 22. – P. 427–434.
9. Попов А.А. Современные аспекты диагностики, классификации и хирургического лечения опущения и выпадения

женских половых органов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2001. – 38 с.
10. Яцук А.Г., Нафтулович Р.А., Хусанова Р.И. Клинико-генетическое исследование у больных с семейными формами опущения тазового дна // *Пос. вест. ауш.-гинек.* – 2012. – № 2 (т. 12). – С. 31–35.
11. Deval B., Rafii A., Poilpot S. et al. Prolapse in the young woman: Study of risk factors // *Gynaec. Obstet. Fertil.* – 2002. – V. 30: 9. – P. 673–676.
12. Сухих Г.Т., Данилов А.Ю., Боташева Д.А. Роль иммуногистохимических и генетических факторов в уточнении этиологии и патогенеза пролапса гениталий у женщин // *Пос. вест. ауш.-гинек.* – 2012. – № 2 (т. 12). – С. 47–50.
13. Биохимия, 2-е изд., испр. и доп./ Под ред. Е.С. Северина, А.Я. Николаева. – М.: ГЭОТАР-Мед, 2002.
14. Franzke C.W., Bruckner P., Bruckner-Tuderman L. Collagenous transmembrane proteins: recent insights into biology and pathology // *J Biol Chem.* – 2005. – V. 280: 6. – P. 4005–4008.
15. Ashton-Miller J.A., De Lancey J.O.L. Functional Anatomy of the female pelvic floor // *Ann NY Acad Sci.* – 2007. – V. 1101. – P. 266–296.
16. Lien K-C, Mooney D., Delancey J.O.L. Levator ani muscle stretch induced by simulated vaginal birth. *Obstetr. Gynecol.* 2004: 31–40.
17. Lien K-C, Morgan M., Delancey J.O.L. Pudendal nerve during vaginal birth: a 3-D computer simulation // *Am J Gynecol.* – 2005. – V. 192. – P. 1669–1676.
18. Ищенко А.И., Александров Л.С., Чушков Ю.В. и др. Пролапс тазовых органов: патоморфологические аспекты // *Пос. вест. ауш.-гинек.* – 2012. – № 2 (т. 12). – С. 51–57.
19. Nagase H., Woessner F. Matrix metalloproteinases // *J Biol Chem.* – 1999. – V. 274. – P. 21491–21494.
20. Phillips C, Anthony E, Benyon C, Monga A. Collagen metabolism in the uterosacral ligaments and vaginal skin of women skin of women with uterine prolapse // *BJOG.* – 2006. – V. 113. – P. 39–46.
21. Vulic M., Strinic T., Tomic S. Difference in expression of a type I and matrix metalloproteinase-1 in uterosacral ligaments of women with and without pelvic organ prolapse // *Eur J Oh-a necol Reprod Biol.* – 2011. – V. 155: 2. – P. 225–228.
22. Jack G.S., Nikolova G., Vilain E. et al. Familial transmission of genitovaginal prolapse // *Int Urogynecol.* – 2006. – V. 17. – P. 498–501.
23. Feiner B., Fares F., Azam N. Does COL1A1 SP1-binding site polymorphism predispose women to pelvic organ prolapse? // *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* – 2009. – V. 20: 9. – P. 1061–1065.
24. Hye Jin Cho, Hyun Joo Jung, Sei Kwang Kim. Polymorphism of a COL1A1 Gene Sp1 Binding Site in Korean Women with Pelvic Organ Prolapse // *Yonsei Med J.* – 2009. – V. 50: 4. – P. 564–568.
25. Skorupski P., Miotla P., Jankiewicz K. Polymorphism of the gene encoding alpha-1 chain of collagen type I and a risk of pelvic organ prolapse 3/4 a preliminary study // *Ginekol Pol.* – 2007. – V. 78: 11. – P. 852–855.
26. Huddleston H.T., Dunnihoo D.R., Huddleston P.M. et al. // *Am. J. Obstetr. Gynecol.* – 1995. – Vol. 172. – P. 1778–1784.
27. Ostrzenski A., Osborne N.G. // *Int. Urogynecol. J.* – 1998. – Vol. 9. – P. 195–199.
28. Попов А.А., Мананникова Т.Н., Шагинян Г.Г. и др. Современный подход к коррекции ректоцеле у гинекологических больных с пролапсом гениталий // *Пос. вест. ауш.-гинек.* – 2006. – № 2 (т. 6). – С. 38–40.
29. Камоева С.В. Новые технологии использования сетчатых имплантатов в реконструктивной хирургии тазового дна при пролапсе тазовых органов у женщин // *Пос. вест. акуш.-гинек.* – 2012. – № 1 (т. 12). – С. 64–69.
30. Maher C., Baessler K. Surgical management of anterior vaginal wall prolapse: an evidencebased literature review // *J Int Urogynecol.* – 2006. – V. 17. – P. 195–201.
31. Salvatore S., Soligo M., Meschia M. et al. Prosthetic surgery for genital prolapse: functional outcome // *NeuroUrol Urodyn.* – 2002. – V. 21. – P. 296–297.
32. Краснопольский В.И., Попов А.А., Буянова С.Н. и др. Синтетические материалы в хирургии тазового дна // *Акуш. и гинеко.* – 2003. – № 6. – С. 36–38.
33. Bump R.C., Mattiasson A., Bo K. et al. // *Am. J. Obstetr. Gynecol.* – 1996. – Vol. 175. – P. 10–17.
34. Weber A.M., Abrams P., Brubaker L. et al. // *Int. Urogynecol. J.* – 2001. – Vol. 12. – P. 178–186.
35. Delmas V., Haab F., Costa P. The meshes in the cure of cystocele by vaginal way. *Prog Urol.* – 2009. – V. 19: 13. – P. 1025–1030.
36. Бахаев В.В., Горин В.С. Выпадение половых органов у женщин: этиология и патогенез // *Акуш. и гинеко.* – 2009. – № 3. – С. 7–10.
37. Тотчиев Г.Ф. Гинекологическое здоровье и качество жизни женщин после хирургической коррекции пролапса гениталий: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2006.
38. Лузина Л.В., Абулхаирова О.С. // *Журн. акуш. и жен. бол.* – 2006. – Т. 55, спецвып. – С. 80–82.
39. Русина Е.И., Кречмар М.В., Беженарь В.Ф. // *Журн. акуш. и жен. бол.* – 2007. – Т. 56, спецвып. – С. 182–183.
40. Синтетические протезы в хирургическом лечении женщин с выпадением половых органов // *Акуш. и гин.* – 2009. – № 2. – С. 64–67.

Консервативное лечение миомы матки, сочетанной с простой неатипической гиперплазией эндометрия

О.М. Борис^{1,2,4}, В.В. Суменко^{1,2}, Л.М. Онищик^{2,3,4}, И.В. Малишева^{2,4}

¹Кафедра акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика

²Украинский государственный институт репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика

³Киевский городской центр репродуктивной и перинатальной медицины

⁴Центр научно-доказательной медицины кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии НМАПО им. П.Л. Шупика

В статье показана эффективность, удобство применения и хорошая переносимость препарата природного происхождения Миомин в терапии миомы матки, сочетанной с простой неатипической гиперплазией эндометрия. Установлена положительная динамика снижения проявлений симптомов заболевания, удобство применения препарата, а также регрессивные изменения в процессе лечения. Установлена целесообразность использования предложенной схемы лечения.

Ключевые слова: миома матки, гиперплазия эндометрия, препарат природного происхождения Миомин, гиперэстрогения.

Сочетанная гиперпластическая патология эндо- и миометрия остается одной из наиболее значимых проблем в гинекологической практике. Частота сочетания миомы с гиперплазией эндометрия достигает, по данным некоторых авторов, от 30 до 76%, что свидетельствует о системном характере поражения матки при сочетанных гиперпластических заболеваниях эндо- и миометрия [1, 9, 16].

Возраст возникновения заболевания имеет неуклонную тенденцию к снижению и приходится на 30–35 лет, что приводит к преждевременной утрате репродуктивной функции, росту частоты оперативных вмешательств, увеличению степени риска рака эндометрия у молодых женщин [2, 11, 23].

В современной гинекологической практике отмечается рост частоты гиперпластических процессов репродуктивной системы. По статистике, миома матки встречается у 20% женщин старше 30 лет и более чем у 40% женщин старше 40 лет. Распространенность гиперпластических процессов эндометрия увеличивается с возрастом, составляя 6% среди женщин репродуктивного возраста и до 15–20% среди женщин в перименопаузе [4, 5, 27].

Объединение перечисленных заболеваний в группу гиперпластических процессов репродуктивной системы обусловлено тем, что все они характеризуются избыточной пролиферацией и выраженной зависимостью от гормонального баланса в организме женщины.

Миома матки – это моноклональный гормоночувствительный пролиферат, состоящий из фенотипически измененных гладкомышечных клеток миометрия (А.Л. Тихомиров, 2007). К факторам, влияющим на возникновение миомы матки, относят гормональные нарушения, нарушения процессов пролиферации и апоптоза, факторы роста, локальный синтез эстрогенов в миоме матки, неангиогенез. Основным фактором риска развития миомы матки – это воспалительные заболевания гениталий, аденомиоз (внутренний эндометриоз), наследственный фактор, внутриматочные вмешательства в анамнезе. Расположение узлов миомы может быть межмышечное (интрамуральное), подбрюшинное (субсерозное), подслизистое (субмукозное), субмукозная миома на тонкой ножке (рождение узла) [3, 10, 18].

Злокачественное перерождение миомы происходит в 1,5–5% случаев, в 2% имеется сочетание миомы и рака эндометрия.

Гиперпластические процессы эндометрия остаются одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии в связи с неуклонным ростом заболеваемости раком эндометрия. Увеличение средней продолжительности жизни женщины за последние десятилетия, частоты урогенитальных и метаболических нарушений, а также рост психологических нагрузок способствуют повышению числа гиперпластических процессов, предрака и рака эндометрия [6, 12, 31].

Гиперплазия эндометрия – увеличение числа клеток и, соответственно, объема внутреннего слоя матки. Принято выделять несколько гистологических типов гиперплазии эндометрия: железистая гиперплазия эндометрия; железисто-кистозная гиперплазия эндометрия; атипическая гиперплазия эндометрия. Первые две формы гиперплазии эндометрия отличаются наличием кистовидно расширенных желез и соотношением желез и стромы. Атипическая гиперплазия эндометрия гистологически характеризуется обильно разросшимися железами, увеличением размеров и полиморфизмом ядер, обилием митозов, уменьшением стромальных элементов. Локальная, ограниченная форма гиперплазии эндометрия называется полипом эндометрия, которые гистологически также подразделяются на несколько типов [8, 13, 26].

На начальном этапе гиперпластические процессы репродуктивной системы (ГПРС) у женщин детородного возраста могут протекать без выраженной симптоматики. Первым симптомом развития этого состояния чаще всего является нарушение менструального цикла. Известно, что частота аномальных кровотечений при сочетанных гиперпластических процессах матки составляет 62%. Гиперпластические процессы в эндометрии сочетаются с миомой матки в 25,4% случаев, с пролиферативными изменениями в молочной железе – в 60–80%, с морфофункциональными изменениями в яичниках – в 30–37% [7, 15, 19, 32].

По мнению большинства специалистов, железистая и железисто-кистозная гиперплазия эндометрия не является предраковым состоянием. Угроза перерождения в злокачественную опухоль эндометрия для третьего вида гиперплазии (атипической гиперплазии эндометрия) составляет от 1 до 14% при отсутствии терапии и наиболее часто наблюдается в период менопаузы [14, 21, 30].

По данным F. Degeinhard, 50–60% случаев рака эндометрия в пери- и постменопаузе являются результатом малигнизации гиперпластических процессов, причем частота и сроки малигнизации колеблются в широких пределах (0,25–50%) и зависят в значительной мере от степени выраженности гиперпролиферации в эндометрии (J.H. Piskar,

1998). Таким образом, своевременная диагностика и адекватная терапия гиперпролиферативных процессов эндометрия является залогом успешной профилактики рака эндометрия [17, 25, 33].

Гиперпластические процессы (гиперплазия эндометрия) развиваются, как правило, на фоне абсолютной или относительной гиперэстрогении и значительно реже – при нарушенных гормональных соотношениях.

Гиперпластические процессы эндометрия – доброкачественная патология слизистой оболочки матки, которая развивается на фоне абсолютной или относительной гиперэстрогении. Большой научный и клинический интерес к данной проблеме вызван как высокой частотой маточных кровотечений, обусловленных данной патологией, так и возможностью малигнизации. Около 70% случаев рака эндометрия в климактерическом периоде развивается на фоне гиперплазии эндометрия [20, 24, 29].

К факторам риска развития гиперплазии эндометрия относят:

- нарушения МЦ по типу ановуляции;
- бесплодие в анамнезе;
- ожирение;
- сахарный диабет;
- инсулинорезистентность;
- наследственную склонность (новообразования яичников, матки, молочных желез, толстого кишечника).

В основе образования гиперплазий эндометрия лежат нарушения овуляции, которые происходят по типу персистенции или атрезии фолликулов. Отсутствие овуляции сопровождается выпадением лютеиновой фазы менструального цикла. Снижение уровня прогестерона и, как следствие, отсутствие циклических секреторных преобразований в эндометрии приводит к тому, что в результате значительного повышения уровня эстрогенов и/или при их продолжительном влиянии возникают пролиферативные изменения в эндометрии [8, 22, 28].

В репродуктивном и климактерическом периодах чаще отмечается персистенция фолликулов. Однако может быть и атрезия одного или нескольких фолликулов, которые, не достигая зрелости, гибнут, что приводит к снижению секреции эстрогенов и, в свою очередь, стимулирует секрецию гонадотропинов, вызывая рост новых фолликулов и новое повышение эстрогенов. При атрезии фолликулов секреция эстрогенов волнообразная и не достигает высокого уровня [3, 9, 20, 34].

В то же время играет роль временной фактор. В результате продолжительного воздействия относительно невысоких уровней эстрогенов, а также за счет излишка эстрогенов, в связи со сниженным антиэстрогенным влиянием прогестерона, также происходит чрезмерная пролиферация эндометрия.

Источником гиперэстрогении (особенно в менопаузе) следует считать избыточную массу тела и обусловленную этим повышенную ароматизацию андрогенов в эстрогены. Таким образом, неспецифичные для репродуктивной системы нарушения жирового обмена опосредствованно, через измененный стероидогенез, приводят к гиперэстрогении и возникновению гиперпластических процессов эндометрия [2, 11, 25].

Морфологически гиперпластические процессы в эндометрии характеризуются разрастанием и погружением слоев эпителия в подлежащую ткань. Единым морфологическим критерием разных форм гиперпластических процессов эндометрия является характер желез [7, 13, 29].

Простая неатипическая гиперплазия – увеличение количества как железистых, так и стромальных элементов при незначительном преобладании первых – характеризуется следующими признаками:

- увеличенным в объеме эндометрием;
- структурным отличием от нормального эндометрия –

железы и строма активные, железы расположены неравномерно, некоторые из них кистозно расширены;

- наличием баланса между пролиферацией желез и стромы;
- равномерным распределением кровеносных сосудов в строме;
- отсутствием атипии ядер.

Согласно классификации ВОЗ (1994), выделяют морфологическую характеристику различных форм гиперпластических процессов эндометрия:

- Простая неатипическая гиперплазия эндометрия.
- Комплексная неатипическая гиперплазия эндометрия.
- Простая атипическая гиперплазия эндометрия.
- Комплексная атипическая гиперплазия эндометрия.
- Аденокарцинома.

В настоящее время выделено более 40 природных соединений, блокирующих развитие гипер- и неопластических процессов в организме человека. Наиболее известные из них индол-3-карбинол (I3C, экстракт брокколи) и эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG, экстракт листьев зеленого чая), которые являются активными компонентами препарата Мио-мин. Вместе они блокируют патологическую пролиферацию и опухолевый неоангиогенез, активируют апоптоз опухолевых клеток, также обладают противовоспалительным и антибактериальным действием [9, 16, 21, 26].

Препарат Мио-мин является противоопухолевым и противовирусным средством, эффективным в отношении всех видов опухолей эпителиального происхождения женской репродуктивной системы и заболеваний, ассоциированных с вирусами папилломы человека. Также оказывает положительное влияние при любых функциональных расстройствах, обусловленных гиперэстрогенией (повышенным содержанием женского полового гормона), как-то: предменструальный синдром, эндометриоз, миома матки и гиперплазия молочной железы. Основным механизмом действия препарата заключается в его выраженной антиэстрогенной активности [11, 24, 31].

Препарат Мио-мин нормализует метаболизм женского полового гормона эстрадиола и ингибирует синтез 16-гидроксиэстрогена, обладающего выраженными канцерогенными свойствами, ингибирует образование эстрогеновых рецепторов, снижая их количество в тканях-мишенях, подавляет рост эстрогензависимых и эстрогеннезависимых опухолей женской репродуктивной системы, блокирует синтез онкобелка E7 в эпителиальных клетках, инфицированных вирусом папилломы человека, и, таким образом, тормозит процессы малигнизации; индуцирует избирательный апоптоз опухолевых клеток, нейтрализует действие ростовых факторов, стимулирующих развитие опухолей молочных желез [5, 18].

Индол-3-карбинол обладает мощной противоопухолевой активностью, патогенетически воздействуя на основные звенья развития гиперпластических процессов в организме. Активная молекула индола – индол-3-карбинол выделена из капусты брокколи.

Эпигаллокатехин-3-галлат – один из представителей катехинов, обладает сильнейшей антиоксидантной активностью, сопоставимой с токоферолом, а также противовоспалительным, антипролиферативным и антиангиогенным действием. Воздействие этих препаратов изучено на различных патологических моделях в исследованиях ученых разных стран [31–34].

Входящий в состав препарата Мио-мин индол-3-карбинол прицельно распознает измененные клетки со сломанной генной программой, препятствует их делению и вызывает их апоптоз, не затрагивая при этом здоровые клетки организма. Клинические результаты показывают, что у пациенток с

пролиферирующими миомами либо с активными формами эндометриоза был остановлен опухолевый рост, который после прекращения 6-месячного приема не возобновлялся, что часто отмечается после отмены гормонов. При этом не было зарегистрировано никаких побочных действий. Столь высокий профиль безопасности препаратов объясняется тем, что это негормональные средства природного происхождения [21, 27, 32].

Миомин – антиэстрогенный и противоопухолевый комбинированный препарат природного происхождения, который получают из растений семейства крестоцветных. Миомин содержит высокоочищенный индол-3-карбинол и эпигаллат (4 формы), которые нормализуют метаболизм эстрогенов в организме и предупреждают развитие эстрогензависимых заболеваний. Препарат обладает выраженной антиэстрогенной активностью, нормализует метаболизм женского полового гормона эстрадиола и ингибирует синтез 16-гидроксиэстрогена, который обладает выраженными канцерогенными свойствами, а также снижает количество эстрогеновых рецепторов в тканях-мишенях, за счет чего происходит положительное влияние при функциональных расстройствах, обусловленных гиперэстрогемией [19, 23, 29].

Миомин эффективный при опухолях эпителиального происхождения женской репродуктивной системы, положительно влияет на гиперпластические процессы в органах женской репродуктивной системы, угнетает рост эстрогензависимых опухолей женской репродуктивной системы, индуцирует выборочный апоптоз опухолевых клеток, а также нейтрализует действие ростовых факторов, которые стимулируют развитие опухолей молочных желез [14, 17, 28].

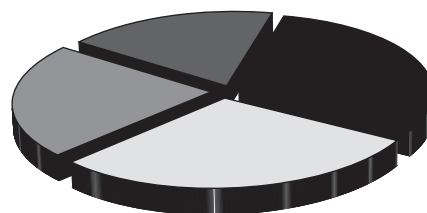
В состав препарата Миомин входят такие компоненты, как индол-3-карбинол 100 мг и эпигаллат, который представлен в виде 4 форм (epigallocatechin 3-gallate 62,03 mg, epicatechin gallate 17,16 mg, epigallocatechin 13,08 mg, epicatechin 9,72 mg). Рекомендованная схема лечения: 1–2 таблетки 2 раза в сутки на протяжении 3–6 мес.

Целью нашего исследования было изучить эффективность, безопасность, удобство в использовании и экономическую целесообразность препарата природного происхождения Миомин у пациенток с миомой матки, сочетанной с простой неатипической гиперплазией эндометрия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе кафедры акушерства, гинекологии и репродуктологии УГИР Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика было обследовано 116 женщин репродуктивного и перименопаузального возраста. Диагноз – миома матки, сочетанная с простой неатипической гиперплазией эндометрия, был подтвержден клинически, эхографически и гистероскопически с последующим раздельным диагностическим выскабливанием цервикального канала и полости матки.

Оценивали следующие клинические симптомы: болевой синдром, гиперполименорея, альгодисменорея, диспареуния.



■ Гиперполименорея ■ Тазовые боли
■ Альгодисменорея ■ Диспареуния

Рис. 1. Клинические проявления миомы матки, сочетанной с простой неатипической гиперплазией эндометрия

Пациентки были разделены на две группы – основную и группу сравнения. Основную группу составили 60 женщин, которым была проведена монотерапия современным комбинированным препаратом Миомин (производства компании «COMPLETE-PHARMA CO., LTD.», Финляндия). Препарат назначали по 2 таблетки 2 раза в сутки на протяжении 6 мес. Группу сравнения составили 56 женщин, которые получали синтетические прогестины (норэтистерона ацетат по 10 мг 2 раза в день) с 5-го по 25-й день менструального цикла на протяжении 6 мес.

Возраст исследуемых составлял 32–50 лет.

Всем участникам исследования было проведено комплексное обследование, которое предусматривало оценку их клинического состояния, сбор анамнеза, жалоб, объективный осмотр, бимануальное исследование, кольпоскопическое, бактериологическое, бактериоскопическое, цитологическое и гистологическое исследование.

Для цитологического, бактериологического и бактериоскопического исследования по общепринятой методике проводился прицельный забор выделений с поверхности шейки матки, цервикального канала и влагалища. Цитологическое исследование проводилось полихромным методом по Папаниколу и монохромным по Паппенгейму.

Эффективность лечения оценивали через 6 мес по клиническим данным, результатам эхографического и гистологического исследований.

Для статистической обработки полученных результатов использовали программу Microsoft Excel. Достоверность динамики показателей под влиянием лечения оценивали по t-критерию Стьюдента для парных вариантов. Достоверными считали их отличия при значениях $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Преобладающими симптомами у пациенток основной группы и группы сравнения были обильные и длительные менструации у 109 (93,9%) пациенток, скудные темно-коричневые выделения до и (или) после менструации – у 92 (79,3%), болезненные менструации – у 105 (90,5%), тазовая боль – у 81 (69,8%), диспареуния – у 67 (57,7%) – рис. 1.

Таблица 1

Сравнительная характеристика проводимой терапии у пациенток основной группы и группы сравнения

Симптомы	Основная группа, n=60		Группа сравнения, n=56	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Гиперполименорея	59 (98,3%)	2(3,3%)*	53(94,6%)	3(5,3%)*
Альгодисменорея	56(93,3%)	6(10%)*	47(83,9%)	5(8,9%)*
Тазовая боль	48(80%)	4(6,6%)*	41(73,2%)	4(7,1%)*
Диспареуния	36(60%)	6(10%)*	32(57,2%)	7(12,5%)

Примечание: * при $p < 0,05$.

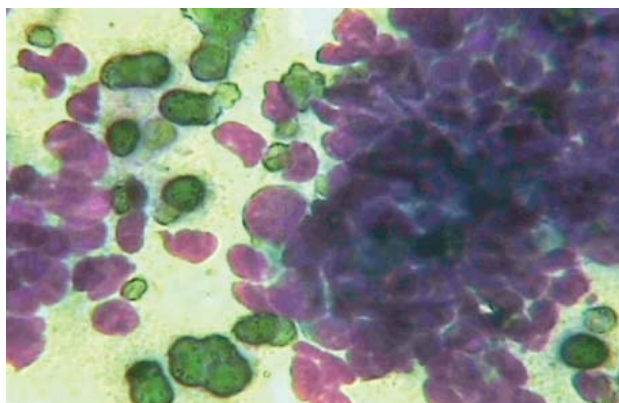


Рис. 2. Цитограмма. Группы клеток эндометрия, собранные в трехмерные скопления железистого типа, с анизокариозом. Окраска по Паппенгейму. X400

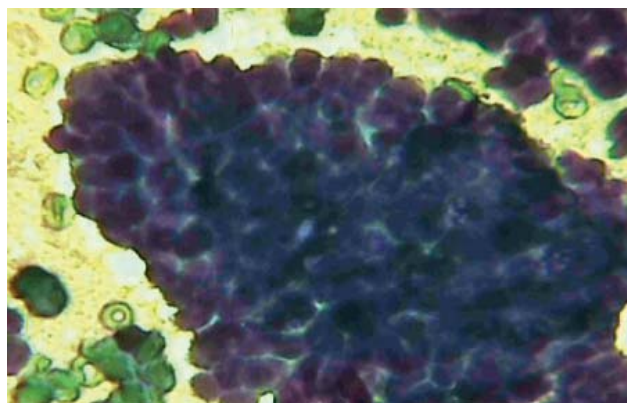


Рис. 3. Цитограмма. Группы клеток эндометрия, собранные в трехмерные плотные скопления, с напластовыванием ядер друг на друга. Окраска по Паппенгейму. X400

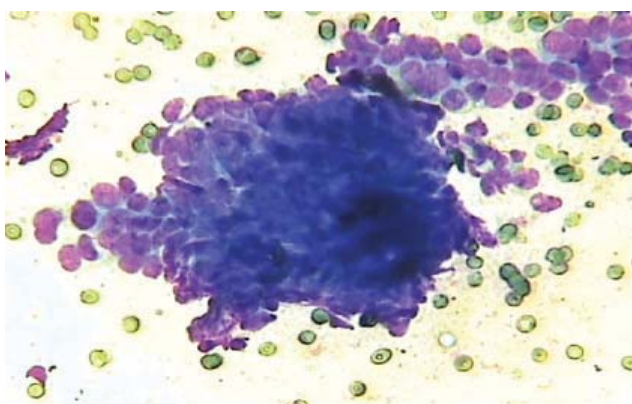


Рис. 4. Цитограмма. Группы клеток эндометрия, собранные в трехмерные скопления, с увеличением ядер. Окраска по Паппенгейму. X400

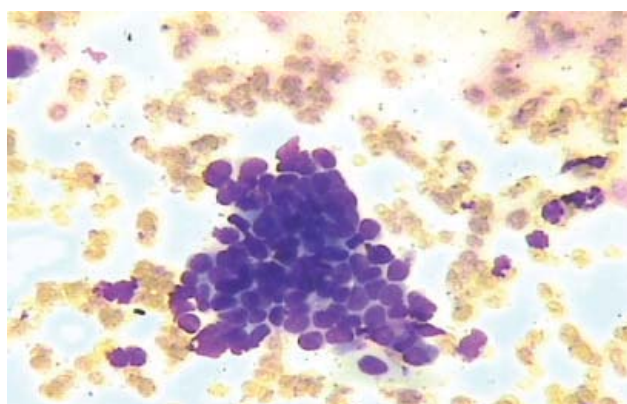


Рис. 5. Цитограмма. Группы клеток эндометрия в процессе лечения, собранные в двухмерные скопления, с увеличением ядер. Окраска по Паппенгейму. X300

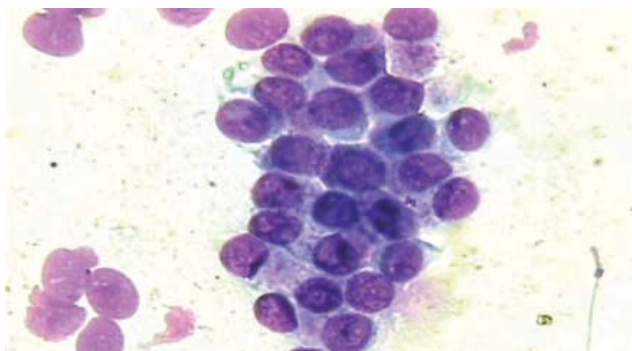


Рис. 6. Цитограмма. Нормальный эндометрий после проведенного курса терапии, клетки, собранные в двухмерные скопления, с мономорфными ядрами и широкой цитоплазмой. Окраска по Паппенгейму. X 400

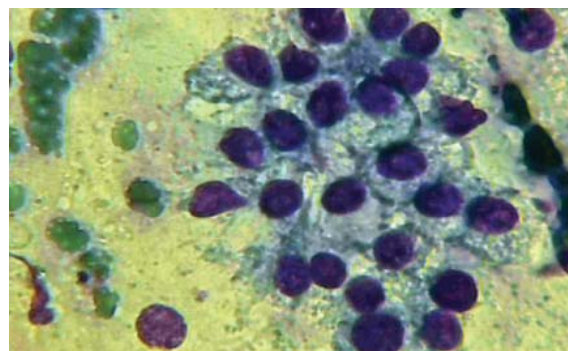


Рис. 7. Цитограмма. Нормальный эндометрий после проведенного курса терапии, клетки, собранные в малоклеточные двухмерные скопления, с мономорфизмом в виде пчелиных сот. Окраска по Паппенгейму. X 400

Из 48 пациенток репродуктивного возраста бесплодие у 4 (3,4%) было первичное, у 7 (6,03%) – вторичное.

При сравнительной оценке эффективности проводимой терапии у пациенток основной группы и группы сравнения (гормонотерапия) выявлено, что через 3 мес в I группе болевой синдром исчез у 50 (83,3%) пациенток, а во II – у 42 (75%). Через 6 мес болевой синдром был купирован как у пациенток основной группы, так и в группе сравнения.

После проведенного лечения альгодисменорея наблюдалась у 6 женщин (10%) основной группы, во II группе – у

5 (8,9%), диспареуния у 6 (10%) и у 7 (12,5%) женщин соответственно, гиперполименорея отмечалась у 2 (3,3%) пациенток основной группы и у 3 (5,3%) пациенток группы сравнения.

Забор материала для микробиопсии проводили с помощью пайпеля. До лечения гистологически была выявлена простая гиперплазия без атипии, после лечения в цитограммах определяли нормальный эндометрий, который соответствовал 1-й или 2-й фазе менструального цикла у пациенток обеих групп (рис. 2–7).

ВЫВОДЫ

Полученные результаты исследования показали высокую эффективность препарата Миомин в лечении миомы матки, сочетанной с простой неатипической гиперплазией эндометрия, у женщин репродуктивного и перименопаузального возраста. Удобство в использовании, безопасность и хорошая переносимость данного препарата обеспечивают высокую compliance пациентами рекомендованным режимом терапии.

Данный препарат снижает процент женщин, имеющих альгодисменорею, обильные менструации и приводит к уменьшению или исчезновению большинства симптомов миомы матки, сочетанной с простой неатипической гиперплазией эндометрия.

Определено, что в основной группе в большинстве случаев у женщин, которым было проведено лечение с использованием препарата Миомин, через 3 мес после начала лечения при цитологическом исследовании выявлены регрессивные изменения гиперплазии эндометрия; прогрессирование заболевания отмечено не было.

Результаты клинических исследований позволяют рекомендовать комплексный препарат природного происхождения Миомин с антиэстрогенным, антипролиферативным и противоопухолевым действием в лечении миомы матки, сочетанной с простой неатипической гиперплазией эндометрия, женщинам репродуктивного и перименопаузального возраста.

Несомненно, что различие состояния до и после лечения препаратом Миомин – это различие между женщиной, которой симптомы заболевания не позволяют вести нормальный образ жизни, и женщиной с кратковременным появлением симптомов болевого и геморрагического синдромов, что свидетельствует о положительном влиянии препарата Миомин на качество жизни пациенток.

**Консервативне лікування міоми матки поєднаної з неатиповою гіперплазією ендометрія
О.М. Борис, В.В. Суменко, І.В. Малишева,
Л.М. Онищук**

У статті показана ефективність, зручність застосування і добра переносимість препарату природного походження Міомін у терапії міоми матки, поєднаної з простою неатиповою гіперплазією ендометрія. Встановлена позитивна динаміка зниження проявів симптомів захворювання, а також регресивні зміни в процесі лікування. Висвітлена доцільність застосування запропонованої терапії.

Ключові слова: міома матки, гіперплазія ендометрія, препарат природного походження Міомін, гіперестрогенія.

**Conservative treatment of uterine fibroids with simple nonatypical endometrial hyperplasia
E.N. Boris, V.V. Sumenko, I.V. Malysheva,
L.N. Onishchik**

The article shows the effectiveness and ease of use of the drug of natural origin Miomin in the treatment of uterine fibroids, combined with simple nonatypical endometrial hyperplasia. Shows a positive trend in reducing the symptoms of the disease, ease of use and good tolerability. Showing regressive changes in the treatment process. The expediency of the proposed treatment regimen.

Key words: uterine fibroids, endometrial hyperplasia, a drug of natural origin Miomin, hyperestrogenia.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамьян Л.В. Современные подходы к изучению стероидно-ферментной регуляции гиперпластических процессов в тканях-мишенях эстрогенов // Материалы VII Российского форума «Мать и дитя». – М., 2005. – С. 310–311.
2. Адамьян Л.В., Зарубиани З.Р., Киселев С.И. Лапароскопия и гистеро-

резектоскопия в хирургическом лечении миомы матки у женщин детородного возраста // Акушерство и гинекология. – 1997. – № 3. – С. 40–43.
3. Арутинян Н.А. и соавт. Особенности рецепции эстрадиола в узлах миомы различной морфологической структу-

ры // Акушерство и гинекология. – 1986. – № 2. – С. 17–19.
4. Бальмацедра Ж.П. Кровотечения органической природы // Гинекологические нарушения: Пер. с англ. – М.: Медицина, 1985. – С. 135–165.
5. Бохман Я.В. Миома матки в пре- и постменопаузе как маркер онкологической патологии // Акушерство и гинекология. – 1987. – № 7. – С. 12–16.
6. Брехман Г.И., Миронов А.А. Роль экстрагенитальной патологии в генезе некоторых гинекологических заболеваний: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – JL, 1990.
7. Буянова С.И., Логутова Л.С., Горбунова Т.Н. Репродуктивный прогноз при миоме матки // Рос. вестн. акушер-гинеколог. – 2003. – Т. 3, № 4. – С. 47–49.
8. Василевская Л.М. Миома матки. – М., 1981. – 260 с.
9. Вихляева Е.М. Клинико-гинекологическое изучение наследственной предрасположенности к заболеванию миомой матки // Акуш. и гинекол. – 1998. – № 2. – С. 27–31.
10. Вихляева Е.М. Руководство по диагностике и лечению лейомиомы матки. – М., 2004. – 400 с.
11–12. Вихляева Е.М. Стратегия и тактика ведения больных с миомой матки // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1997. – № 3. – С. 21–22.
13. Вихляева Е.М., Василевская Л.Н. Миома матки. – М.: Медицина, 1981. – 159 с.
14. Вихляева Е.М., Паллади Г.А. Патогенез, клиника и лечение миомы матки. – Кишинев: Штиинца, 1982. – 300 с.
15. Качалина Т.С. Современные методы лечения миомы матки // Нижегородский медицинский журнал. – 1998. – № 4. – С. 76–81.
16. Кисилев В.И., Лященко А.А. Молекулярные механизмы регуляции гиперпластических процессов. – М., 2005. – 348 с.
17. Клееницкий Я.С. Фибромиома матки // Руководство по акушерству и гинекологии. – М.: Медгиз, 1962. – С. 32–69.
18. Коротких И.Н., Кураносова И.Ю. Прогнозирование рецидивов миомы матки у пациенток, перенесших консервативную миомэктомию // Науч.-мед. вест. Центральной Черноземья. – 2006. – № 26. – С. 73–76.
19. Кулагина Н.В. Миома матки: алгоритм комплексного консервативного лечения в амбулаторных условиях // Стационарзамещающие технологии. Амбулаторная хирургия. – 2005. – № 1. – С. 83–86.
20. Кулагина Н.В., Кустаров В.Н. Результаты консервативного лечения больных миомой матки // Рос. семейный врач. – 2005. – Т. 9, № 2. – С. 49–52.
21. Кулаков В.И., Прилепская В.Н. (ред.). Современные методы диагностики и альтернативные методы лечения гиперпластических процессов и опухолей матки // Практическая гинекология. – М.: МЕДпресс-информ, 2001. – С. 89–114.
22. Миома матки (современные проблемы этиологии, патогенеза, диагностики и лечения) / Под ред. И.С. Сидоровой. – М.: Моск. мед. акад. им. И.М. Сеченова, 2003. – 234 с.
23. Пальцев М.А. Молекулярная медицина: достижения и перспективы // Молекулярная медицина. – 2004. – № 4. – С. 3–8.
24. Савицкий Г.А., Савицкий А.Г. Миома матки: проблемы патогенеза и патогенетической терапии. – 3-е изд. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2003. – 236 с.
25. Самойлова Т.Е. Миома матки. Обоснование неоперативного лечения (обзор литературы) // Проблемы репродукции. – 2003. – № 3. – С. 32–36.
26. Сидорова И.С., Унянц А.Л., Коган Е.А. и др. Клинико-патогенетические особенности разных гистотипов миомы матки и пути их фармакологической коррекции // Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии. – 2007. – № 1. – С. 6–11.
27. Тихомиров А.Л. Органосохраняющее лечение миомы матки. Современные достижения // Трудный пациент. – 2007. – Т. 5, № 9. – С. 4–6.
28. Тихомиров А.Л., Лубин Д.М. Миома матки. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – 176 с.
29. Bodle J., Duffy S., Binney D. Susceptibility of uterine myomas and endometrium to cryosurgery using a carbon dioxide cryosurgical probe in vitro // Journal of Minimally Invasive Gynecology. – 2002. – V. 13 (Is. 6). – P. 500–504.
30. Edward E. Wallach, Nikos F. Vlahos. Uterine Myomas: An Overview of Development, Clinical Features, and Management // Obstetrics & Gynecology. – 2004. – V. 104. – P. 393–406.
31. Eldar-Geva T., Healy D.L. Monash. Other medical management of uterine fibroids // Baillieres Clin Obstet Gynaecol. – 1998. – V. 12, № 2. – P. 269–288.
32. Gordon P/ Flake, Janet Andersen, Darlene Dixon. Etiology and pathogenesis of uterine leiomyomas: a review // Environ Health Perspect. – 2003. – V. 111 (Is. 8). – P. 1037–1054.
33. Grabo Theresa N., Fahs Pamela Stewart, Nataupsky Lindsay G. et al. Uterine Myomas: Treatment Options // Journal of Obstetric, Gynecologic, & Neonatal Nursing. – 2006. – V. 28 (Is. 1). – P. 23–31.
34. Varelas F.K., Papanicolaou A.N., Vavatsi-Christaki N. et al. The Effect of Anastrozole on Symptomatic Uterine Leiomyomata // Obstet. Gynecol. – 2007. – V. 110 (Is. 3). – P. 643–649.

ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ:

- Миома
- Эндометриоз
- Мастопатия
- Гиперплазия эндометрия
- Вирус папилломы человека



Производитель - по лицензии
"COMPLETE PHARMA EUROPE". HELSINKI. FINLAND,
в "COMPLETE-PHARMA Co.LTD"
Адрес: COMPLETE-PHARMA EUROPE
Vattuniemenkuja 4 E , 00210, Helsinki, FINLAND
Tel. +358-400-421768 Fax +358-9-671104.
COMPLETE-PHARMA CO., LTD.
68/58 Moo 5 Kingkaew Rd. Soi 40/2,10540,Tailand

Представитель в Украине: ООО "Комплит Био-Фарм Украина"
Тел. +380 44 361 6438, +380 97 482 9252
Адрес: г Киев, ул Кулибина, 11, офис 102, 2-й этаж.
E-mail: complete-biopharm@hotmail.com
WWW.COMPLETE-PHARMA.COM
WWW.KBFU.ZDOROVIE-BEZLEKARSTV.COM
WWW.KBFU.UB.UA

FDA/GMP CERTIFIED

Министерство здравоохранения Украины.
Заключение ГСЕС №05.03.02-03/103703 от 25.10.2011 г



*Одобен Украинским государственным
институтом репродуктологии
Национальной медицинской академии
последипломного образования
имени П.Л.Шупика*



COMPLETE-PHARMA (КОМПЛИТ-ФАРМА) финская фармацевтическая компания по производству медикаментов, биологически активных добавок, витаминов для широкого круга потребителей. Производственный процесс следует стандарту GMP и FDA, используемые материалы соответствуют высшим международным стандартам.

COMPLETE

COMPLETE-PHARMA
EUROPE - FINLAND

Загроза переривання вагітності в ранні терміни: сучасні погляди на етіологію, патогенез, діагностику та лікування (огляд літератури)

І.Б. Вовк, В.К. Кондратюк, О.В. Трохимович, А.І. Коваленко

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

У статті представлені дані щодо епідеміології та факторів ризику розвитку загрози переривання вагітності. Висвітлено сучасні принципи діагностики та нові підходи до лікування загрози переривання вагітності.

Ключові слова: загроза переривання вагітності, ранні репродуктивні втрати.

Загроза переривання вагітності залишається однією з найбільш важливих проблем в акушерстві та гінекології. Незважаючи на численні дослідження етіології, патогенезу, діагностики та терапії загрози переривання вагітності, в Україні частота цієї патології залишається високою і коливається від 10 до 20–25% від загальної кількості вагітностей [18, 30, 31]. Загроза переривання ускладнює перебіг вагітності майже в 40% жінок [18]. Як відомо, ця патологія являє собою поліетіологічний симптомокомплекс, у розвитку й реалізації якого беруть участь найважливіші системи організму матері та плода, але все ж питання, пов'язані з нею, залишаються не вирішеними та недостатньо вивченими, тому потребують подальших наукових досліджень [3, 4, 18].

На думку вітчизняних та зарубіжних авторів, успіх у розв'язанні проблеми невиношування вагітності полягає у більш чіткому розумінні складних механізмів етіопатогенезу невиношування вагітності, знаходженні достовірних діагностичних індикаторів розвитку невиношування вагітності та екстраполяції даних наукових досліджень у практику лікування та профілактики даної патології [1, 3, 8, 18, 30, 44, 46].

Основне навантаження з формування репродуктивних втрат припадає на перші 12 тиж гестації, тому актуальним є пошук надійних доклінічних методів діагностики загрози станів вагітності на ранніх термінах і прогнозування її подальшого перебігу [26].

Як вважається, для нормального розвитку плодового яйця важливе значення має стан материнського організму, який для ембріона, що розвивається, є зовнішнім середовищем. Особливе місце належить першим 3 міс вагітності, під час яких відбувається закладання органів і систем плода, формування плаценти. Якщо в цей період є будь-які захворювання вагітної, несприятливий вплив зовнішніх факторів, то це може призвести до загибелі плодового яйця [1–3, 10, 13, 18].

Загроза переривання вагітності – це перша клінічна форма мимовільного викидня. Залежно від терміну вагітності мимовільний викидень класифікують на ранній (до 12 тиж) і пізній (від 12 до 22 тиж) [2, 27].

Причини невиношування вагітності можна розподілити на такі основні групи:

- I. Генетичні фактори і хромосомні аномалії.
- II. Ендокринні фактори.
- III. Генітальні фактори.
- IV. Імунологічні фактори.
- V. Інфекційні фактори.
- VI. Екстрагенітальні фактори.

VII. Соціально-демографічні фактори.

VIII. Фактори неясної етіології [1–4, 10, 27, 29, 50].

Незважаючи на тривалу історію вивчення, генетичні фактори невиношування вагітності залишаються в центрі уваги зарубіжних і вітчизняних дослідників [1–4, 45, 49]. Найбільш часто до втрати вагітності призводять хромосомні аберації – зміна числа і структури хромосом. Протягом багатьох років вважалося, що близько 50% випадків мимовільного переривання вагітності в ранні терміни зумовлено хромосомними аномаліями. Проте у світлі останніх досягнень у культуральному дослідженні тканин стає ясним, що частота цієї причини ранніх мимовільних викиднів явно недооцінювалася. У людини більше 95% мутацій елімінуються внутрішньоутробно, і лише невелика частина ембріонів і плодів з аберацією хромосом доживає до перинатального періоду [1, 2, 49].

Порушення нормального каріотипу людини виникає на ранніх стадіях дроблення зиготи і супроводжується множинними вадами розвитку, більшість з яких несумісні з життям і закінчуються мимовільним перериванням вагітності. Багаточисленними дослідженнями встановлена висока частота хромосомних порушень у плода при мимовільних спорадичних абортках. Вважається, що хромосомні аномалії являються основною причиною цієї патології. При цитогенетичному дослідженні в 50–65% абортусів виявлені хромосомні аномалії [1, 2, 22].

Із виявлених хромосомних аномалій абортусів у 49,8% встановлена трисомія, частіше за все трисомія 16-ї хромосоми, у 23,7% – X-моносомія, у 17,4% – поліплоїдія [1]. Вважають, що трисомія інших хромосом спостерігається також часто, але ця патологія є летальною на дуже ранніх стадіях розвитку, частіше на доклінічних, і не потрапляє в дослідження. Фенотип абортусів досить варіабельний – від анембріонії до внутрішньоутробної загибелі плода. Згідно з даними сучасної літератури, сумарні репродуктивні втрати становлять 50% до числа запліднень. При високому вихідному рівні утворення хромосомно-аномальних зародків відбувається природний відбір, спрямований на ліквідацію носіїв хромосомних мутацій [1, 22, 49].

Хромосомна патологія людини залежить не тільки від інтенсивності мутаційного процесу, але й від ефективності відбору. З віком ефективність відбору знижується. У більшості випадків хромосомна патологія виникає внаслідок мутацій *de novo* в статевих клітинах батьків з нормальним хромосомним набором у результаті порушення мейозу або як наслідок порушення мітозу. Летальний ефект мутації, який спостерігається у 30% зигот після імплантації, призводить до припинення розвитку ембріона, результатом чого є викидень [1, 24].

Порушення мейозу може бути зумовлено багатьма причинами, які впливають на каріотип плода: інфекцією, опроміненням, хімічними, лікарськими засобами, порушенням гормонального балансу, старінням гамет, дефектністю генів,

що контролюють мейоз і мітоз. Найбільш часті хромосомні порушення – зміна числа хромосом: трисомія, моносомія, триплодія, тетраплодія [1, 4, 22].

Особлива роль в етіології та патогенезі переривання вагітності в I триместрі належить ендокринним факторам. Частота ендокринної патології, за даними різних авторів, коливається від 15 до 30% [1–3, 10, 32]. Слід зазначити, що при виражених ендокринних порушеннях, як правило, спостерігається безпліддя. Для невиношування вагітності характерні стерті форми гормональних порушень, що виявляються при навантажувальних пробах і у зв'язку з підвищеними гормональними навантаженнями [1].

Найбільш значущим ендокринним фактором є недостатність лютеїнової фази. Недостатність лютеїнової фази (НЛФ) – клінічний діагноз неадекватної секреторної трансформації ендометрія, яка звичайно пов'язана із зниженням функції жовтого тіла яєчників. НЛФ може бути зумовлена різними причинами: гіперсекрецією лютеїнізуючого (ЛГ) і гіпосекрецією фолікулостимулюючого гормонів (ФСГ) в I фазу циклу; гіпоестрогенією на етапі селекції домінантного фолікула, що призводить до зниження овуляторного піку ЛГ і зниження рівня естрадіолу, уповільнення темпів розвитку преовуляторного фолікула, передчасної індукції мейозу, внутрішньофолікулярного перезрівання і дегенерації ооцита, до зниження овуляторного піку ЛГ. Зниження секреції естрадіолу і утворення неповноцінного фолікула призводить до недостатньої продукції прогестерону і відсутності належної секреторної трансформації ендометрія [1, 2, 29–31].

Для постановки даного діагнозу в клініці використовують кілька тестів: методи функціональної діагностики, визначення преовуляторного діаметра фолікула, біопсія ендометрія на 25–26-й день циклу, визначення рівня прогестерону в середині другої фази циклу. Однак, розуміючи механізм дії гормонів на тканини-мішені, не завжди можна пов'язати НЛФ з низьким рівнем гормонів. НЛФ може бути зумовлена ураженням рецепторного апарату ендометрія різного ступеня вираженості. При цьому навіть при нормальному рівні гормонів у крові за тестами функціональної діагностики виявляється НЛФ [1, 29].

Термін „недостатність лютеїнової фази” використовують при морфологічній оцінці ендометрія в постовуляторний період, частіше на 25–26-й день циклу. Невідповідність морфологічних змін дню циклу дозволяє поставити морфологічний діагноз. Вірогідно встановити наявність НЛФ можна тільки при дослідженні ендометрія на 6–8-й день після овуляції (час імплантації). У цей період в ендометрії виникають значні зміни порівняно з іншими днями циклу. Це пов'язано з виникненням „вікна імплантації”, для якого характерна поява виражених піноподіб – утворень на поверхні ендометрія (мікровип'ячувань), котрі являються місцем для імплантації. Відстрочка появи „вікна імплантації” може свідчити про НЛФ [1, 40].

Ряд досліджень з визначення рівня прогестерону в жінок з невиношуванням вагітності в анамнезі показали, що діагностика НЛФ за рівнем прогестерону менш інформативна, ніж морфологічна оцінка ендометрія. Продукція прогестерону має пульсовий характер, і рівень прогестерону коливається протягом доби від 2,3 до 40 нг/мл. Для достовірного встановлення діагнозу необхідно досліджувати рівень прогестерону в динаміці, а це не завжди можливо в клінічній практиці [1].

Отже, причин розвитку НЛФ може бути декілька і вони не завжди пов'язані з рівнем гормонів, що продукують яєчники. Але навіть якщо механізм формування НЛФ не пов'язаний з рівнем прогестерону, механізм переривання вагітності пов'язаний з тими змінами, що відбуваються в ендометрії в результаті порушення процесів секреторної трансформації, зумовленої недостатністю продукції або неадек-

ватністю реакції органа-мішені на прогестерон. В ендометрії спостерігається недорозвинення залоз, стромы, судин, недостатнє накопичення глікогену, білків, факторів росту, надмірна кількість прозапальних цитокінів, що призводить до неадекватної реакції плодового яйця, і в результаті відбувається викидень [1, 2, 23, 29–31].

Однією з причин формування НЛФ і переривання вагітності може бути НЛФ, обумовлена гіпосекрецією ФСГ за рахунок ендокринної патології: стертих форм гіпотиреозу, гіперпролактинемії та інших ендокринних захворювань. Гіпосекреція ФСГ в першу фазу циклу призводить до гіпоестрогенії на етапі секреції домінантного фолікула. Гіпоестрогенія призводить до уповільнення темпів розвитку преовуляторного фолікула, передчасної індукції мейозу, внутрішньофолікулярному перезріванню і дегенерації ооцита, до зниження овуляторного піку ЛГ. Зниження секреції естрадіолу і утворення неповноцінного фолікула призводить до недостатньої продукції прогестерону і відсутності необхідної трансформації ендометрія. Низький рівень прогестерону за механізмом зворотного зв'язку призводить до високого рівня ЛГ і низького рівня ФСГ. У цих умовах спостерігається безпліддя, а в разі менш виражених змін запліднення можливе, але оптимальних умов для розвитку вагітності немає, і вона переривається [1–4].

У деяких випадках НЛФ обумовлена ураженням ендометрія або особливостями його рецепторного апарату. Також вважають, що порушення в рецепторній ланці ендометрія можуть бути зумовлені порушенням експресії генів рецепторів прогестерону [1, 29, 40].

З перших тижнів вагітності в жінок з цим варіантом НЛФ відзначається відставання розмірів матки від терміну гестації. За даними гормонального дослідження виявляється низький і повільний підйом рівня ХГЛ і трофобластичного специфічного β_1 -глікопротеїну. За даними УЗД більш тривалий час, ніж в нормі, візуалізується кільцеподібний хоріон, гіпоплазія хоріона, раннє зникнення жовткового мішка [1].

У клінічній практиці досить складно оцінити ступінь вираженості і причини формування НЛФ, але в цьому допомагають сучасні методи діагностики: УЗД трансвагінальним датчиком для оцінки товщини і лінійності ендометрія, метод доплерометрії для оцінки кровообігу в матці (в ендометрії) на рівні базальних і спіральних артерій [1, 7, 12, 13, 16].

Серед ендокринних факторів загрози переривання вагітності після НЛФ важливе місце посідає гіперандрогенія різного генезу. Гіперандрогенія – патологічний стан, зумовлений зміною секреції андрогенів, порушенням їх метаболізму і зв'язування на периферії. Згідно із сучасними поглядами залежно від джерела підвищеної секреції андрогенів розрізняють три основні форми гіперандрогенії: наднирникового (30%), яєчникового (12%) і змішаного (58%) генезу [1–3, 27]. Порушення біосинтезу і метаболізму андрогенів чинить тривалий стійкий вплив на різноманітні ланки репродуктивної системи жіночого організму. Андрогени, що є безпосередніми попередниками жіночих статевих гормонів, необхідні в розвитку репродуктивної функції і в підтриманні гормонального гомеостазу. Але високий рівень андрогенів порушує шлях ароматизації в естрогени, інгібує ФСГ й утворення рецепторів ЛГ, зупиняє розвиток фолікула, в результаті чого спостерігається його атрезія. Метаболізм андрогенів відбувається через 5α -редуктазу, утворюється андроген, який не здатний перейти в естроген [1, 2, 29, 35].

В останні роки провідну роль в етіопатогенезі загрози переривання вагітності відіграють інфекційні фактори: бактеріальні, вірусні, паразитарні, спричинені умовно-патогенними мікроорганізмами [1–3, 10, 15]. Значна поширеність уrogenітальних інфекцій серед вагітних нині зумовлена фізіологічним імунодефіцитом під час вагітності,

який поглиблюється під впливом несприятливого екологічного стану; погіршенням соціально-економічного положення в країні, легалізацією вільних сексуальних відносин, збільшенням психоемоційного навантаження на організм вагітної. Провідними етіологічними чинниками невиношування вагітності є збудники уrogenітальних інфекцій: *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, вірус простого герпесу, цитомегаловірус, гриби роду *Candida*, які можуть справляти різноманітний вплив на систему мати–плацента–плід. Згідно з даними сучасної літератури, кольпіт діагностуються в 50–67% вагітних. При цьому переважають захворювання мікоплазмової (25%), хламідійної (15–20%) або кандидозної (11–15%) етіології [2, 15].

Важливе значення в характері порушень, спричинених вірусною інфекцією, має термін вагітності, в якому виникло внутрішньоутробне інфікування. Чим менший термін, тим вища вірогідність зупинки розвитку вагітності і формування вад розвитку. На сьогодні встановлено, що віруси можуть проникати до плода кількома шляхами, але найбільше значення має трансплацентарний шлях передачі інфекції. Плацента представляє собою фізіологічний бар'єр, який перешкоджає проникненню вірусу до плода. Але на ранніх етапах вагітності клітини трофобласта, які швидко діляться, мають високий рівень обмінних процесів і являються прекрасним середовищем для реплікації вірусних частинок, які можуть справляти прямий пошкоджувальний вплив на плаценту [1, 2].

Загроза переривання вагітності в багатьох випадках обумовлена імунологічними причинами, які, у свою чергу, можуть бути пов'язані з рівнем ендogenous прогестерону в організмі жінки [1, 2, 17, 18, 30, 31]. Згідно із сучасною теорією, антигени плода можуть бути розпізнані материнською імунною системою вже на 2–3-й день після запліднення, а повний розвиток даної імунологічної реакції спостерігається на 15–16-й день вагітності. У сучасній літературі описано 3 основних способи відторгнення плода: вплив симетричних цитотоксичних антитіл; реакція, опосередкована Th1, і деструкція ембріона натуральними кілерами (NK). Симетричні антитіла за допомогою Fab-фрагмента зв'язуються з антигенами плода, активуючи складний каскад цитотоксичних і фагоцитарних реакцій, що призводить до відторгнення ембріона [1, 17, 34].

Загроза переривання вагітності настає і при зміщенні балансу Th1/Th2 в бік Th1, медіаторами якого виступають такі прозапальні цитокіни, як фактор некрозу пухлин α (ФНП- α) та інтерферон γ (ІНФ- γ). Th1 справляє прямий цитотоксичний вплив на клітини ембріона, і крім того, шляхом активації системи коагуляції призводить до формування внутрішньосудинних тромбів і порушення кровопостачання плода, а потім – і до його закономірної загибелі. Цитокінова активація NK-клітин обумовлює їх трансформацію в лімфокін-активовані клітини (ЛАК), що володіють здатністю руйнувати клітини трофобласта. NK-клітини не експресують рецептори Т-хелперів і характеризуються базальною реактивністю, тобто можуть знищувати чужорідні для організму клітини дуже швидко, без попередньої сенситизації до них. Цитотоксичний ефект NK-клітин може спостерігатись вже через 4 год після контакту з антигеном. У цитоплазмі NK-клітин містяться гранули з протеїназами, котрі шляхом перфорації мембран чужорідних клітин потрапляють в їх середину і індуюють апаптоз [34, 36, 43].

Основним механізмом збереження вагітності на ранніх термінах є імуносупресія [1–3, 34]. На сьогодні існує достатньо доказів про роль ендogenous прогестерону в попередженні реакції відторгнення плода. Теорія Вегманна (Wegmann) говорить, що „фізіологічна вагітність залежить

від переважання Th2-цитокінів”. Ці цитокіни (ІЛ-4, 5, 10, 15) є прозапальними, не цитотоксичними. Вони сприяють розвитку трофобласта, контролюють ангиогенез, підвищують продукцію ХГ, а також здійснюють імуносупресію. Th1-цитокіни (ФНП- α , ІЛ-2, ІЛ-12) – запальні, цитотоксичні цитокіни, які здатні руйнувати клітини трофобласта, активувати каскад коагуляції і стимулювати діяльність NK. Ендogenous прогестерон може пригнічувати продукцію Th1-цитокінів і зміщувати баланс Th1/Th2 у бік переважання Th2.

В умовах достатньої кількості ендogenous прогестерону материнські лімфоцити синтезують білок з низькою молекулярною масою – PIBF (progesterone induced blocking factor), концентрація якого зростає із збільшенням терміну гестації, а її зниження може призводити до переривання вагітності. Біологічні функції PIBF являються захисними для плода. PIBF зміщує баланс цитокінів у бік переважання Th2, збільшує продукцію В-лімфоцитами асиметричних блокуючих антитіл, які допомагають приховати антигени плода від материнської імунної системи, інгібує коагуляцію, а також знижує активність NK і блокує їх конверсію в ЛАК. Механізм інгібування PIBF-цитотоксичності NK реалізується через блокування їх дегрануляції і вивільнення білків-перфоринів, а також пригнічення продукції ІНФ- γ і ФНП- α . Крім того, PIBF інгібує вивільнення арахідонової кислоти, знижуючи тим самим продукцію простагландинів. Завдяки всім цим ефектам, PIBF запобігає деструкції клітин ембріона, і, можливо, є своєрідним „ключем” до його виживання. Експериментальні дослідження *in vitro* показали, що лімфоцити мають рецептори до ендogenous прогестерону, а на фоні дефіциту PIBF виникає інгібування утворення асиметричних блокуючих антитіл [1, 34, 36, 43].

В останні роки увагу багатьох дослідників привертає так звана цитокінова сітка плаценти, яка є складним механізмом контролю над процесами, що відбуваються в межах фетоплацентарного комплексу. Цитокіни, відкриті як молекули сигналізації між клітинами імунної системи, на сьогодні розцінюються як універсальні посередники міжклітинного „спілкування”. Під час вагітності регуляція через цитокіни відіграє важливу роль. Про це свідчить той факт, що у фетоплацентарному комплексі виявлені всі відомі на сьогодні цитокіни [1–4, 26, 47].

З появою вчення про фактори росту (ФР), які зумовлюють майбутню морфологію плаценти, окреслився новий напрямок у вивченні патологій в системі мати–плацента–плід. Є передумови вважати його перспективним, оскільки ФР – клітинні поліпептози, здатні стимулювати чи гальмувати ріст тканин, у тому числі кровоносних судин і залозистих тканин [20, 26].

За сучасними уявленнями, структурна готовність плацентарного кровотоку визначається ступенем інвазії клітин позаворсинчастого цитотрофобласта у стінки спіральних артерій плацентарного ложа, тобто в зону анатомічного контакту міжворсинчастого простору плаценти та підлеглого ендометрія матки [26]. До 8–10-го тижня гестації настає перша хвиля інвазії позаворсинчастого цитотрофобласта в плацентарне ложе, яка протягом 8–12 тиж поширюється на ендометріальні сегменти спіральних артерій і зумовлює формування постійного матково-плацентарного кровотоку, адекватного потребам ембріона.

Патологія гестаційної перебування спіральних артерій плацентарного ложа пояснюється неповною чи недостатньою інвазією цитотрофобласта, активність якого, очевидно, регулюється місцевими ФР. Якщо це відбувається під час першої хвилі, то виникає відтермінування початку матково-плацентарного кровообігу, утворюються ділянки некрозів в ендометрії, аж до повного відмежування якірних ворсин і плацентарного ложа із загибеллю ембріона [20, 26, 47].

Ключовою подією перших 12 тиж гестації є формування гемодинамічної підсистеми, яка об'єднує окремі компоненти функціональної системи мати–плацента–плід в єдине ціле. Патогенез невиношування вагітності на ранніх термінах у кінцевому результаті зводиться до порушення нормального перебігу процесів плацентації, в регуляції тонких механізмів якої беруть участь ФР – регуляторні цитокіни, здатні стимулювати чи гальмувати ріст тканини хоріона і кровоносних судин [26].

До 15% втрат вагітності зумовлені патологією матки як однією з провідних причин переривання вагітності. Частота вад розвитку матки в популяції становить усього 0,5–0,6%. Вади розвитку матки більшість дослідників вважають спорадичними або мультифакторними, проте були виявлені полігенні або генетичні порушення в експресії цих аномалій. Вади розвитку жіночих статевих органів часто комбінуються з вадами розвитку сечовидільної системи (наприклад, при однорогій матці більш ніж у 40% спостерігається агенезія нирки з боку відсутнього або рудиментарного рогу), оскільки ці системи характеризуються спільним онтогенезом [1, 30].

У разі невиношування вагітності найбільш часто спостерігаються такі види аномалій розвитку матки: внутрішньоматкової перетинки, дворога, сідлоподібна, однорога, подвійна матка. Більш тяжкі форми вад розвитку матки (рудиментарна, дворога з рудиментарним рогом) спостерігаються дуже рідко. Але для цих форм аномалій більш характерна безплідність, ніж невиношування [1, 30, 31].

Механізм переривання вагітності за наявності вад розвитку матки пов'язаний з порушенням процесу імплантації плодового яйця, недостатнім розвитком ендометрія внаслідок недостатньої васкуляризації органа, тісними просторовими взаємовідносинами, функціональними взаємовідносинами міометрія. Найбільш часта вада розвитку матки в разі невиношування вагітності – внутрішньоматкова перетинка, що становить до 55% аномалій матки. Ранні викидні за наявності даної вади розвитку пов'язані з порушенням децидуалізації ендометрія, а також з імплантацією на перетинці [1].

У деяких випадках причину загрози переривання вагітності встановити неможливо. Мабуть, це пов'язано з недостатнім обстеженням, а також недостатніми знаннями причин цієї патології.

Клінічна діагностика загрози переривання вагітності ґрунтується на виявленні таких ознак:

- підтвердження факту наявності маткової вагітності;
- відчуття тяжкості, болю в нижніх відділах живота та в попереку (ниючого або переймоподібного характеру);
- слизові, слизово-сукровичні виділення із статевих шляхів при закритій шийці матки;
- підвищення тонуусу міометрія, в тому числі локального тонуусу, і підвищення збудливості матки;
- нестійкий, знижений характер базальної температури;
- розм'якшення і вкорочення шийки матки [2, 4, 27].

Крім аналізу анамнестичних і клінічних даних для достовірного встановлення діагнозу найбільш інформативним методом є УЗД органів малого таза. При цьому доцільно використовувати трансвагінальне УЗД, що дозволяє провести детальний аналіз анатомічної структури ембріона і плодового яйця, необхідних для оцінки характеру перебігу вагітності і складання прогнозу [12, 16].

У разі загрози переривання вагітності під час проведення УЗД органів малого таза спостерігаються: наявність локального потовщення міометрія у формі валика, що вип'ячується в порожнину матки; деформація контурів плодового яйця, його здавлення за рахунок гіпертонуса матки; низьке розташування плодового яйця в по-

рожнині матки; відсутність жовтого тіла вагітності в яєчниках; наявність вогнища відшарування хоріона або плаценти [1, 48].

Як відомо, розвиток ембріона значною мірою залежить від успішного завершення процесу імплантації та встановлення матково-плацентарної гемодинаміки. Порушення в період імплантації, раннього ембріогенезу та плацентації призводять до первинної плацентарної недостатності, що клінічно проявляється картиною загрози переривання вагітності з ранніх термінів. Згідно з даними літератури, плацентарна недостатність розвивається у кожній другій жінки з явищами загрози переривання вагітності. У той же час загроза переривання вагітності в першому триместрі з наявністю часткового відшарування плодового яйця та утворення ретрохоріальної гематоми не є фактором ризику розвитку первинної плацентарної недостатності, а її проявом, що поглиблює порушення гемодинаміки в системі мати–хоріон–ембріон.

Морфологічною основою розвитку плацентарної недостатності у жінок із загрозою переривання вагітності є зміни мікроциркуляції в спіральних артеріях внаслідок первинного порушення анатомічної структури преплацентарного ложа матки.

На сьогоднішній доплерометричне дослідження є основним методом оцінювання стану матково-плацентарного комплексу, що зумовлено безпечністю, економічністю та значною діагностичною цінністю. Допплерометричну оцінку кровотоку в спіральних артеріях здійснюють шляхом реєстрації стійких кривих швидкостей кровотоку протягом 3–5 серцевих циклів з кольоро-кодуємою ділянкою вздовж базальної пластинки безпосередньо під ворсинчастим хоріоном у 4–5 точках з наступним вирахуванням середніх значень індексів судинного опору. Підвищення індексів судинного опору в субдомінантній матковій артерії є достовірною ознакою загрози переривання вагітності.

Отже, кольорова доплерометрія є одним із візуалізуючих методів дослідження, який дозволяє оцінити функціональні зміни преплацентарного кровотоку при вагітності та прогнозувати ймовірність її ускладнень. Зміни показників маткового кровотоку, що визначаються за допомогою кольорової доплерометрії, є маркерами ускладненого перебігу вагітності та потребують своєчасного диференційованого лікування і динамічного спостереження [33].

Перший триместр вагітності – найбільш складний період вагітності, і багато в чому визначає її перебіг. У цей період відбувається ембріогенез, формування плаценти і становлення складних взаємовідносин організму матері і плода. Лікування в цей період повинно проводитися так, щоб не порушувати ці складні процеси. Згідно з рекомендаціями Королівської колегії акушерів і гінекологів (Великобританія), основу лікування повинна складати психологічна підтримка [2, 6, 11].

Фармакотерапія під час вагітності – дуже складна і багатогранна проблема. У терапевтичному довіднику Вашингтонського університету (1998) відносно даної проблеми вказано, якщо призначення лікарських засобів не має гострої необхідності, слід уникати застосування будь-яких медикаментів у I триместрі вагітності. Демедикалізація лікувального процесу – основний постулат медицини XXI століття. На цьому заснована вся сучасна інноваційна технологія зцілення організму: зменшення кількості фармацевтичних препаратів і використання медикаментів, перевірених методами evidence based medicine [1, 2, 4, 30].

В Україні безпечність препарату є визначальним чинником при лікуванні загрози переривання вагітності. Медикаментозні препарати не повинні мати тератогенний або ембріотоксичний ефект і порушувати складні гормональні або імунні взаємовідносини. Лікування повинно

бути комплексним і включати такі етапи: фізичний і сексуальний спокій, психотерапія, седативні засоби, спазмолітична терапія, вітамінотерапія, патогенетично зумовлена гормональна терапія залежно від причини загрози переривання, терміну вагітності та показників вмісту гормонів у крові жінки. Дози лікарських засобів підбирають індивідуально під контролем клінічних і лабораторних показників [1, 27, 30, 31].

Приймаючи до уваги, що в ранні терміни вагітності (2–4 тиж) мимовільні аборти більш ніж на 50% зумовлені хромосомними аномаліями, не рекомендується призначати гормональні або імунні методи терапії в тих випадках, коли причину загрози переривання вагітності встановити неможливо і жінка при цьому не була обстежена до вагітності. Медикаментозні засоби, в тому числі і гормональні, повинні призначатися за суворими показаннями в мінімальних, але ефективних дозах. З метою обмеження тривалості застосування медикаментозних засобів доцільно використовувати немедикаментозні види терапії [4, 27].

Для лікування загрози переривання вагітності широко застосовують прогестини [1, 2, 29]. Наприклад, у Франції прогестерон – препарат, який найчастіше призначають у разі загрози переривання вагітності [51], а в Італії прогестини призначають майже в одній третині всіх випадків загрози викидня [52]. Проте в останні роки зарубіжними вченими було проведено ряд досліджень, які вказують на те, що прогестини не попереджують викидень у першій половині вагітності [53–55]. Однак ці результати слід інтерпретувати з обережністю, доки вони не будуть підтверджені крупними, адекватно структурованими дослідженнями згідно з доказовою медициною [5].

В Україні застосовується цілий ряд гормональних препаратів, кожен із яких має свої переваги і знайшов широке впровадження в клінічну практику [2, 18, 25, 30, 32].

Дидрогестерон (Дуфастон) – ізомер прогестерону, який володіє високою спорідненістю до прогестеронових рецепторів. Дидрогестерон схожий з ендогенним прогестероном за фармакологічною дією, а до його переваг можна віднести можливість перорального прийому, високу біодоступність та можливість досягнення максимальної концентрації в крові вже через 0,5 год та підтримання стабільної концентрації активної речовини протягом 14–17 год. Завдяки цьому дидрогестерон швидко потрапляє до міометрія, знижує тонуус матки, швидко купірує симптоми загрозового абортів та забезпечує їх надійний контроль. Крім того, дидрогестерон має вибірково прогестагенний ефект, не володіє естрогенною, андрогенною, анаболічною, глюкокортикоїдною і термогенною активністю та має високий профіль безпеки щодо організму матері і плода [1, 2, 6, 12, 14, 19, 21, 25, 41, 42].

Дуфастон, окрім гестагенного ефекту, володіє імуномодуючим впливом на систему мати–плід аналогічно ендогенному прогестерону. Застосування дидрогестерону знижує абортивний ефект за рахунок зниження синтезу простагландинів шляхом інгібування, вивільнення арахідонової кислоти. Дидрогестерон збільшує рівень прогестерон-індукованого блокуючого фактора (PIBF), знижує рівень прозапальних цитокінів і забезпечує більш сприятливий перебіг вагітності [1, 2, 6, 14, 21, 37–39]. Дуфастон призначають перорально однократно 40 мг, потім по 10 мг кожні 8 год. Після зникнення симптомів загрози переривання вагітності лікування ефективною дозою продовжується ще 1 тиждень, потім дозу Дуфастону поступово знижують [1, 6, 27, 32, 38, 39].

Утржестан являє собою мікронізований прогестерон, який не має андрогенного і анаболічного ефектів, сприяє збереженню позитивного впливу естрогенів на ліпідний профіль крові, не впливає несприятливо на вуглеводний обмін і артеріальний тиск, не впливає на гемостаз і не викли-

кає тромбофілічних порушень. Важливою здатністю прогестерону є пригнічення продукції інтерлейкіну-8 і простагландинів, які запускають механізм маткових скорочень. Препарат застосовують як перорально, так і інтравагінально в дозі 200–400 мг 2 рази на добу [1, 6, 27].

Ендометрин – натуральний мікронізований прогестерон, який отриманий шляхом екстракції з мексиканського батата і випускається у формі швидкорозчинних вагінальних таблеток. Мікронізація препарату дозволяє забезпечити велику площу всмоктування і більш високий ступінь проникнення діючої речовини в ендометрій. Крім того, ендометрин містить додаткові компоненти, які сприяють швидкому вивільненню прогестерону і забезпечують більш швидке досягнення його стабільної концентрації в ендометрії завдяки вагінальній формі введення препарату [2, 32].

Ендометрин показаний для підтримання ембріоімплантації та на ранніх термінах вагітності як доповнення функції жовтого тіла, як частини технології штучного запліднення жінок з безпліддям. Препарат призначають в дозі 200–300 мг на добу. Використання аплікатора при введенні ендометрину дозволяє уникнути потрапляння бактеріальної інфекції в піхву.

Ендометрин має широку доказову базу і є ефективним і безпечним у застосуванні препаратом [32].

У теперішній час раціональна тактика ведення вагітних із загрозою переривання вагітності включає в себе призначення препаратів магнію [1, 4, 6, 9, 27, 28, 31].

Магне-В6 являє собою комплексне поєднання, яке містить магній у формі лактату, що легко засвоюється, та вітаміну В6. Поєднання магнію та вітаміну В6 пов'язано з тим, що вітаміну В6 не тільки сприяє засвоєнню магнію в кишковому тракті, але й полегшує проникнення магнію в клітини і утримує його всередині клітини. Магне-В6 – ефективний засіб лікування загрози переривання вагітності поряд з етіопатогенетичними [1, 4, 28].

Досвід застосування препарату магне-В6 у клініці невинуючої вагітності ФДУ „Науковий центр акушерства, гінекології і перинатології” (Росія) показав такі результати: седативний ефект, зменшення відчуття тривоги, нормалізація сну у 85%; зменшення болю внизу живота, попереку у 65% вагітних. Магне-В6 забезпечує оптимальний рівень клітинного метаболізму і діє як м'який транквілізатор, замінюючи його. У комплексній терапії загрози переривання вагітності застосування Магне-В6 особливо може бути рекомендовано в тих випадках, коли є протипоказання до призначення β_2 -адреноміметичних засобів [1, 28].

Але медикаментозна терапія загрози переривання вагітності не матиме очікуваного позитивного ефекту, якщо жінка не буде відчувати психологічної підтримки як від близьких, так і від медичного персоналу. Адже основу лікування загрози переривання вагітності повинна складати психологічна підтримка жінки [1, 2, 18].

Враховуючи все вище наведене найефективнішим методом попередження ранніх втрат вагітності є передгравідарна та прекоцепційна підготовка. Вагітність повинна бути запланованою і бажаною. Кожна жінка повинна мати інформований доступ до всього діапазону методів безпечного планування сім'ї. Саме такий підхід дозволить зберегти і поліпшити репродуктивну функцію жінки. Стан репродуктивного здоров'я жінки виходить за рамки суто медичної проблеми, а ранні репродуктивні втрати негативно відображаються на репродуктивному здоров'ї нації в цілому та погіршують демографічну ситуацію в країні [1, 2, 6, 9, 10, 30, 34].

Отже, незважаючи на численні наукові розробки з приводу методів діагностики, лікування та профілактики загрози переривання вагітності в ранні терміни, а також значної

уваги як дослідників, так і практичних лікарів, не всі питання на сьогодні вирішені з цієї проблеми і потребують подальшого вивчення в майбутньому.

Угроза прерывания беременности в ранние сроки: современные взгляды на этиологию, патогенез, диагностику и лечение (обзор литературы)

И.Б. Вовк, В.К. Кондратюк, О.В. Трохимович, А.И. Коваленко

В статье представлены данные относительно эпидемиологии и факторов риска развития угрозы прерывания беременности. Овещены современные принципы диагностики и новые подходы к лечению угрозы прерывания беременности.

Ключевые слова: угроза прерывания беременности, ранние репродуктивные потери.

Threat of interruption of pregnancy in early terms: modern views on an etiology, pathogenesis, diagnostics and treatment (the literature review)

I.B. Vovk, V.K. Kondratiuk, O.V. Trohimovych, A.I. Kovalenko

In article are submitted data concerning epidemiology and risk factors of development of threat of interruption of pregnancy. Modern principles of diagnostics and new approaches to treatment of threat of interruption of pregnancy are highlighted.

Key words: threat of interruption of pregnancy, early reproductive losses.

ЛІТЕРАТУРА

1. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. – М.: ООО „Медицинское информационное агентство“, 2010. – 536 с.
 2. Подзолкова Н.М. Невынашивание беременности (учебно-методическое пособие) / Н.М. Подзолкова, М.Ю. Скворцова. – М., 2010. – С. 3–36.
 3. Аржанова О.Н. Этиопатогенез невынашивания беременности / О.Н. Аржанова, Н.Г. Кошелева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2004. – Т. 53, № 1. – С. 37–41.
 4. Кошелева Н.Г. Невынашивание беременности: этиопатогенез, диагностика, клиника и лечение / Кошелева Н.Г., Аржанова О.Н., Плужникова Т.А. – СПб.: Издательство Н-Л, 2002. – С. 57.
 5. Петренко Е. Акушерство, основанное на доказательствах: обзор существующих исследований // 3 турботою про жінку. – 2012. – № 2 (32). – С. 50–51.
 6. Зайдиева З.С. Терапия угрозы прерывания беременности в первом триместре / З.С. Зайдиева, Д.М. Магомедханова // Здоровье женщины. – 2007. – № 4 (32). – С. 52–56.
 7. Сидорова И.С. Течение и ведение беременности по триместрам / И.С. Сидорова, И.О. Макаров // Учебное пособие для системы послевузовского профессионального образования врачей. – М.: ООО „Медицинское информационное агентство“, 2009. – С. 76–81.
 8. Щербак А.Ю. Клініко-патогенетичні особливості діагностики, лікування та профілактики невиношування вагітності: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: Спец. 14.01.01 – акушерство і гінекологія. – Харків, 2002. – 25 с.
 9. Стулакова О.М. Диференційований підхід до діагностики та комплексної терапії невиношування вагітності: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: Спец. 14.01.01 – акушерство і гінекологія. – К., 2004. – 17 с.
 10. Невынашивание беременности: [учебно-методическое пособие] / Н.М. Подзолкова, М.Ю. Скворцова, А.А. Нестерова, А.Г. Львова. – М., 2004. – 40 с.
 11. Полторац А.В. Прогнозування, удосконалення лікування та профілактики невиношування вагітності в першому триместрі: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: Спец. 14.01.01 – акушерство і гінекологія. – Вінниця, 2001. – 20 с.
 12. Машинець Н.В. Прогнозування, рання діагностика та лікування невиношування вагітності: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: Спец. 14.01.01 – акушерство і гінекологія. – К., 2005. – 19 с.
 13. Жабіцька Л.А. Нові аспекти патогенезу невиношування вагітності, лікування та профілактика: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: Спец. 14.01.01 – акушерство і гінекологія. – К., 2007. – 20 с.

14. Сидельникова В.М. Применение дидрогестерона для лечения угрозы прерывания беременности в I триместре // Гинекология. – 2008. – Т. 10, № 6. – С. 25–27.
 15. Захаренкова Т.Н. Инфекционные факторы при невынашивании беременности: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: Спец. 14.00.01 – акушерство и гинекология. – Минск, 2006. – С. 15.
 16. Козар В.В. Використання комплексу показників для діагностики загрози переривання вагітності / В.В. Козар, Т.В. Мижирицька, А.В. Дьоркін // Лабораторна діагностика. – 2005. – № 4 (34). – С. 8–10.
 17. Імунологічні аспекти недоношування вагітності: Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України / [В.О. Бенюк, В.Я. Голота, О.А. Диндар та ін.]. – К.:Інтермед, 2006. – С. 38–40.
 18. Венцківський Б.М. Нові аспекти патогенезу, лікування та профілактики невиношування вагітності / Б.М. Венцківський, Л.А. Жабіцька // Здоровье женщины. – 2005. – № 2 (22). – С. 10–12.
 19. Влияние дидрогестерона на иммунный статус женщин с высоким риском преждевременного прерывания беременности / Н.А. Хонина, А.В. Дударева, Н.М. Пасман [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2006. – Т. 5, № 4. – С. 20–24.
 20. Роль факторов роста в развитии плацентарной недостаточности / В.А. Бурлев, З.С. Задиева, В.Л. Тютюнник [и др.] // Проблемы репродукции. – 1999. – № 6. – С. 7–12.
 21. Jaroslav Kalinka. Влияние дидрогестерона на гормональный профиль и концентрацию прогестерон-индуцированного блокирующего фактора у беременных с угрожающим абортотом / Jaroslav Kalinka, Julia Szekeres-Bartho // Журнал акушерства и женских болезней. – 2005. – Т. LIV, выпуск 1. – С. 96–101.
 22. Гинзбург Б.Г. Цитогенетические аспекты невынашивания в системе медико-генетического консультирования // Проблемы репродукции. – 2000. – Т. 6. – С. 57–59.
 23. Роль эндометрия в генезе невынашивания беременности. Обзор / Е.М. Демидова, В.Е. Радзинский, А.П. Мельников [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 6. – С. 11–13.
 24. Роль некоторых генетических полиморфизмов в невынашивании беременности / Л.А. Никитина, Е.М. Демидова, О.Н. Садекова [и др.] // Проблемы репродукции. – 2007. – № 6. – С. 83–89.
 25. Серова О.Ф. Современные возможности коррекции гормональных нарушений у женщин с невынашиванием беременности // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 2001. – № 2. – С. 47–50.
 26. Семеніна Г.Б. Роль факторів росту в патогенезі невиношування вагітності // Здоровье женщины. – 2009. – № 8 (44). – С. 194–196.
 27. Лихачев В.К. Практическое акушерство с неотложными состояниями // Руководство для врачей. – М.: ООО „Медицинское информационное агентство“, 2010. – С. 17–30, 42–50.
 28. Применение Магне В6 в комплексной терапии угрозы прерывания беременности / В.И. Краснопольский, Л.С. Логутова, В.А. Туманова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2004. – № 2, Т. 4. – С. 39–40.
 29. Сидельникова В.М. Гормональные аспекты невынашивания беременности // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2007. – № 4 (7). – С. 19–22.
 30. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – № 2. – С. 62–64.
 31. Современные вопросы патогенеза и терапии невынашивания беременности / Т.А. Старостина, Е.М. Демидова, А.С. Анкирская [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 5. – С. 59–61.
 32. Карпенко Н. Эндометрин: надежная поддержка функции желтого тела и профилактика преждевременных родов // Здоров'я України. Тематичний номер. Акушерство. Гінекологія. Репродуктологія. – 2011. – № 3. – С. 33.
 33. Допплерометрична характеристика гестаційної перебудови маткової гемодинаміки в ранні терміни вагітності / І.Б. Вовк, О.В. Трохимович, І.М. Дікан [та ін.] // Здоровье женщины. – 2011. – № 8 (64). – С. 86–89.
 34. Жук С.И. Невынашивание беременности: новый взгляд на старую проблему / С.И. Жук, Я. Калинка, В.М. Сидельникова // Здоров'я України. Тематичний номер. Педіатрія. Акушерство. Гінекологія. – 2007. – № 5/1. – С. 3–5.
 35. Abraham M.R. Adrenal disease and Pregnancy // E.Medicine 20 July. – 2004.
 36. Clarc D.A., Croitoru K. Th1/Th2,3 imbalanced due to cytokine-producing NK, gammadelta T and NK in murine pregnancy decidua in success or failure of pregnancy // Am. J. Reprod. Immunol. – 2001 – V. 45. – P. 257–265.

37. Progesterone inhibits in-vitro embryotoxic Th1 cytokine production to trophoblast in women with recurrent pregnancy loss / Choi B.C., Polgar K., Xiao L. et al. // *Hum. Reprod.* – 200. – V. 15. – P. 45–59.
38. El-Zibdeh M.Y. Randomised study comparing the efficacy of reducing spontaneous abortion following treatment with a dydrogesterone and human chorionic gonadotrophin (hCG) // *Fertil. Steril.* – 1998. – V. 70. – P. 77–78.
39. Genazzani A.R. Hormone replacement therapy: the perspectives for the 21st century // *Maturitas.* – 1999. – V. 31–32, № 1. – P. 11–17.
40. Klentzeris L.D. The role of endometrium in implantation // *Hum. Reprod.* – 1997. – V. 12. – P. 170–175.
41. Effects of dydrogesterone and of its stable metabolite, 20-alpha-dihydro-dydrogesterone, on nitric oxide synthesis in human endothelial cells // Simoncini T., Caruso A., Giretti M.S. et al. // *Fertil. Steril.* – 2006. – V. 37. – P. 777–787.
42. The immunological pregnancy protective effect of progesterone is manifested via controlling cytokine production / Szekers-Bartho J., Faust Z., Varga P. et al. // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 1996. – V. 35, № 4. – P. 348–351.
43. Szekers-Bartho J. Progesterone receptor-mediated immunomodulation and anti-abortive effects: The role of PIBF // *Ginecol. Endocrinol.* – 2001. – V. 15, № 5. – P. 43–47.
44. Rodger L. Bick, James Madden, Karen B. Heller All Toofanian – *Medscape Women's Health.* – № 3 (3). – 1998.
45. Alberman E., Creasy M., Elliott M., Spicer C. Maternal factors associated with fetal chromosomal anomalies in spontaneous abortions // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1976. – Vol. 83. – P. 621.
46. Ankum W.M., Wieringa-De Waard M., Bindels P.J. Management of spontaneous miscarriage in the first trimester: an example of putting informed shared decision making into practice // *BMJ.* – 2001. – Vol. 332. – P. 1343.
47. Barrillari G., Albonici I., Fromzese O. The basi residues of placenta growth factor type 2 sequestered angiogenic factors into a salube form – implications for tumor angiogenesis // *Am. J. Pathol.* – 1998. – Vol. 152, № 5. – P. 1161–1166.
48. Filly R.A. Ultrasound evaluation during the first trimester // *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology.* – 3rd ed. / Ed. P.W. Callen. – Philadelphia: W.B. Saunders, 1994. – P. 63.
49. Hsu L.Y.F. Prenatal diagnosis of chromosomal abnormalities through amniocentesis // *Genetic Disorders and the Fetus.* – 4th ed. / Ed. A. Milunsky. – Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1998. – P. 179.
50. Ragan L., Rai R. Epidemiology and the medical causes of miscarriage // *Baillieres Best. Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2000. – Vol. 14. – P. 839.
51. Beyens M.N., Guy C., Ratrema M., and Ollagnier M. Prescription of drugs to pregnant women in France: the HIM-AGE study // *Therapie.* – 2003. – V. 58. – P. 505–511.
52. Donati S., Baglio G., Spinelli A. and Grandolfo M.E. Drug use in pregnancy among Italian women // *European Journal of Pharmacology.* – 2000. – V. 56. – P. 323–328.
53. Haas D.M., Ramsey P.S. Progestogen for preventing miscarriage. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2008; Issue 2.* Art. No.: CD003511; DOI: 10.1002/14651858.
54. El-Zibdeh M.Y. Dydrogesterone in the reduction of recurrent spontaneous abortion // *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology.* – 2005. – V. 97 (5). – P. 431–434.
55. Wahabi H.A., Abed Althagafi N.F., Elawad M. Progestogen for treating threatened miscarriage. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2007; Issue 3.* Art. No.: CD005943; DOI: 10.1002/14651858.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

НЕУДАВШЕЕСЯ ЛЕЧЕНИЕ БЕСПЛОДИЕ ТОЛКАЕТ ЖЕНЩИН К ПСИХИЧЕСКИМ РАССТРОЙСТВАМ

Если у женщины никак не получается завести ребенка, вполне вероятно, она может стать жертвой алкоголизма. Соответствующий риск у них в два раза выше по сравнению с женщинами, имеющими детей, показало исследование, представленное на ежегодной конференции Европейского общества репродукции человека и эмбриологии.

Британские специалисты подчеркивают: озвученные выводы говорят о том, что бесплодие стоит рассматривать в ка-

честве разностороннего недуга. В связи с этим на ЭКО следует выделять больше средств.

В общей сложности отчет Исследовательского центра при Датском раковом обществе охватывает анализ факторов госпитализации около 100000 женщин, которые до этого обращались к врачу в связи с бесплодием. Сравнению подверглись бездетные женщины и родившие, в конечном счете.

Оказалось, у женщин, так и не забеременевших, вероят-

ность госпитализации с диагнозом "алкоголизм и наркомания" была значительно выше, чем у рожавших. Кстати, риск госпитализации с шизофренией повышался на 47%, как и вероятность развития расстройства пищевого поведения. При этом, статистика была актуальна даже спустя 10 лет после попытки вылечить бесплодие. Правда, бездетные матери на 10% реже попадали в больницу с депрессией.

medkarta.com

Болезнь Вильсона и беременность (клиническая лекция)

А.К. Дуда, В.А. Бойко

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

В лекции представлены клинические, эпидемиологические данные и сведения о патогенезе болезни Вильсона – редкого наследственного заболевания с аутосомно-рецессивным типом наследования. Приведены данные о диагностике и лечении, в том числе беременных.

Ключевые слова: болезнь Вильсона, клиника, диагностика, лечение, лечение болезни Вильсона у беременных.

Болезнь Вильсона (БВ) представляет собой редкое наследственное заболевание с аутосомно-рецессивным типом наследования, которое проявляется преимущественно в молодом возрасте и характеризуется избыточным накоплением меди в организме и полиорганными поражениями.

Частота гомозиготных больных составляет 1 на 30 000 новорожденных. Несмотря на такую редкость, своевременность распознавания данного заболевания имеет большое значение, так как при отсутствии лечения оно всегда заканчивается летально. У всех пациентов моложе 30 лет с этиологически неуточненным поражением печени необходимо исключить БВ. Клинические признаки заболевания проявляются, как правило, в возрасте 6–25 лет. Первыми симптомами БВ могут быть особенности поведения и неврологические нарушения.

БВ опосредуется рецессивным геном, расположенным в 13-й хромосоме. Болезнь распространена повсеместно. В регионах, где существуют близкородственные браки, частота БВ возрастает. Охват гетерозиготных носителей составляет 1 на 90 человек.

Ген БВ был впервые изолирован в 1993 г. Первично он экспрессируется в печени, почках, плаценте. Продукт гена БВ представляет собой катионтранспортирующий Р-тип АТФазного протеина.

К настоящему моменту описано более 40 мутаций гена БВ, что объясняет различную степень нарушения транспорта меди и, соответственно, различия в клинической картине и биохимических показателях в семьях больных БВ.

У гетерозиготных носителей гена заболевание не развивается, хотя при биохимическом исследовании выявляются субклинические изменения метаболизма меди.

На начальных стадиях болезни медь накапливается в печени, что приводит к развитию гепатита, цирроза печени (ЦП) или даже фульминантной печеночной недостаточности (ФПН). На следующих стадиях избыток меди попадает в другие органы и системы, вызывая их повреждение. В патологический процесс вовлекается головной мозг, приводя к нервно-психическим изменениям.

В 1912 г. S. Wilson впервые описал несколько семейных случаев синдрома прогрессирующей лентиккулярной дегенерации у больных с циррозом печени. Патогенез заболевания был уточнен в 1948 г. Тогда впервые появились данные Кумингса о повышенном уровне меди в печени и головном мозге пациентов с БВ. С этого времени достигнут значительный прогресс в понимании физиологической функции меди и механизмов ее гепатотоксичности в организме человека. Расшифрован генетический дефект БВ. Эффективная и своевременная лекарственная терапия, направленная на снижение содержания меди в организме, позволила отнести это за-

болевание к тем немногим метаболическим заболеваниям печени, которые поддаются лечению.

Содержание меди в обычной диете составляет 2–5 мг в день. К продуктам с высоким содержанием меди относятся: моллюски, шоколад, печень, почки, необработанная пшеница, бобы, горох и фасоль. В пищеварительном тракте медь активно транспортируется в эпителий проксимальной части тонкой кишки, где до 40–75% меди, связанной со специфическим белком, остается в клетке и экскретируется с фекалиями при десквамации эпителия. Другая часть, а это 25–60% – абсорбируется в систему воротной вены при участии специфического переносчика. Медь, связанная с белками и аминокислотами, транспортируется по воротной вене в печень. Здесь остается ее значительная часть – около 90%. Лишь небольшая часть альбумин-связанной меди (<50 мкг/сут), минуя печень, попадает в системный кровоток и экскретируется почками.

В гепатоците медь включается в специфические металлоэнзимы. Экспорт меди осуществляется с помощью транспортного белка – церулоплазмينا (ЦПЛ), относящегося к $\alpha 2$ -фракции глобулинов. Включение в ЦПЛ происходит в аппарате Гольджи при участии продукта гена БВ – медь-транспортирующего АТФазного протеина Р-типа. Он, как предполагается, принимает активное участие в лизосомальной экскреции меди.

С желчью экскретируется до 80% всей поступившей в печень меди. В желчи медь связана с крупномолекулярными белками, которые препятствуют ее реабсорбции в тонкой кишке, и таким образом предотвращается энтерогепатическая циркуляция меди. Соотношение между ее поступлением и выделением становится практически равным.

Патогенез

В патогенезе БВ ведущую роль играет нарушение баланса между поступлением и экскрецией меди. У пациентов с БВ интестинальная абсорбция меди не изменена. Отмечается значительное снижение экскреции меди с желчью, в основном за счет лизосомальной фракции, что приводит к накоплению меди в гепатоците. Снижение экскреции меди связывается с дефицитом или полным отсутствием продукта гена БВ, определяющего транспорт меди в аппарат Гольджи и ее последующее выделение с лизосомами в желчь. При этом также нарушается включение меди в апоцерулоплазмин, что проявляется низким содержанием ЦПЛ в сыворотке крови, которое имеет диагностическое значение, но не патогенетическое.

Токсическое действие меди связано с несколькими механизмами. Выступая как прооксидант, медь катализирует образование свободных радикалов и запускает процесс перекисного окисления липидов. Это приводит к нарушению функции плазматической мембраны и мембран митохондрий, выходу лизосомальных энзимов в клетку, нарушению функционирования ДНК и белков, снижению содержания антиоксидантов – глутатиона и токоферола. Образующийся в результате перекисного окисления липидов малоновый диальдегид стимулирует синтез коллагена, способствуя фиброгенезу.

Отмечается накопление меди в головном мозге, а именно – в хвостатом ядре и коре. Это приводит к появлению психи-

ческой и неврологической симптоматики. Отложение меди в десметовой мембране роговицы проявляется формированием колец Кайзера–Флейшера (ККФ).

Клинические особенности

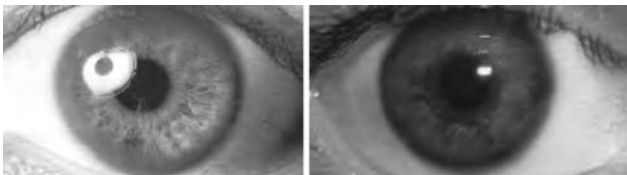
Недостаточная экскреция меди при БВ приводит к постепенному ее накоплению в органах и системах в определенной последовательности. После рождения ребенка с дефектным геном БВ медь начинает накапливаться первоначально в печени. Поэтому у детей БВ обычно манифестирует одним из вариантов поражения печени, которое клинически проявляется в возрасте старше 4–5 лет, хотя практически с рождения периодически отмечается умеренно повышенный уровень печеночных аминотрансфераз. Печеночная манифестация БВ является наиболее частой и отмечается у 42% больных.

После того как печень насыщается медью, что в ряде случаев происходит бессимптомно, медь перераспределяется системно, накапливаясь прежде всего в ЦНС, что приводит к нейропсихическим проявлениям, которые чаще всего развиваются на 2-м и 3-м десятилетиях жизни. Неврологическая и психическая манифестации наблюдаются соответственно у 34% и 10% больных БВ. У некоторых пациентов происходит перекрест печеночной манифестации БВ с неврологической или психической.

У 15% больных заболевание проявляется гематологическими синдромами, прежде всего гемолитической анемией.

В роговице накопление меди происходит после насыщения ею печени практически одновременно с появлением нейропсихической симптоматики. Поэтому ККФ могут отсутствовать у детей и подростков с печеночной манифестацией БВ.

Другими органами и системами, которые поражаются при БВ в результате накопления меди, являются почки, кожа, сердце, костно-суставная и эндокринная системы.



Кольцо Кайзера–Флейшера

Клинические манифестации

Острый гепатит. Примерно у 25% пациентов заболевание начинается остро с развития желтухи, астенического синдрома, анорексии. При биохимическом исследовании определяются положительные печеночные тесты. Указанные эпизоды самостоятельно разрешаются и наступает временное клиничко-биохимическое улучшение. Из-за острого начала, а также самостоятельного разрешения часто предполагается инфекционная этиология заболевания, хотя результаты серологических тестов оказываются отрицательными. Исследование на предмет исключения БВ в большинстве случаев не проводится. Обнаружение Кумбс-отрицательной гемолитической анемии и низкий уровень мочевой кислоты должны настораживать в плане диагностики БВ. После клинического «выздоровления» печеночные тесты остаются измененными. При биопсии печени отмечаются отек гепатоцитов, единичные некрозы, умеренная лимфоцитарная инфильтрация.

Хронический гепатит. Хронический гепатит представляет собой наиболее частую манифестацию БВ у подростков и молодых пациентов и характеризуется всеми клиническими и биохимическими признаками данного заболевания. Поэтому в круг дифференциальной диагностики этиологических причин хронического гепатита у пациентов моложе 35 лет

должна включаться БВ. Исследование на БВ проводится при наличии неврологической или психической симптоматики, Кумбс-отрицательной гемолитической анемии, семейного анамнеза по БВ. У половины больных с хроническим гепатитом, обусловленным БВ, определяются ККФ.

При биопсии печени выявляются: баллонная дистрофия и некрозы гепатоцитов, воспалительная инфильтрация, фиброз портальных трактов, гликогеновая вакуолизация ядер гепатоцитов, перипортальный стеатоз. Особенностью БВ является диссоциация между умеренным повышением уровня аминотрансфераз и наличием выраженных гепатоцеллюлярных некрозов. Ответ этой группы больных на терапию медьхелатирующими препаратами обычно хороший.

Фульминантная печеночная недостаточность. Фульминантная печеночная недостаточность (ФПН) представляет собой редкую и одновременно наиболее неблагоприятную в прогностическом плане манифестацию БВ. Обычно развивается у подростков и молодых пациентов, приводя практически всегда к летальному исходу. Клиническая картина схожа с ФПН, вызванной инфекционными агентами или токсическими факторами, которые, как правило, предполагаются в первую очередь.

Характерным для ФПН при БВ является наличие Кумбс-отрицательной гемолитической анемии, которая развивается при массивном высвобождении меди из печени. Другими биохимическими признаками, свидетельствующими о наличии БВ, являются: умеренное повышение уровня аминотрансфераз, нехарактерное для ФПН, вызванной другими причинами, и низкий уровень щелочной фосфатазы (ЩФ). Наблюдается повышенное содержание сывороточной меди. Обнаружение ККФ имеет диагностическое значение, однако их отсутствие не исключает БВ. При биопсии печени определяются микровезикулярное ожирение, массивные коагуляционные некрозы гепатоцитов, коллапс стромы, пигментосодержащие клетки Купфера, тельца Мэллори.

Пациенты с ФПН как манифестацией БВ не отвечают на терапию медьхелатирующими соединениями. Единственным эффективным способом лечения таких больных является трансплантация печени.

ФПН описана у пациентов с БВ, которые получали адекватное лечение медьхелатирующими средствами, но самостоятельно прекратили их прием на срок 9 мес и более. Последующее быстрое развитие печеночной недостаточности у этих больных делает неэффективным возобновление ранее проводившегося лечения, им необходима трансплантация печени.

Цирроз печени (ЦП) при БВ может длительное время протекать бессимптомно или малосимптомно. Однако он выявляется у всех больных с неврологическими изменениями, связанными с БВ. Клинические проявления ЦП, его осложнения и результаты биохимических тестов не отличаются от таковых при другой этиологии циррозов. Исключать БВ у больных ЦП необходимо при наличии следующих признаков: молодой возраст пациентов, нейропсихическая симптоматика, Кумбс-отрицательная гемолитическая анемия, ККФ, семейный анамнез по БВ.

При биопсии печени выявляются ложные дольки с фиброзными тяжами вокруг них. Могут также наблюдаться: гликогеновая вакуолизация ядер гепатоцитов, отложение темного пигмента в отдельных гепатоцитах. У больных ЦП, обусловленным БВ, не отмечено увеличения частоты развития гепатоцеллюлярной карциномы.

Неврологические изменения. Обычно выявляются во 2–3-м десятилетии жизни. Начинаются незаметно с появления одного симптома, далее заболевание прогрессирует и присоединяются дизартрия, неуклюжесть, тремор, повышенная саливация, нарушение походки и маскообразное ли-

цо. Примерно у 6% больных отмечаются эпилептические припадки. Ригидность с явными признаками паркинсонизма, сгибательные контрактуры, большие эпилептические припадки и мышечная спастичность встречаются менее часто и преимущественно на поздних стадиях заболевания.

Познавательная функция остается обычно сохранной, несмотря на выраженную неврологическую симптоматику. При адекватной терапии медь-хелатирующими препаратами неврологическая симптоматика значительно уменьшается.

Психические изменения. Примерно у одной трети пациентов с БВ отмечаются психические симптомы. Психические изменения выявляются практически у всех пациентов с неврологической симптоматикой, обусловленной БВ. Тяжесть психических симптомов коррелирует с тяжестью неврологических изменений. Ранними симптомами являются:

- изменение поведения;
- снижение работоспособности;
- снижение способности к обучению, а у детей – отставание в освоении школьной программы.

Позднее присоединяются изменения личности, лабильность настроения, повышенная эмоциональность, импульсивное и антисоциальное поведение, депрессия, которая может вести к суицидальным попыткам, гиперсексуальность.

Шизоидоформный психоз, большая депрессия, патологический страх и нарушения познавательной деятельности при БВ развиваются редко. Всем пациентам с психическими симптомами, у которых наблюдаются признаки неврологических нарушений или заболевания печени, имеющим семейный анамнез по БВ или рефрактерным к традиционной терапии, рекомендуется проводить скрининг на БВ. Психическая симптоматика значительно уменьшается или полностью разрешается при проведении терапии медьхелатирующими препаратами.

Офтальмологические изменения. Кольца Кайзера–Флейшера (ККФ) представляют собой золотисто-коричневое или зеленоватое окрашивание лимба десцеметовой оболочки роговицы. Они состоят из электронно-плотных гранул, содержащих медь и серу. ККФ могут определяться при обычном осмотре, однако наиболее точным методом их диагностики является исследование в щелевой лампе. ККФ выявляются у 90% пациентов, имеющих неврологическую симптоматику БВ, и только у половины больных с заболеваниями печени, обусловленными БВ.

Гематологические изменения. Острый внутрисосудистый гемолиз часто ассоциирован с БВ и представляет собой манифестацию заболевания у 15% больных. Гемолиз обычно преходящий и может на несколько лет опережать печеночную манифестацию БВ. Поэтому всем подросткам и молодым пациентам с Кумбс-отрицательной гемолитической анемией рекомендуется проводить скрининг на БВ.

Изменения почек. С БВ ассоциированы различные нарушения функции почек. Снижается величина клубочковой фильтрации, развиваются проксимальные тубулярные дефекты, которые связаны с токсическим действием меди на почечные тубулярные клетки и проявляются аминоацидурией, глюкозурией, урикозурией, гиперфосфатурией и гиперкальциурией. Дистальный ренальный тубулярный ацидоз является фактором, предрасполагающим к развитию нефролитиаза, который встречается у 16% пациентов с БВ. Нефролитиаз, в свою очередь, дает высокую частоту микрогематурии у этих больных. Терапия медьхелатирующими препаратами у большинства пациентов приводит к улучшению почечной функции.

Изменения костно-суставной системы. Более чем у половины пациентов с БВ при обычном рентгенологическом исследовании наблюдается остеопения, обусловленная остеопорозом и/или остеопорозом. Артриты отмечаются у

25–50% пациентов, чаще в возрасте старше 20 лет. Вовлекаются и крупные суставы – бедренный и коленный, суставы запястья и позвоночника. При рентгенологическом исследовании определяются дегенеративные изменения: остеофиты, склероз, подхрящевые псевдокисты и фрагментация кости.

Сердечно-сосудистая система. Изменения на ЭКГ обнаруживаются у 34% больных. Они включают гипертрофию левого или обоих желудочков, синдром ранней реполяризации, изменение сегмента ST и зубца T, аритмии.

Эндокринная система. Отмечаются: отсроченное половое созревание, гинекомастия, высокая частота самопроизвольных аборт. Описаны случаи гипопаратиреоза, интолерантности к глюкозе.

Желчевыделительная система. ЦП и гемолиз при БВ создают предпосылки для развития холелитиаза, частота которого выше, чем в популяции.

Дерматологические проявления. Достаточно редкими, но характерными изменениями являются голубые лунки у ногтевого ложа. Описаны также гиперпигментация кожи и acanthosis nigricans.

Диагностика

Скрининг на БВ необходимо проводить у пациентов в возрасте от 3 до 40 лет, имеющих следующие признаки и симптомы:

- необъяснимое повышение активности аминотрансфераз при ФПН, хроническом гепатите, ЦП;
- неврологические изменения неустановленной этиологии: нарушение поведения, некоординированность, тремор, дискинезия;
- психические симптомы в комбинации с неврологическими изменениями или признаками заболевания печени, а также рефрактерность к стандартной терапии;
- кольца Кайзера–Флейшера, определяемые при обычном исследовании;
- необъяснимая приобретенная Кумбс-отрицательная гемолитическая анемия;
- семейный анамнез по БВ.

Используемые диагностические тесты

Церулоплазмин (ЦПЛ). Определение уровня ЦПЛ используется как скрининг-тест, наряду с обнаружением ККФ, в диагностике БВ. Нормальная концентрация ЦПЛ в сыворотке крови – 20–40 мг/дл. Сниженный уровень ЦПЛ характерен, но не патогномоничен для БВ. У 15% пациентов с печеночной манифестацией БВ уровень ЦПЛ остается в пределах нормы. Это объясняется тем, что ЦПЛ является «реактантом острой фазы» и при выраженном воспалении в печени увеличивается его синтез. Уровень ЦПЛ также снижается по отношению к исходному при проведении медьхелатирующей терапии.

Включение изотопа меди в ЦПЛ. Тест не используют как скрининг, а проводят для подтверждения диагноза в сложных для диагностики случаях. Измеряют радиоактивность сыворотки через 1, 2, 4 и 48 ч после приема одного из изотопов меди: ^{64}Cu или ^{67}Cu .

У здоровых лиц и пациентов с заболеваниями печени другой этиологии (не БВ) выявляются два пика концентрации меди в крови: первый наступает в течение двух первых часов после приема препарата, затем концентрация снижается на несколько часов и снова повышается, достигая максимума через 48 ч. Второй пик отражает включение меди в ЦПЛ и освобождение в циркуляцию. При БВ второй пик концентрации не наступает.

Суточная экскреция меди с мочой. Нормальные значения экскреции меди с мочой составляют менее 40 мкг/сут. У большинства больных с клиническими признаками БВ эти значения превышают 100 мкг/сут, а при ФПН составляют 1000 мкг/сут и более. У пациентов с бессимптомным те-

чением БВ экскреция меди с мочой соответствует норме. Тест не используется в качестве скрининга, однако пригоден для подтверждения диагноза и оценки эффективности проводимого лечения. В начале лечения экскреция меди с мочой значительно повышается и достигает уровня от 2000 до 5000 мкг/сут.

Генетическое исследование. Использование ДНК-маркеров позволяет с высокой точностью установить диагноз БВ. Однако генетическое исследование имеет значительные ограничения, в числе которых высокая стоимость методики и значительная вариабельность мутаций гена БВ. В настоящее время это исследование проводится у детей, чьи близкие родственники страдают БВ, и когда стандартные тесты не дают однозначного ответа, подтверждающего или отрицающего диагноз БВ.

Биопсия печени. При обычном морфологическом исследовании специфические изменения не определяются. В качестве диагностического метода используется определение содержания меди в печени. Нормальное содержание меди в ткани печени 15–55 мкг на 1 г сухого вещества ткани печени. У пациентов с БВ эти значения увеличены и колеблются от 250 до 3000 мкг/г. Тест является дополнительным в диагностике БВ.

Лечение

Диета. Назначают диету, направленную на уменьшение поступления меди в организм:

- исключаются продукты с высоким содержанием меди;
- используется деионизированная или дистиллированная вода, если питьевая вода содержит значительные количества меди;
- исключается использование нетестированной и немягченной воды.

Медикаментозная терапия

Лекарственная терапия проводится на протяжении всей жизни с момента установления диагноза БВ или обнаружения гомозиготного носительства дефектного гена и является залогом увеличения выживаемости. Необоснованное прекращение лечения может привести к необратимым изменениям и летальному исходу.

D-пеницилламин (DPA). Используется в лечении БВ с середины 50-х годов. До сих пор этот препарат остается средством выбора и «золотым стандартом» в лечении БВ. Механизмы действия D-пеницилламина: образование хелатных комплексов с медью, которые выделяются с мочой, и перевод внутриклеточной меди в неактивное состояние. Препарат рекомендуется принимать натощак за 30 мин до еды, так как пища уменьшает его абсорбцию. Учитывая то, что D-пеницилламин дает антипиридоксиновый эффект, к терапии необходимо добавлять пиридоксин в дозе 25 мг/л внутрь.

Схема лечения:

Первый этап – начальная фаза лечения. Начальная доза DPA составляет 250–500 мг/сут, ее делят на 4 приема. Дозу постепенно увеличивают до 1–2 г/сут каждые 7 дней на 250 мг, пока экскреция меди с мочой не повысится до 2000–5000 мкг/сут.

После достижения клинического улучшения, которое наступает через несколько месяцев от начала лечения, и снижения экскреции меди с мочой переходят на поддерживающую терапию. В течение двух первых месяцев лечения клинический анализ крови (количество форменных элементов) и мочи (величина протеинурии) проводят каждые 2 нед, в течение следующих 6 мес – ежемесячно.

Второй этап – поддерживающая терапия. Поддерживающие дозы DPA составляют 0,75–1,25 г/сут. Экскреция меди с мочой уменьшается до 500–1000 мкг/сут. Ежегодно проводится исследование ККФ в целевой лампе. При адек-

ватном лечении происходит уменьшение и полное исчезновение ККФ у 80% больных через 3–5 лет после начала лечения.

Побочные эффекты при лечении DPA делятся на ранние, появляющиеся в начальной фазе лечения, и поздние, развивающиеся во время поддерживающей терапии.

Ранние побочные эффекты DPA. В течение первого месяца терапии у 20% больных наблюдается появление или ухудшение неврологической симптоматики. Это связано с мобилизацией меди из печени, повышением ее концентрации в ЦНС. В этой ситуации необходимо снизить дозу до 250 мг/сут и постепенно повышать ее до увеличения экскреции меди с мочой. Если неврологическая симптоматика продолжает ухудшаться, то DPA заменяют другим медьхелатирующим препаратом. Ухудшение неврологической симптоматики в первые месяцы лечения необходимо дифференцировать с прогрессированием самого заболевания при применении низких доз DPA.

В течение первого месяца лечения у 20% больных развиваются реакции гиперчувствительности – лихорадка, кожный зуд, сыпь и редко – лимфаденопатия. Эти симптомы проходят после временной отмены препарата. Терапию DPA возобновляют в дозе 250 мг/сут в комбинации с преднизолоном в дозе 20–30 мг/сут. В течение месяца дозу DPA увеличивают, постепенно отменяя преднизолон.

Поздние побочные эффекты DPA. Развиваются у 5–7% пациентов и обычно манифестируют после года лечения. Наиболее частыми из них являются кожные изменения: пеницилламиновая дерматопатия, пемфигус, acantosis nigricans, lichen planus, elastosis perforans serpiginosa.

У 3–5% больных развиваются синдромы, сходные с аутоиммунными заболеваниями: с синдромом Гудпасчера, системной красной волчанкой, миастенией. При развитии этих осложнений, а также при появлении значительной протеинурии (более 1 г/сут) DPA отменяют и назначают триентин.

Триентин. Используется как альтернативный медьхелатирующий агент у пациентов, intolerантных к DPA, с 1969 г. При переходе на триентин большинство побочных эффектов DPA исчезает. Дозы триентина составляют 1–2 г в сутки, разделенных на 3 приема. Препарат принимают натощак. Наиболее тяжелым побочным эффектом является сидеробластная анемия.

Цинк. Использование цинка при БВ основано на его способности увеличивать синтез медьсвязывающих белков в эпителии тонкой кишки и в гепатоцитах. Это препятствует абсорбции меди из пищеварительного тракта и обеспечивает перевод меди в нетоксичное состояние. Ежедневные дозы сульфата или ацетата цинка составляют 150 мг в день, разделенных на 2–3 приема. Препарат назначают между приемами пищи. Цинк относительно безопасен, из побочных эффектов наиболее частыми являются расстройства со стороны пищеварительного тракта и головная боль. Целесообразно использование цинка у асимптомных больных на ранних стадиях заболевания и в качестве поддерживающей терапии у пациентов, которым предварительно проводилась терапия медьхелатирующими препаратами. Одновременное назначение хелаторов меди и препаратов цинка не рекомендуется.

Тетратиомолибдат. Механизмами действия этого препарата являются: образование комплексов с медью в пищеварительном тракте и сыворотке крови, что препятствует соответственно ее абсорбции и проникновению в ткани. Рассматривается как потенциально более эффективный хелатор меди, чем DPA и триентин. В настоящее время имеются только ограниченные данные о клиническом использовании этого препарата. Суточная доза составляет

120–200 мг. В качестве побочных эффектов описано угнетение костномозгового кроветворения.

Лечение БВ во время беременности

Беременность пациентки, страдающей БВ, при успешном лечении ДРА не является большой редкостью. Медицинские противопоказания для беременности при данном заболевании отсутствуют при условии, что у больной перед зачатием нормализовался обмен меди. Одно время гепатологи рекомендовали таким пациенткам полностью прекратить прием ДРА в первые 3 мес беременности. С учетом последних современных данных подходы к терапии в данных случаях изменились. Считается целесообразным продолжить прием ДРА во время беременности. Рекомендуемые дозы ДРА, составляющие 0,75–1 г/сут, не представляют риска для плода. Если планируется кесарево сечение, то за 6 нед до родоразрешения и на весь срок до заживления послеоперационной раны дозу ДРА необходимо снизить до 250 мг/сут.

Трансплантация печени

Показаниями к трансплантации печени при БВ являются:

- ФПН, ассоциированная с гемолизом и гиперурикемией;
- прогрессирование печеночной недостаточности, не поддающейся медикаментозной коррекции.

Показатель однолетней выживаемости после проведенной трансплантации печени составил порядка 80%.

Генная терапия

В последние годы обсуждается вопрос о возможности замещения в печени дефектного гена БВ нормальным. Ввиду значительных технических трудностей этот вопрос является пока предметом дискуссии и не нашел практического решения.

Хвороба Вільсона і вагітність (клінічна лекція) А.К. Дуда, В.А. Бойко

У лекції представлені клінічні, епідеміологічні та дані патогенезу хвороби Вільсона – рідкісного спадкового захворювання з аутосомно-рецесивним типом успадкування. Наведені дані про діагностику та лікування, в тому числі і вагітних.

Ключові слова: хвороба Вільсона, клініка, діагностика, лікування хвороби Вільсона у вагітних.

ЛИТЕРАТУРА

1. Майер К.-П. Гепатит и последствия гепатита / Пер. с нем. – М.: Издательский дом ГЕОТАР-МЕД, 2001. – 421 с.
2. Шерлок Ш., Джулли Дж. Болезнь Вильсона / В кн.: «Заболевания печени и желчных путей / Пер. с англ. – М., 1999. – С. 476–485.
3. Brewer G.J. Oral zinc therapy for Wilson's disease / Brewer G.J., Hill G.V., Prasad Z.T. [et al] // Ann. Intern. Med. – 99 (1983). – P. 314–320.
4. Houwer R.H.J. DNA markers for the diagnosis of Wilson's disease / Houwer R.H.J., Roberts E.A., Thomas G.R [et al] // J. Hepatol. – 17 (1993). – P. 269–276.
5. Nazer H. Wilson's disease: clinical presentation and use of prognosis index / Nazer H., Ede R.G., Mowat A.P. [et al] // Gut., 27 (1986). – P. 1377–1380.
6. Oder W. Wilson's disease: evidence of subgroups derived from clinical findings and brain lesion / Oder W., Player L., Grimm G [et al] // Nature. – 43 (1993). – P. 120–126.
7. Schoen R.E. Clinical aspects of Wilson's disease / Schoen R.E., Sternlieb I. // Am.J. Clin. Nutr. – 63 (1996). – P. 842–845.
8. Schilsky M.L. Prognosis Wilson's chronic active hepatitis / Schilsky M.L., Scheinberg H., Sternlieb I. // Gastroenterology. – 100 (1991). – P. 762–767.
9. Sternlieb I. Perspectives on Wilson's disease // Hepatology. – 12 (1990). – P. 1234–1239.
10. Walshe J.M. Diagnosis and treatment of presymptomatic Wilson's disease // Lancet. – 11 (1988). – P. 435–437.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ЖЕНЩИНЫ С ТОКСОПЛАЗМОЗОМ ИМЕЮТ ВЫСОКИЙ РИСК СУИЦИДА

Женщины, инфицированные вирусом *Toxoplasma*, который передается при контакте с домашними животными, а также через плохо приготовленное мясо или немытые овощи, отличаются повышенной склонностью к самоубийству. Вывод сделали ученые, которые изучили данные более 45 000 женщин в Дании.

"Мы не можем с уверенностью сказать, что именно вызывает у женщины желание убить себя, но мы нашли определен-

ную связь между инфекцией и попытками самоубийства в более позднем возрасте. Мы планируем продолжать наши исследования этой связи", - говорят исследователи.

Примерно одна треть населения земного шара инфицирована паразитами, которые проживают в клетках мозга и мышцах, часто без определенных симптомов. Инфекция, которая называется токсоплазмоз, была связана с психическими забо-

леваниями, такими как шизофрения, а также изменениями в поведении. Самоубийство является критически важным вопросом психического здоровья. Около 1 миллиона человек совершают самоубийства и еще 10 млн. совершают попытки самоубийства по всему миру каждый год. Потому ученые решили изучить один из устранимых факторов суицида.

Источник: Medicalxpress

Рекомендации по антибиотикопрофилактике в гинекологии

Американский колледж акушеров и гинекологов

«Медицинские аспекты здоровья женщины». № 10 (27), декабрь 2009 года

В апреле 2009 г. Американским колледжем акушеров и гинекологов (American College of Obstetricians and Gynecologists, ACOG) был издан практический бюллетень по антибиотикопрофилактике (АБП) при проведении гинекологических процедур, который представляет обновленную версию руководства, опубликованного в 2006 г. Рекомендации основаны на доказательной базе (таблица) и предназначены для акушеров-гинекологов, кардиологов, инфекционистов, хирургов и терапевтов. Цель руководства – помочь практикующему врачу в выборе способа профилактики развития инфекционных осложнений при проведении акушерско-гинекологических вмешательств. АБП в гинекологии показана женщинам, которым проводятся хирургические гинекологические вмешательства или другие гинекологические процедуры.

Уровень доказательности Значение I Доказательства получены на основании как минимум одного рандомизированного контролируемого исследования (РКИ), проведенного должным образом II-1 Доказательства получены на основании хорошо организованных нерандомизированных контролируемых исследований II-2 Доказательства получены на основании хорошо организованных когортных или аналитических исследований типа случай-контроль, проведенных более чем в одном центре или более чем одной исследовательской группой II-3 Доказательства получены в результате многократно проведенных исследований с или без вмешательств. Результаты неконтролируемых экспериментов также могут рассматриваться в качестве доказательств III Доказательства основаны на отчетах экспертных комиссий или представляют собой мнение авторитетных специалистов, основанные на клиническом опыте, описательных исследованиях **Категория рекомендаций Значение** A Рекомендации основаны на хорошем и последовательном научном опыте B Рекомендации основаны на недостаточном или несоответствующем научном опыте C Рекомендации основаны преимущественно на консенсусах и экспертных мнениях

Руководство основано на обзоре англоязычных источников базы данных Medline, Кокрановской библиотеки, собственных литературных источников ACOG за период 1961–2009 гг. Рекомендации сформулированы экспертной комиссией.

Наиболее частым хирургическим осложнением продолжает оставаться хирургическая инфекция, развивающаяся у 5% пациентов после оперативных вмешательств, что увеличивает длительность госпитализации и повышает стоимость лечения. Несмотря на то что селективное применение АБП стало одним из основных достижений в контроле за инфекционным процессом, неразборчивое использование антибиотиков (АБ) повышает вероятность появления микроорганизмов, резистентных к АБ. Поэтому применение АБП должно быть разумным, целесообразным и оправданным.

Выбранный АБ для АБП должен обладать такими параметрами:

- низкой степени токсичности;
- доказанной безопасностью;
- отсутствием практики его рутинного применения для лечения тяжелых инфекций;
- в спектр активности АБ должны входить микроорганизмы, являющиеся наиболее вероятными возбудителями предполагаемой инфекции;

- достигать терапевтической концентрации в тканях операционной области в течение проведения инвазивной процедуры;
- назначаться на короткий период времени;
- вводиться таким способом, чтобы на момент выполнения хирургического вмешательства его профилактические концентрации определялись в тканях оперируемой области.

Препаратами выбора для большинства оперативных процедур являются цефалоспорины, благодаря их широкому спектру действия, низкой частоте аллергических реакций и побочных эффектов. Наиболее часто применяется цефазолин в дозе 1 г по причине его длительного периода полувыведения (1,8 ч) и низкой стоимости.

В большинстве клинических исследований установлено, что этот АБ равнозначен другим цефалоспорином с доказанной активностью *in vitro* против анаэробов при проведении «чистых» процедур, таких как гистерэктомия. Монопрофилактика метронидазолом и клиндамицином эффективна в снижении риска развития инфекционного процесса после гистерэктомии.

В целом АБП показана пациенткам при проведении следующих гинекологических процедур:

- вагинальной/абдоминальной гистерэктомии;
 - гистеросальпингографии (если расширены маточные трубы);
 - искусственного аборта (дилатации шейки матки и выскабливания);
 - предоперационной подготовки кишечника;
 - профилактики возможного эндокардита у пациенток, которым запланировано проведение инвазивных процедур на мочеполовой и желудочно-кишечной системах.
- АБП не рекомендуется при выполнении таких процедур, как:
- лапароскопия и лапаротомия;
 - введение или извлечение внутриматочных средств (ВМС);
 - эндометриальная или цервикальная биопсия;
 - исследование уродинамики или катетеризация мочевого пузыря (перед уродинамическими исследованиями рекомендован анализ мочи и/или культуральное исследование с целью выявления возможной инфекции).

Рекомендации категории А

- Пациенткам, которым выполняется абдоминальная или вагинальная гистерэктомия, рекомендована однократная доза АБ с целью профилактики.
- Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), развивающиеся как осложнение введения ВМС, возникают редко. Соотношение цена/эффективность для скрининга гонореи и хламидиоза перед введением ВМС неизвестно; применение АБ с профилактической целью у скрининг-отрицательных женщин не было эффективным. Поэтому АБП при введении ВМС нежелательна.
- АБП показана при проведении вакуумной аспирации с выскабливанием.
- АБП рекомендуется пациенткам, у которых в ходе хирургической операции был задет кишечник. Перед операцией следует провести механическую подготовку кишечника к операции без использования пероральных форм АБ,

ЗАРУБЕЖНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Уровни доказательности и категории рекомендаций

Уровень доказательности	Значение
I	Доказательства получены на основании как минимум одного рандомизированного контролируемого исследования (РКИ), проведенного должным образом
II-1	Доказательства получены на основании хорошо организованных нерандомизированных контролируемых исследований
II-2	Доказательства получены на основании хорошо организованных когортных или аналитических исследований типа случай-контроль, проведенных более чем в одном центре или более чем одной исследовательской группой
II-3	Доказательства получены в результате многократно проведенных исследований с или без вмешательств. Результаты неконтролируемых экспериментов также могут рассматриваться в качестве доказательств
III	Доказательства основаны на отчетах экспертных комиссий или представляют собой мнение авторитетных специалистов, основанные на клиническом опыте, описательных исследованиях
Категория рекомендаций	Значение
A	Рекомендации основаны на хорошем и последовательном научном опыте
B	Рекомендации основаны на недостаточном или несоответствующем научном опыте
C	Рекомендации основаны преимущественно на консенсусах и экспертных мнениях

а сразу же после хирургического вмешательства – парентерально ввести АБ широкого спектра действия.

- АБП не показана пациенткам, которым проводится диагностическая лапароскопия.

Рекомендации категории B

- У женщин, не имеющих в анамнезе инфекций органов таза, при проведении гистеросальпингографии профилактическое применение АБ не требуется. Если при выполнении этой процедуры выявлено расширение фаллопиевых труб, следует провести АБП с целью снижения риска развития ВЗОМТ после диагностического исследования.
- Большинству пациенток, которым планируется гистероскопическое хирургическое вмешательство, АБП в качестве рутинной процедуры не рекомендована.
- У женщин с анамнезом аллергии к пенициллину, не проявляющейся в виде реакции гиперчувствительности немедленного типа, при АБП следует назначать цефалоспорины.
- Пациентки, у которых перед предстоящей операцией был обнаружен бактериальный вагиноз, нуждаются в предоперационном лечении этого заболевания.

Рекомендации категории C

- АБП не рекомендована при проведении диагностической лапаротомии.
- У пациенток с анамнезом ВЗОМТ или с повреждением маточных труб в ходе инвазивной процедуры следует рассмотреть целесообразность проведения АБП при трансцервикальных манипуляциях, таких как гистеросальпингография, хромотубация и гистероскопия.
- При выполнении хирургических процедур большим группам высокого и среднего риска развития структурных дефектов сердца может быть полезно проведение АБП эндокардита.
- Пациенткам с анамнезом анафилактической реакции на пенициллин нельзя назначать цефалоспорины.
- Женщинам, которым планируется проведение уродинамических исследований, рекомендуется предварительно выполнить скрининг на бактериурию или наличие инфекции мочевой системы путем культурального исследования. Пациентки с положительными результатами скрининга нуждаются в антибиотикотерапии.

Побочные эффекты

При проведении АБП следует помнить о возможных нежелательных эффектах АБ: аллергической реакции (от малых проявлений в виде кожной сыпи до анафилаксии), псевдомембранозном колите, диарее, развитии бактериальной резистентности, тошноте, рвоте и/или абдоминальной боли.

Анализ соотношения цена/эффективность

Из-за отсутствия достаточного количества данных остается неизвестным соотношение цена/эффективность при выполнении скрининга на наличие заболеваний, передающихся половым путем (ЗППП), перед введением ВМС. Существует только одно РКИ, выполненное в США, в котором было доказано, что женщинам, прошедшим скрининг на ЗППП перед введением ВМС, проведение АБП при данной процедуре нецелесообразно.

Одним из наиболее эффективных и недорогих режимов АБП, согласно проведенному метаанализу, является прием 100 мг доксициклина за 1 ч перед абортom и 200 мг после процедуры. Установлено, что лечение единичных случаев постабортных ВЗОМТ у амбулаторных пациентов намного дороже стоимости АБП. АБП повышает стоимость хирургического лечения пациенток, однако профилактика послеоперационных инфекционных заболеваний снижает общие больничные затраты на лечение, поскольку предупреждает развитие постоперационной инфекции и лихорадочных состояний. Однако такая экономия может нивелироваться, если в качестве АБП будут использованы более дорогостоящие АБ группы цефалоспоринов, за исключением случаев, когда они обладают большей эффективностью, чем цефазолин. Точно таким же соотношением цена/эффективность характеризуются недорогостоящие профилактические режимы АБП для предупреждения постабортных ВЗОМТ. Выявлено, что АБП, проводимая женщинам со средним риском развития воспалительных осложнений после искусственного аборта, позволит сэкономить 500 тыс. дол. ежегодно.

Данный документ нельзя расценивать как единственно правильные рекомендации к применению АБП в качестве стандарта акушерско-гинекологической помощи. На практике способы и режимы АБП могут варьироваться в зависимости от конкретного случая.

*Реферативный обзор подготовлен редакцией журнала по материалам Antibiotic prophylaxis for gynecologic procedures. ACOG: April 30, 2009
С полной версией руководства можно ознакомиться на сайте www.acog.org*

Оптимизация лечения больных с инфекционным вульвовагинитом в клинике ургентной гинекологии

Л.П. Грек, Т.Б. Ушакова, Я.В. Лазурченко

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»*

Проведен ретроспективный анализ 60 историй болезни пациенток с инфекционным вульвовагинитом. Показана сравнительная эффективность и хорошая переносимость комплексного использования препаратов Залаин и Бетадин (Egis, Венгрия), отсутствие рецидива вагинальной инфекции и быстрое восстановление нормального биоценоза влагалищной микрофлоры.

Ключевые слова: вульвовагинит, Залаин, Бетадин.

Одной из важных проблем акушерства и гинекологии являются генитальные инфекции, не имеющие тенденции к снижению в современных условиях. Это обусловлено все возрастающей ролью условно-патогенных микроорганизмов, развитием лекарственной резистентности у большинства возбудителей и другими факторами, что приводит к увеличению случаев хронизации воспалительных заболеваний органов малого таза, которые в основном приходятся на активный репродуктивный возраст женщины [6, 7]. Так, по данным различных авторов, показатель рецидивов инфекционного вульвовагинита (ИВВ) достигает 30–40% [3, 4], а при лечении бактериального вагиноза этот показатель еще выше и достигает 40–70% [5]. Несвоевременное и неадекватное лечение вагинальных инфекций приводит к рецидивированию процесса, развитию аутоиммунной патологии, являющейся причиной нарушения репродуктивной функции женщины, невынашивания беременности, возникновению гнойно-септических осложнений и синдрома хронической тазовой боли, что снижает качество жизни женщины и требует больших финансовых затрат как пациентки, так и системы здравоохранения [3].

Целью настоящей работы явилось изучение эффективности и целесообразности комплексного использования препаратов **Залаин** и **Бетадин** в лечении ИВВ в клинике неотложной гинекологии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ 60 историй болезни пациенток, поступивших в отделение ургентной гинекологии КУ КОСМП г. Днепропетровска по поводу воспалительных заболеваний органов малого таза. Возраст больных составил от 18 до 45 лет (в среднем 31,5 года). Всем женщинам было проведено общеклиническое обследование в соответствии с клиническим протоколом МЗ Украины № 582, физикальное обследование, ультразвуковое, бактериоскопическое и бактериологическое

исследование, исследование на ИППП методом ИФА. В 83,4% случаев при микроскопии нативного мазка выявляли смешанную бактериальную грамположительную и грамотрицательную микрофлору, в 30,2% выявлены грибы *Candida albicans*, в 18,4% – «ключевые клетки», в 3,2% выявлена *Trichomonas vaginalis*. Результаты культурального исследования показали: в 34% случаев в посевах определен рост грибов рода *Candida*; в 26,8% выделена неспецифическая флора (*Streptococcus spp.*, *E. coli*, *Staphylococcus spp.*, *Proteus spp.*, *Bacteroides spp.*, и др.).

Во время первичного осмотра все женщины предъявляли жалобы на умеренный дискомфорт, болезненность в области наружных половых органов, обильные выделения из влагалища, сопровождающиеся зудом и жжением, в 22% наблюдений выделения были творожистого вида, гиперемия и отечность слизистых оболочек отмечены у 73% женщин.

При невозможности быстро верифицировать возбудителя воспалительного процесса гениталий в клинике ургентной гинекологии лечение начинали с эмпирической антибактериальной терапии в соответствии с клиническими протоколами МЗ Украины № 582. В качестве местного лечения предпочтительнее отдавали препаратам Бетадин, Залаин и Гексикон, оказывающих санлирующее действие на бактерии, грибы, вирусы, простейшие и не влияющие на вагинальную лактофлору.

Пациентки были разделены на 3 группы: в I группу вошли 20 женщин с клиническими проявлениями вульвовагинального кандидоза (зуд, жжение в области наружных половых органов, творожистые выделения из половых путей), которые получали лечение Залаином. Во II и III группы были включены по 20 пациенток с клиническими признаками ИВВ. Пациентки II группы получали комплексное лечение препаратом Залаин (сертаконазол) в сочетании с Бетадином (повидон-йод). Пациенткам III группы (сравнения) проводилось местное лечение препаратом Гексикон (действующая основа – хлоргексидина биглюконат 16 мг).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Все пациентки I группы получали местную монотерапию «однодневным» курсом препарата Залаин: по 1 свече (300 мг) глубоко в задний свод влагалища на ночь. Уже на следующий день после применения препарата 15 (75%) пациенток отметили исчезнове-

* Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО (зав. – д. мед. н., проф. Ю. А. Дубоссарская).

ние или значительное уменьшение симптомов заболевания, 5 пациенток (25%) предъявляли жалобы на умеренный зуд, жжение, раздражение наружных половых органов. При отсутствии клинического и микологического излечения назначали повторное 1-кратное введение 300 мг препарата в задний свод влагалища с повторным контролем через 7 дней. У 3 (15%) пациенток в нативном мазке выявлялась скудная кокковая флора, отсутствие лактобацилл, что вызывало необходимость дополнять местную терапию препаратом Бетадин по 1 свече на ночь в течение 7–14 дней.

Пациентки II группы в качестве 1-го этапа терапии получали Залаин однократно 300 мг препарата в задний свод влагалища с последующим назначением препарата Бетадин по 1 свече на ночь в течение 7 дней. При микроскопии нативного мазка у всех пациенток в посеве влагалищного содержимого отсутствовала патогенная микрофлора, в нативном мазке отмечалось доминирование лактобацилл.

В III группе лечение проводилось путем интравагинального введения свечей Гексикон в течение 7 дней. Через неделю после лечения клинические проявления ИВВ сохранялись у 8 (40%) пациенток. При микроскопии и в посеве влагалищного содержимого грибы *Candida albicans* определялась у 5 (25%) пациенток, количество лейкоцитов было до 15–20 в поле зрения в сочетании со смешанной кокковой микрофлорой. Полученные результаты исследования были расценены как рецидив ИВВ, что требовало пересмотра схемы лечения (рисунок).

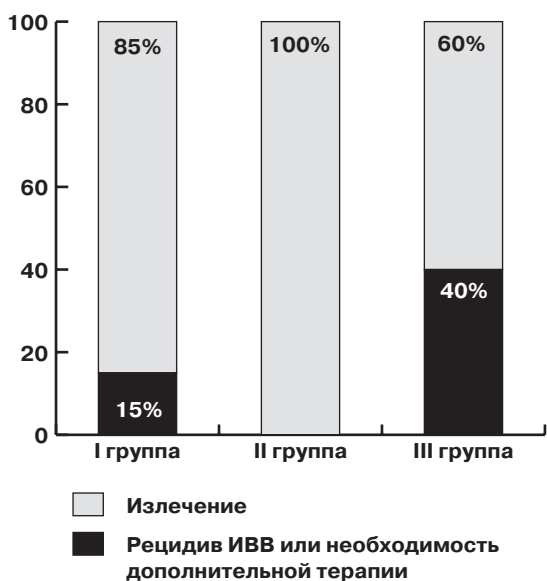


Рисунок. Частота рецидива ИВВ или необходимость дополнительной терапии

ВЫВОДЫ

Результаты проведенного ретроспективного анализа показали, что у пациенток III группы в 40% случаев отмечался рецидив вульвовагинита, в то время как в I группе пациенток, получавших только

Залаин, рецидивов кандидозного вульвовагинита не выявлено, однако отмечалась скудная кокковая микрофлора с отсутствием лактобацилл, что было показанием для назначения Бетадина. Во II группе пациенток, которые в качестве местной терапии получали комплексное лечение препаратами Залаин и Бетадин, не зарегистрировано случаев кандидоза, отмечалась нормализация влагалищной микрофлоры с преобладанием лактобацилл.

Таким образом, проведенный нами ретроспективный анализ показал высокую эффективность, хорошую переносимость и экономическую обоснованность комплексного применения препаратов Залаин и Бетадин (Egis, Венгрия) в лечении пациенток с острыми воспалительными заболеваниями органов малого таза в клинике неотложной гинекологии, что способствовало быстрому восстановлению нормального биоценоза влагалищной микрофлоры, а также отсутствию рецидивов как основного осложнения ИВВ, нарушающего благополучие и качество жизни женщины.

Оптимізація лікування хворих з інфекційним вульвовагінітом у клініці ургентної гінекології

Л.П. Грек, Т.Б. Ушакова, Я.В. Лазурченко

Проведений ретроспективний аналіз 60 історій хвороб пациенток з інфекційним вульвовагінітом. Показана порівняльна ефективність і добра переносимість комплексного застосування препаратів Залаїн та Бетадин (Egis, Угорщина), відсутність рецидиву вагінальної інфекції і швидке відновлення нормального біоценозу мікрофлори піхви.

Ключові слова: вульвовагініт, Залаїн, Бетадин.

Optimizing the treatment of patients with infectious vulvovaginitis clinic urgent gynecology

L.P. Grek, T.B. Ushakova, Ya.V. Lazurchenko

The retrospective analysis of 60 hospital chart, patients with vulvovaginal infection is lead. Comparative efficiency and bearability of complex use of therapy Zalain and Betadine (Egis, Hungary), absence of relapse vaginal infection and vaginal microbial environment normalized.

Key words: vulvovaginal, Zalain, Betadine.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вдовиченко Ю.П., Романенко Т.Г. Профилактика послеабортных воспалительных осложнений у женщин группы высокого инфекционного риска // Репродуктивное здоровье женщины. – 2003. – № 4 (16). – С. 44–46.
2. Занько С.Н. Профилактика воспалительных осложнений при внутриматочных вмешательствах // Репродуктивное здоровье женщины. – 2005. – № 2 (22). – С. 127–129.
3. Лелюх Н. Вульвовагініт: розкладаємо по полицках //3 турботою про жінку. – 2011. – № 8. – С. 15–18.
4. Никонов А.П., Асцатурова О.Р., Жуманова Е.Н. Вульвовагинальная инфекция // Трудный пациент. – 2004. – № 5. – С. 15–19.
5. Радзинский В.Е., Ордянец И.М. Профилактика послеродовых инфекций у женщин с кандидозным вульвовагинитом // Гинекология. – 2006. – № 4. – С. 25–27.
6. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Этиопатогенез, диагностика и современные направления в лечении бактериального вагиноза // Русский медицинский журнал. – 2002. – № 10 (18). – С. 705–797.
7. Радзинский В.Е., Пиддубный М.И., Багаева Т.В. и др. Профилактика воспалительных осложнений при малых гинекологических операциях // Гинекология. – 2002. – № 4 (2). – С. 1–3.

Тактика ведения женщин с воспалительными процессами гениталий и острым аппендицитом

Т.В. Лещева, Т.В. Василенко

Днепропетровский медицинский институт Ассоциации народной медицины Украины

Результаты проведенных исследований подтверждают актуальность выбранной научной задачи – сочетание воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы и острого аппендицита. Использование предлагаемого алгоритма дает возможность повысить эффективность диагностики данной патологии, а также снизить частоту послеоперационных осложнений. Это позволяет рекомендовать разработанный алгоритм для широкого использования в практическом здравоохранении.

Ключевые слова: воспалительные процессы гениталий, острый аппендицит.

Острые воспалительные процессы гениталий, сочетающиеся с острым аппендицитом, требуют тщательного изучения в связи с широкой распространенностью, составляющей 20–35% от абдоминальной сочетанной патологии, трудностью диагностики, а также отсутствием четких критериев органосохраняющих операций у данных пациенток [1–4].

Согласно литературным источникам, острые воспалительные процессы женских внутренних половых органов и острый аппендицит чаще наблюдаются у пациенток репродуктивного возраста, достигая 55–60% от всех больных с этой патологией [1–4].

По данным современной литературы [1–4], отмечается рост случаев сочетанной патологии в последние 5–6 лет. При этом частота послеоперационных осложнений, в том числе гнойно-воспалительных, варьирует от 13 до 40%, а летальность – от 0,3 до 10%.

Из известных этиологических аспектов развития сочетанного воспаления органов малого таза и червеобразного отростка в литературных источниках чаще указывается на наличие функционально-анатомической связи между ними, поддерживающей их воспаление [2].

Наличие гинекологических заболеваний при остром аппендиците затрудняет их дифференциальную диагностику и выявление первичного очага вследствие схожей симптоматики, что в свою очередь ведет к неадекватному лечению и осложнениям [3]. Все это создает необходимость выработки критериев органосохраняющих операций при сочетанной патологии.

Современные ультразвуковые критерии диагностики позволяют подтвердить наличие воспалительного процесса гениталий в сроке 12–24 ч от начала заболевания, но при остром аппендиците в эти же сроки выявляется деструктивное поражение [4].

Таким образом, в литературных источниках нами не найдены объяснения причины сочетания острого воспаления матки, придатков и червеобразного отростка. Не отражены алгоритмы обследования и ведения больных с сочетанной патологией, а также нет четких критериев для дифференциальной диагностики острой воспалительной патологии органов малого таза и острого аппендицита, показаний к сочетанным операциям.

Все вышеизложенное послужило причиной изучения течения острых воспалительных заболеваний матки и придатков, сочетающихся с острым аппендицитом.

Целью настоящего исследования явилось повышение эффективности диагностики и снижение частоты послеоперационных осложнений при сочетании воспалительных процессов репродуктивной системы и аппендикса на основе разработки и внедрения усовершенствованного алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были обследованы 200 пациенток с острыми воспалительными заболеваниями матки и придатков, сочетающимися с острым аппендицитом. Средний возраст пациенток составил $30,5 \pm 9,6$ года.

С целью систематизации материала при ретроспективном анализе мы разработали индивидуальную «Карту исследования пациенток», которая включала следующие разделы:

- паспортная часть;
- жалобы при поступлении;
- анамнез заболевания с указанием длительности болезни до госпитализации, самостоятельное употребление антибактериальных препаратов. Имелась ли ранее госпитализация по поводу аппендикулярной колики;
- анамнез жизни с отображением менструальной и генеративной функций, заболеваний, передающихся половым путем;
- клиническая картина сочетанной патологии;
- данные лабораторно-ультразвукового исследования (уровень лейкоцитов в периферической крови, лейкоцитарный индекс, СОЭ в динамике; результаты микроскопического, бактериологического исследования материала и сонографии органов малого таза);
- интраоперационная макроскопическая оценка пораженных органов;
- гистологическое исследование и его интерпретация в сравнении с макроскопической картиной;
- данные антибактериального лечения;
- сроки и объем оперативного лечения;
- послеоперационные осложнения.

При постановке диагноза мы использовали общепринятые классификации острого аппендицита и острых воспалительных заболеваний матки и придатков [1], базирующиеся на макроскопической картине пораженных органов.

Для выделения клинико-лабораторных и сонографических критериев, позволяющих установить степень выраженности и распространенность патологического процесса и определить тактику ведения, обследованные женщины были разделены на 3 группы с учетом характера воспалительного процесса.

В I группу вошли 100 (50%) больных с одновременным катаральным процессом в матке, придатках и червеобразном отростке.

Во II группу – 60 пациенток (30%), из которых у 30 (50%) был правосторонний гнойный сальпингит и ката-

ральный аппендицит (подгруппа 2.1.) и у 30 (50%) – катаральный сальпингоофорит, сочетающийся с флегмонозным аппендицитом (подгруппа 2.2.).

В III группу вошли 40 (20%) больных с одновременным деструктивным процессом в придатках матки и червеобразном отростке.

С целью уточнения оптимального хирургического доступа и антибактериальной схемы терапии больные были распределены на 2 группы. В группу А вошли 100 пациенток, лечившихся согласно разработанному нами алгоритму, и в группу Б – 100 женщин, получавших лечение по общепринятым стандартам [2].

Усовершенствованный нами алгоритм включал следующие:

- если на момент госпитализации у больных с подозрением на сочетанную патологию имелись симптомы острого аппендицита, а лейкоцитоз в периферической крови превышал $11,8 \pm 0,8 \times 10^9/\text{л}$, ЛИИ – выше $3,6 \pm 0,4$ усл.ед., тогда производили лапаротомию с доступа по Волкович–Дьяконову;

- если симптомы острого аппендицита не определялись на фоне клинических проявлений воспаления гениталий, отсутствовал лейкоцитоз и длительность заболевания была до 6 ч, пациенткам назначали антибактериальную терапию с динамическим наблюдением и повторным исследованием лейкоцитарной формулы и ЛИИ через 4–6 ч, а также последующее ультразвуковое исследование органов малого таза и брюшной полости;

- если показатели лейкоцитоза нарастали, отсутствовал эффект от антибактериальной терапии и появлялись признаки острого аппендицита и воспаления гениталий, то выполнялась лапаротомия. При трудности исключения острого аппендицита, при лейкоцитозе от $9,3 \pm 0,2 \times 10^9/\text{л}$ до $11,8 \pm 0,8 \times 10^9/\text{л}$ и ЛИИ от $2,5 \pm 0,2$ усл. ед. до $3,6 \pm 0,4$ усл. ед. проводили ультразвуковое исследование органов малого таза и брюшной полости с прицельным осмотром правого бокового канала; в случае подтверждения воспаления червеобразного отростка выполняли лапаротомию;

- когда клинико-лабораторные и сонографические данные не исключали воспаления червеобразного отростка, выполняли лечебно-диагностическую лапароскопию;

- если в ходе динамического наблюдения за пациентками на фоне выраженных признаков острого аппендицита и воспаления гениталий определялись явления пельвиоперитонита, выполняли ниже-среднюю лапаротомию с ревизией органов брюшной полости.

Использование усовершенствованного алгоритма ведения пациенток позволило избежать необоснованной аппендэктомии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что основными причинами развития сочетанной патологии органов репродуктивной системы и аппендикса являются:

- позднее (более 24 ч от начала заболевания) обращение за медицинской помощью ($72,7 \pm 2,2\%$);

- самостоятельное лечение антибиотиками в течение более 1 сут ($56,5 \pm 2,5\%$);

- незаконченный курс лечения инфекций, передающихся половым путем ($40,1 \pm 2,2\%$);

- длительное (более 4 лет) использование внутриматочной контрацепции ($48,5 \pm 4,2\%$).

В структуре сочетанной патологии гениталий и аппендикса преобладают острый катаральный двусторонний сальпингоофорит и катаральный аппендицит (45%) по сравнению с острым правосторонним катаральным сальпингоофоритом и флегмонозным аппендицитом ($21,5\%$); правосторонним тубоовариальным абсцессом и флегмонозным ап-

пендицитом ($8,5\%$); правосторонним гнойным сальпингоофоритом и острым катаральным ($7,5\%$) и флегмонозным аппендицитом ($7,5\%$); острым катаральным эндометритом на фоне аналогичного воспаления в червеобразном отростке (5%); острым гнойным эндометритом и гангренозным ($2,5\%$), а также гангренозно-перфоративным аппендицитом ($2,5\%$).

При интраоперационном микробиологическом исследовании у пациенток с сочетанной патологией гениталий и червеобразного отростка установлено преобладание аэробных микроорганизмов ($62,2 \pm 2,4\%$) по сравнению с анаэробами ($37,8 \pm 2,4\%$), при этом в среднем у каждой пациентки было выделено $3,7 \pm 0,9$ возбудителя.

В зависимости от формы сочетанного воспалительного процесса выявлены такие особенности:

- при остром катаральном поражении придатков и аппендикса у $95,6 \pm 1,2\%$ больных выявлена *E. coli*, в титре $10^{19} - 10^{23}$ КОЕ/мл, у $45,9 \pm 1,5\%$ – *Bacteroides vulgaris* в титре $10^{17} - 10^{18}$ КОЕ/мл.

- у $97,3 \pm 2,0\%$ женщин с катаральным сальпингоофоритом и аппендицитом выявлены *Str. haemolyticus* в титре $10^{19} - 10^{20}$ КОЕ/мл и *Enterococcus faecalis* в аналогичном титре;

- при гнойном сальпингоофорите и флегмонозном аппендиците *Str. haemolyticus* в титре $10^{17} - 10^{18}$ КОЕ/мл высеяны у $90,0 \pm 1,5\%$ больных. *Str. pyogenes* в титре $10^{21} - 10^{22}$ КОЕ/мл высеяны у $90 \pm 1,5\%$, *St. aureus* в титре $10^{20} - 10^{21}$ КОЕ/мл – у $93,9 \pm 1,2\%$ и *Klebsiella aerogenes* в титре $10^{15} - 10^{16}$ КУО/мл – у $40 \pm 2,5\%$ женщин;

- при тубоовариальном абсцессе, сопутствующем флегмонозно-язвенному аппендициту, *Str. haemolyticus* обнаружен у $80 \pm 1,9\%$ женщин, *Str. pyogenes* – у $80 \pm 1,7\%$, *St. aureus* – у $71,4 \pm 2,2\%$, *Klebsiella aerogenes* – у $28,3 \pm 2,2\%$ больных.

- в $72,7 \pm 2,2\%$ случаев правостороннего тубоовариального абсцесса на фоне гангренозно-перфоративного аппендицита выявлены *Peptococcus anaerobium* и *Veilonella sp.*; *St. aureus* верифицирован у $63,6 \pm 2,4\%$ женщин, *Str. pyogenes* – у $90 \pm 1,5\%$ и *Klebsiella aerogenes* – у $45,5 \pm 2,5\%$ больных.

Клинико-эхографическими маркерами сочетанной патологии органов репродуктивной системы и аппендикса являются:

- болезненность купола слепой кишки и внешний диаметр червеобразного отростка ($98,4 \pm 0,7\%$);

- симптом гипозоженного внутреннего кольца ($94,5 \pm 1,1\%$);

- гипозоженная структура яичника, преобладание одного из его размеров более 40 мм ($98,9 \pm 0,5\%$).

При оценке результатов морфологических исследований удаленных маточных труб различия между острым и хроническим воспалением отсутствовали. По сравнению с этим при воспалении аппендикса гиподиагностика встречалась при катаральном ($4,9 \pm 0,6\%$) и флегмонозно-язвенном аппендиците ($2,4 \pm 0,2\%$); гипердиагностика – при флегмонозном ($4,8 \pm 0,4\%$) и гангренозно-перфоративном аппендиците.

Использование усовершенствованного нами алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений на $7,6\%$ и пребывание в стационаре после оперативного лечения на $2,1 \pm 0,2$ дня.

ВЫВОДЫ

Таким образом, результаты проведенных исследований подтверждают актуальность выбранной научной задачи – сочетание воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы и острого аппендицита. Использование предлагаемого алгоритма дает возможность повысить эффективность диагностики данной патологии, а также сни-

зять частоту послеоперационных осложнений. Это позволяет рекомендовать разработанный алгоритм для широкого использования в практическом здравоохранении.

Tactics of conducting women with inflammatory processes of genitals and an acute appendicitis
T.V. Leshcheva, T.V. Vasilenko

Results of the spent researches confirm an urgency of the chosen scientific problem - a combination of inflammatory diseases of bodies of reproductive system of an acute appendicitis. Use of offered algorithm allows to raise efficiency of diagnostics of the given pathology, and also to lower frequency of postoperative complications. It allows to recommend the developed algorithm for wide use in practical public health services.

Key words: *inflammatory processes of genitals, an acute appendicitis.*

ЛИТЕРАТУРА

1. Мидленко В.И. Хирургическая тактика при остром аппендиците, сочетающемся с острой гинекологической патологией /В.И. Мидленко, В.В. Серегина, М.В. Серегина //Ратнеровские чтения, 2003: Сб. работ научно-практ. Конференции. – Самара, 2003. – С. 59–60.
2. Мидленко В.И. Критерии диагностики аппендицита, сочетающегося с гинекологической патологией /В.И. Мидленко, М.В. Серегина, В.В. Серегина //Скорая медицинская помощь. – 2004. – Т. 5, № 3. – С. 39–40.
3. Рыбкина К.Я. Критерии эффективности преформированных методов лечения острых гинекологических заболеваний придатков матки /К.Я. Рыбкина, В.В. Серегина, М.В. Серегина //Медицинские аспекты охраны и укрепления здоровья: Сб. научн. тр. – Ульяновск, 2004. – С. 316–317.
4. Серегина В.В. Опыт лечения тубоовариальных абсцессов /В.В. Серегина, М.В. Серегина, О.А. Балашкина //Актуальные вопросы здравоохранения. Проблемы, поиски решения: Сб. научн. тр. – Ульяновск, 2005. – С. 390–391.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ВОЗ БУДЕТ ГОТОВИТЬ СПЕЦИАЛИСТОВ ДЛЯ РАБОТЫ В УКРАИНСКИХ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ЦЕНТРАХ

Вице-премьер-министр Украины - министр здравоохранения Украины Раиса Богатырева, находясь с рабочим визитом в Дании, посетила штаб-квартиру Европейского регионального бюро Всемирной организации здравоохранения (ЕРБ ВОЗ). Об этом УНН сообщили в пресс-службе Минздрава.

Там вице-премьер-министр встретила с директором ЕРБ ВОЗ Жужаней Якаб, старшим консультантом по вопросам стратегии и политики Аруном Нанда, исполнительным директором по связям со странами и корпоративной коммуникации Люсиан Врачи и директорами профильных отделов.

Во время встречи министра здравоохранения Украины с руководителями ЕРБ ВОЗ были обсуждены вопросы, связанные с поддержкой со стороны ВОЗ реформирования здравоохранения Украины, в том числе, создание сети перинатальных центров в регионах. Речь шла о предос-

тавлении со стороны ВОЗ рекомендательно-консультативной помощи, а также о возможности организации подготовки кадров для работы в перинатальных центрах и повышения квалификации украинских специалистов в ведущих научных центрах Европы. Министр здравоохранения Украины сообщила собеседникам о шагах правительства Украины в направлении профилактики инфекционных заболеваний и, в частности, по обеспечению иммунизации населения, а также в направлении противодействия неинфекционным заболеваниям и содействия здоровому образу жизни.

"Сегодня вопросам охраны здоровья в Украине уделяется больше внимания, чем когда-либо. Здравоохранение - это первоочередной приоритет гуманитарной политики государства", - отметила Раиса Богатырева, общаясь с международными экспертами. Во время встречи были достигнуты соглашения об

обмене опытом между украинскими и европейскими чиновниками от здравоохранения.

Раиса Богатырева ознакомилась с работой профильных отделов Европейского регионального бюро ВОЗ, в частности, отдела информации, фактических данных, исследований и инноваций, отдела инфекционных заболеваний, безопасности общественного здоровья и окружающей среды, отдела неинфекционных заболеваний и укрепления здоровья, отдела систем здравоохранения 'я и общественного здоровья.

Вице-премьер-министр Украины также посетила предприятие по производству вакцин "Статенс Серум Институт", встретила с президентом и исполнительным директором предприятия Нильсом Страндбергом Педерсеном и осмотрела новейший цех по производству вакцин.

Источник: УНН

Стратегія і тактика при герпесвірусних ураженнях органів репродуктивної системи

В.І. Пирогова, Н.Я. Голюк, Н.С. Вереснюк

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

За результатами дослідження доведено доцільність застосування диференційованих підходів до лікування жінок з інфікуванням вірусом простого герпесу 2-го типу (ВПГ-2). Встановлено, що в жінок з репродуктивними порушеннями частота асимптомного виділення ВПГ-2 становить 13,7%, а у 14,9% спостерігаються клінічні епізоди генітального герпесу з частотою рецидивів від 4 до 10 протягом року. Застосування в якості противірусного середника Гевірану (ацикловір) у дозі 800 мг 1 раз на добу є клінічно і лабораторно ефективним, а також підвищує прихильність пацієнток до проведення як епізодичної, так і супресивної противірусної терапії.

Ключові слова: репродуктивне здоров'я, вірус простого герпесу, противірусна терапія, ацикловір, Гевіран.

Герпесвірусні інфекції належать до найбільш поширених вірусних хвороб людини [1]. Частота їх виявлення останніми роками значно зросла, що зумовлене як поліпшенням методів діагностики цих захворювань, так і дійсним збільшенням кількості інфікованих унаслідок дії різних еко- і ендогенних чинників. Близько 90% населення у всіх країнах світу інфіковано одним або кількома сероваріантами вірусів герпесу [1, 4]. Відносно герпесвірусних інфекцій справедливий образний вираз: «Інфікований один раз – інфікований назавжди». Головними біологічними особливостями герпесвірусів та спричинених ними інфекцій є їх позитивна персистенція в організмі інфікованої людини, значний поліморфізм клінічних проявів, виражена залежність перебігу хронічного інфекційного процесу від стану імунітету вірусоносія, схильність до рецидивування, торпідність до існуючих методів лікування [1, 4, 11].

Медико-соціальна значущість герпетичної інфекції підтверджується результатами скринінгових досліджень поширеності інфекції в жінок дітородного віку, проведених у ряді країн Європи (Швеції, Англії і ін.), які свідчать, що на момент настання вагітності значна частина жінок (до 70%) у популяціях високого соціально-економічного статусу і до 35% у популяціях низького соціально-економічного статусу не мають протективного імунітету до ВПГ (відсутність IgG у сироватці крові), тобто належать до груп ризику первинного інфікування під час вагітності [11, 12]. Відомо, що інтенсивність епідемічного процесу при герпетичних інфекціях безпосередньо залежить, зокрема, від імунного статусу населення. Отже, наслідки техногенних катастроф, прогресивне збільшення кількості ВІЛ-інфікованих і погіршення якості життя населення сприяють подальшому зростанню інфікованості вірусами групи герпесу, а також збільшенню кількості хворих з тяжкими маніфестними формами. Чинниками, що провокують рецидиви генітального герпесу, на сьогодні визнані зміна клімату, переохолодження, надмірне ультрафіолетова інсоляція, психічне перенапруження, травми, інфекційні захворювання, менструація, статеві стосунки тощо [4].

Клінічна діагностика більшості типових гострих генітальних герпесвірусних інфекцій, як і їх рецидивів, не є проблемою для досвідченого лікаря, затруднення виникають переважно в разі атипового перебігу захворювання. У той же

час, з огляду на епідеміологічні аспекти, саме малосимптомні, атипові форми генітального герпесу, коли на тлі мінімальних клінічних проявів відбувається виділення ВПГ з секреторними виділеннями, є найбільш небезпечними для поширення герпетичної інфекції та ураження новонародженого [1, 5, 7].

Найбільш поширеними помилками при лікуванні генітального герпесу є запізнення з призначенням терапії, зменшення дози препарату та тривалості лікування, заміна специфічного протигерпетичного препарату на будь-який неспецифічний противірусний препарат (імуномодулятор) за відсутності знань щодо закономірностей противірусної специфічної імунної відповіді. Ці помилки спричиняють неефективність терапії, негативне ставлення хворих до лікування та відмову від нього, ускладнений перебіг та часті рецидиви захворювання [2, 3, 8].

Специфічність ситуації при вирішенні проблеми герпетичних уражень в акушерсько-гінекологічній практиці полягає в тому, що її необхідно вирішувати в контексті лікування суто акушерсько-гінекологічних проблем – синдрому хронічного тазового болю, безпліддя, запальних захворювань геніталій, невиношування вагітності, перинатальних інфекцій [5, 6, 10, 13].

Тому необхідно підкреслити хибний шлях використання з метою встановлення діагнозу виключно серологічних методів дослідження. За висновками експертів ВООЗ, ураження ВПГ є однією з найпоширеніших неконтрольованих інфекцій людини. За даними різних авторів, до 90% населення земної кулі є серопозитивними до ВПГ. Антитіла до ВПГ виявляються в усіх групах населення, при цьому рівень серопозитивності населення визначається соціально-економічним статусом обстежених, віком, типом сексуальної поведінки тощо. Жінки інфікуються частіше, ніж чоловіки, при однаковій кількості статевих партнерів протягом життя [1, 5, 11].

Лабораторне підтвердження наявності герпетичного інфікування відіграє одну з найважливіших ролей у діагностиці, прогнозуванні перебігу і лікуванні генітального герпесу. Лабораторний діагноз базується на прямому виявленні ВПГ або його антигенів у матеріалі, взятому з вогнищ ураження на геніталіях. При інтерпретації даних серологічного дослідження слід пам'ятати, що в разі первинної інфекції діагностичне значення має виявлення IgM та/або чотирикратно підвищення рівнів специфічних антитіл класу IgG у парних сироватках, взятих у хворого з інтервалом 10–14 діб. IgM визначаються на 4–6-ту добу після інфікування; з 10–14-ї доби виявляються типоспецифічні антитіла класу IgG. Рецидивуючий генітальний герпес розвивається зазвичай на тлі достатньо високих рівнів антитіл класу IgG, які не забезпечують санацію організму від вірусів і не попереджають рецидиви захворювання. Поява антитіл класу IgM в особі, раніше інфікованої ВПГ, свідчить про загострення хвороби [1, 4].

У 80–90% жінок з наявністю репродуктивних утрат в анамнезі виявляються ті або інші значущі структурні зміни в репродуктивній системі. Цей факт дає підставу проводити комплексне обстеження всім пацієнткам з порушеннями ре-

продуктивного здоров'я, що має включати бактеріологічне дослідження виділень з піхви і цервікального каналу, молекулярно-біологічну діагностику репродуктивно значимих генітальних інфекцій, дослідження гормонального та імунного балансу, системи гемостазу, УЗД органів малого таза [6, 14]. Необхідно враховувати можливість змішаного інфікування, яке, за даними літератури, є в 40–50% осіб, при цьому ВПГ може бути в асоціації з хламідіями, мікоплазмами, трихомонадами, дріжджоподібними грибами [1, 6].

Лікування хворих на рецидивуючий генітальний герпес залишається до кінця не вирішеною проблемою. Незважаючи на високу поширеність генітального герпесу, за даними багатьох дослідників, лише третина хворих з діагностованим герпетичним інфікуванням отримує противірусну терапію, при цьому частині їх проводиться не системне, а місцеве лікування. На сьогодні у практиці тактика ведення хворих переслідує мету як купірування клінічних проявів, так і попередження рецидивів захворювання. Якщо питання терапії клінічних проявів первинного або рецидивуючого генітального герпесу не викликають дискусій – призначаються оригінальні або генеричні протигерпетичні препарати (ацикловір, зовіракс, віролекс, гевіран, валацикловір), то щодо попередження рецидивів та зниження їх частоти одностайна думка відсутня. Вибір протигерпетичного препарату лікарем має здійснюватись при обов'язковому врахуванні співвідношення вартості лікування, очікуваної ефективності препарату та ступеня ймовірності того, як пацієнт буде виконувати призначений режим лікування. Перевага має віддаватись системному протигерпетичному лікуванню з пероральним прийомом препаратів. Противірусні засоби місцевої дії мають використовуватись лише у комплексі лікувальних заходів. Показанням для внутрішньовенного введення противірусних препаратів у гінекології є неможливість переносити прийом лікувального засобу всередину внаслідок блювання і не має переваг для впливу на перебіг герпетичного ураження геніталій [2, 3, 9].

Успіх у лікуванні герпетичних інфекцій було досягнуто з винайденням ацикловіру, який, незважаючи на розробку і впровадження у практику нових препаратів противірусної дії, залишається „золотим стандартом” протигерпетичного лікування.

У терапії рецидивуючого генітального герпесу сьогодні виділяють епізодичну та супресивну терапію. Епізодична терапія спрямована на покращання стану хворого і зменшення тривалості епізоду генітального герпесу, однак вона не попереджає виникнення рецидивів і епізодів безсимптомного виділення вірусу зі статевих органів. У той же час метою супресивної терапії є зниження частоти рецидивів і зменшення субклінічного виділення вірусу, що дає змогу запобігти передачі інфекції статевому партнеру та, що надзвичайно важливо, провести оптимальну передгравідарну підготовку жінок з частими рецидивами генітального герпесу. Загалом, частота рецидивів, при якій необхідно вдаватись до призначення супресивної терапії, – питання індивідуального підходу до пацієнта і вимагає вираженого сумісного рішення пацієнта і лікаря з урахуванням частоти рецидивів, вартості лікування, незручностей, пов'язаних з прийомом препаратів. Досвід показує, що при частоті рецидивів генітального герпесу понад 6 на рік, застосування супресивної терапії дозволяє достовірно зменшити їх частоту [1, 3].

Для лікування первинних клінічних проявів генітального герпесу (первинний епізод генітального герпесу) рекомендується прийом ацикловіру по 200 мг 5 раз на добу протягом 5 днів або 4 рази на добу протягом 7–10 днів. Оптимальна щоденна доза супресивної терапії ацикловіром становить 800 мг. Однак до сьогодні відсутні клінічні дослідження, які достовірно показують перевагу чотирикратного прийому

ацикловіру по 200 мг протягом доби перед дво- або однократним застосуванням рекомендованої дози. Тому, враховуючи надзвичайно важливу умову для отримання дійсного ефекту у пацієнок із доведеною інфекційною етіологією репродуктивних проблем, необхідно вдаватись до призначення таких лікарських форм, які б забезпечували комфортність лікування і попереджували ймовірність мотивованої незручності відмови від лікування.

Створення засобів для специфічної протигерпетичної хіміотерапії було непростим завданням. Ці препарати повинні були мати властивості, що важко поєднуються: висока біодоступність, специфічність противірусної дії, відсутність канцерогенності, здатність взаємодіяти тільки з внутрішньоклітинними мішенями (віріонами) і не ушкоджувати здорові клітини організму, мінімальна токсичність [1, 3]. Активний пошук препаратів специфічної дії призвів до виявлення антигерпетичної активності групи аналогів нуклеозидов. У середині 70-х років ХХ ст. був створений специфічний протигерпетичний аналог нуклеозиду ацикловір – 9 (2-гідрокси-етокси)-метил-гуанін, який спричинив революцію у противірусній терапії.

Механізм його дії унікальний і пов'язаний з послідовним селективним фосфорилуванням, каталізатором якого служить вірусна тимідинкіназа. У інфікованих герпес-вірусом клітинах відбувається фосфорилування ацикловіру. Під впливом вірусної тимідинкінази він перетворюється на монофосфат, який за участі клітинних ферментів перетворюється у ди- і трифосфат. Після фосфорилування препарат накопичується тільки в клітинах, уражених вірусом, оскільки фосфорильована форма ацикловіру не проникає крізь клітинну мембрану. Вірусна ДНК-полімераза включає фосфорильований ацикловір у ДНК вірусу і тим самим перериває синтез його ДНК. Важливо, що ДНК-полімераза неінфікованих клітин «не бачить» ацикловір, що визначає високу вибіркочну активність і низьку токсичність [1, 3].

На сьогодні вимогам оптимального співвідношення ефективності – вартості – зручності відповідає дозування ацикловіру у препараті Гевіран („Польфарма”), якій виробляється з урахуванням вимог GMP та біоеквівалентності.

Метою нашої роботи було дослідження ефективності застосування Гевірану в різних лікувальних схемах у пацієнок з підтвердженими клінічно і лабораторно рецидивуючими герпесвірусними ураженнями репродуктивних органів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На першому етапі роботи було обстежено 322 пацієнтки з різними проявами порушень репродуктивного здоров'я: 29 – після перенесеної позаматкової вагітності, 142 – з первинним і вторинним безпліддям, 68 – з хронічними запальними захворюваннями органів малого таза (ХЗЗМОТ), 83 – з репродуктивними втратами в анамнезі. До участі в дослідженні було залучено 92 (28,6%) пацієнтки віком від 20 до 36 років з підтвердженим клінічно і/або лабораторно герпесвірусним інфікуванням. Безсимптомне виділення ВПГ-2 було виявлено у 44 пацієнок (13,7%), у 48 (14,9%) в анамнезі були епізоди генітального герпесу.

Верифікація інфікування ВПГ-2 базувалась на анамнестичних даних (підтвержені клінічні епізоди первинного або рецидивуючого генітального герпесу), клінічних даних (наявність специфічного висипу, набряку та гіперемії шкіри зовнішніх статевих органів і слизових оболонок піхви, уретри, шийки матки), даних лабораторних досліджень (визначення ДНК збудника у матеріалі з цервікального каналу, піхви, інших місць ураження методом ПЛР). Серологічні дослідження проводились з типуванням специфічних антитіл до ВПГ-2 класу IgM та IgG методом парних сироваток,

про активацію латентної інфекції свідчила поява IgM або чотирикратне зростання титрів IgG. Паралельно проводилось обстеження на наявність хламідійного інфікування (виявлення антигенів Ch. Trachomatis методом ПЛР) та інших репродуктивно значимих інфекцій (M.genitalium, Trichomonas vaginalis), дослідження стану біоценозу піхви.

Критерієм включення жінок у дослідження було підтвердження асимптомної форми інфікування (виділення ВПГ-2 з цервікального каналу за відсутності клінічних проявів), наявність клінічних проявів генітального герпесу, відсутність хламідійного, трихомонадного інфікування. Паралельно проводилось обстеження і консультування статевих партнерів.

Розподіл пацієнток на групи (І група – 46 пацієнток і ІІ група – 46 пацієнток) здійснювали за принципом мінімізації, що дозволило рівномірно розподілити хворих з різними формами герпетичного ураження по групах. Лікування в разі асимптомного клінічного перебігу призначали з моменту встановлення виділення вірусу з цервікальним слизом, у разі рецидивуючого генітального герпесу – з моменту появи продромальних явищ. Пацієнтки І групи отримували Гевіран у таблетках по 800 мг 1 раз на добу протягом 10 днів, пацієнтки ІІ групи – Гевіран в таблетках по 400 мг 2 рази на добу також протягом 10 днів. Пацієнтки І групи в подальшому отримували Гевіран по 800 мг 1 раз на добу протягом 30 днів в якості супресивної терапії. Ефективність терапії оцінювали на основі регресу клінічних симптомів захворювання, від'ємних результатів ПЛР, зменшення частоти рецидивів генітального герпесу, тривалості ремісії. Аналіз виділення ВПГ-2 методом ПЛР проводили після завершення лікування, через 1, 3 і 6 міс. Спостереження за пацієнтками проводили протягом 1 року.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз клініко-лабораторних даних засвідчив, що в жінок з обтяженим гінекологічним і репродуктивним анамнезом необхідно виключати герпетичне інфікування навіть за відсутності вказівок на клінічні епізоди генітального герпесу (табл. 1)

У пацієнток з клінічними проявами генітального герпесу (48 хворих) висипання частіше розташовувалися на внутрішній поверхні великих і малих статевих губ – у 21 (43,8%), на стінках піхви – у 3 (6,25%), в області клітора – в 1 (2,1%), на шийці матки – у 6 (12,5%), промежині – у 10 (20,8%), у 7 (14,6%) виявлялись поєднані ураження промежини, статевих губ і шийки матки. У 25 пацієнток частота рецидивів генітального герпесу коливалась від 4 до 10 разів

протягом 12 міс. Усі пацієнтки з клінічними проявами генітального герпесу раніше отримували різноманітну протівірусну або імуномодулюючу терапію (від 4 до 6 курсів), з них тільки 21 – терапію препаратами ацикловіру, проте в усіх констатовано низьку прихильність до лікування, що пов'язане з необхідністю вживати значну кількість таблеток.

За даними діагностики ДНК у всіх пацієнток до початку лікування виявлено виділення ВПГ-2 як з цервікальним слизом, так і з уражених ділянок, діагностовано помірний (73–79,3%) або виражений дисбіоз піхви (19–20,7%), що ми розцінювали як один з чинників сприяння герпетичному інфікуванню. Враховуючи наявність дисбіозу піхви різного ступеня вираженості, з початком протівірусної терапії одночасно проводили місцеву терапію інтравагінальним введенням флуомізіну протягом 7 днів по 1 таблетці на ніч. У період лікування всі пацієнтки користувались бар'єрними методами контрацепції; лікування статевих партнерів проводилося згідно з чинними документами МОЗ України.

У більшості хворих обох груп вже через 5 днів спостерігали позитивну динаміку загальних проявів – загальної слабкості, болювого синдрому, артралгій, підвищеної втомлюваності, частота яких знизилась у кінці курсу лікування з 95,8 до 16,7% ($p < 0,05$) при повній редукції місцевих проявів – зникнення гіперемії і набряку вульви, печіння, свербіж у області геніталій (табл. 2).

Аналіз результатів неповної ремісії у 12 пацієнток І групи і 9 пацієнток ІІ групи показав взаємозв'язок між вираженістю редукції клінічної симптоматики і анамнестичною частотою рецидивів (більше 6 на рік).

Лабораторну ефективність протівірусної терапії оцінювали за результатами ПЛР. В І групі після курсу епізодичної терапії частота виділення ВПГ-2 при дослідженні матеріалу з цервікального каналу знизилась до 10,9% (5 випадків), у ІІ групі – до 8,7% (4 випадки), у тому числі у хворих з неповною ремісією загальних проявів. Пацієнтки ІІ групи з недостатньою ефективністю епізодичної терапії від запропонованої супресивної терапії відмовились, тоді як усі пацієнтки І групи отримали повний курс супресивної терапії.

Через 1 рік у 100% пацієнток І групи після завершення курсу супресивної терапії ДНК ВПГ-2 у цервікальному слизу не виявлено, тоді як у ІІ групі частота виділення ВПГ-2 зростає до 6 (13%). Подальше обстеження і спостереження за пацієнтками показало, що проведення поєднаних курсів епізодичної і супресивної терапії дозволяє вірогідно знизити як тривалість періоду безсимптомного виділення ВПГ-2 зі статевих органів, так і збільшити безрецидивний інтервал. Частота безсимптомного виділення ДНК ВПГ-2 у пацієнток, що отримували поєднані курси лікування, че-

Таблиця 1

Характеристика стану репродуктивного здоров'я у пацієнток з верифікованим інфікуванням ВПГ-2

Характер репродуктивних порушень	І група (n=46)		ІІ група (n=46)	
	Абс. число	%	Абс.число	%
Безпліддя	10	21,7	8	17,4
Позаматкова вагітність	6	13	5	10,9
ХЗЗОМТ	6	13	7	15,2
Самовільний викидень до 12 тиж	3	6,5	4	8,7
Пізній самовільний викидень	9	19,6	6	13
Ранні передчасні пологи (22-28 тиж)	3	6,5	4	8,7
Передчасні пологи (29-36 тиж)	4	8,7	2	4,4
Аntenатальна загибель плода	2	4,4	5	10,9
Рання неонатальна смертність	3	6,5	5	10,9

Клінічні прояви в жінок із рецидивуючим генітальним герпесом I і II груп до та після лікування (%)

Клінічні прояви	Групи пацієнток			
	I група (n= 24)		II група (n= 24)	
	До лікування, n(%)	Після епізодичного лікування, n(%)	До лікування, n(%)	Після епізодичного лікування, n(%)
Загальна слабкість	18 (75)	4 (16,7)*	20 (83,3)	3 (12,5) *
Підвищена втомлюваність	22 (91,7)	3 (12,5) *	23 (95,8)	4 (16,7) *
Радикулярний біль	15 (62,5)	2 (8,3) *	11 (45,8)	2 (8,3) *
Артралгії	18 (75)	2 (8,3) *	20 (83,3)	3 (12,5)
Дизуричні явища	11 (45,8)	-	7 (29,2)	-
Печіння в ділянці зовнішніх статевих органів	24 (100)	-	19 (79,2)	-
Свербіж в області геніталій	19 (79,2)	-	23 (95,8)	-
Слизові виділення з піхви	20 (83,3)	3 (12,5) *	17 (70,8)	2 (8,3) *
Гіперемія і набряк вульви	19 (79,2)	-	22 (91,7)	-
Поодинокі ерозії на слизовій оболонці вульви й піхви	11 (45,8)	-	10 (41,7)	-
Групові ерозії на слизовій оболонці вульви й піхви	2 (8,3)	-	2 (8,3)	-
Групові ерозії в ділянці промежини і статевих губ	6 (25)	-	4 (16,7)	-
Цервіцит	6 (25)	1 (4,2) *	7 (29,2)	1 (4,2) *

Примітка: * – достовірна різниця між показниками до і після лікування ($p < 0,05$).

рез 6 міс не перевищила 13%, рецидив генітального герпесу був тільки у 2 (4,3%) хворих через 5 міс, при цьому інтенсивність зменшилась до появи поодиноких герпетичних висипань. У пацієнток II групи, які не отримували супресивної терапії, частота виділення вірусу з цервікального каналу зросла з 8,7% після завершення курсу лікування до 19,1% через 6 міс, при цьому у 4 (8,7%) хворих вже через 2 міс відбувся рецидив клінічного епізоду генітального герпесу.

ВИСНОВКИ

1. У жінок з репродуктивними порушеннями в анамнезі частота асимптомного виділення ВПГ-2 становить 13,7%, а у 14,9% спостерігаються клінічні епізоди генітального герпесу з частотою рецидивів від 4 до 10 протягом року.

2. Проведення епізодичної терапії генітального герпесу Гевіраном (ацикловір) у дозуванні 800 мг 1 раз на добу аналогічно за ефективністю дозуванню по 400 мг 2 рази на добу.

3. Неповна редукція клінічної симптоматики після курсу епізодичної терапії частіше спостерігається в пацієнток з частими рецидивами генітального герпесу.

4. Застосування послідовних поєднаних курсів епізодичної та супресивної терапії Гевіраном (ацикловір) реалізується збільшенням інтервалу відсутності безсимптомного виділення ВПГ-2 у 87% пацієнток та відсутністю рецидивів генітального герпесу у 95,7% хворих протягом 6 міс, тоді як у пацієнток без супресивної терапії частота виділення вірусу з цервікального каналу зростає з 8,7% після завершення курсу лікування до 19,1% через 6 міс, при цьому рецидиви клінічних епізодів генітального герпесу спостерігаються у частини хворих вже через 2 міс.

Перспективи подальших досліджень. Враховуючи значну частоту асоціації вірусного інфікування з хламідійним, трихомонадним та кандидозним інфікуванням доцільним є проведення дослідження ефективності різних схем застосування противірусних препаратів у складі комплексної терапії при змішаних генітальних

інфекціях. Подальші дослідження і спостереження за пацієнтками з порушеннями репродуктивного здоров'я, які будуть отримувати комплексну терапію, дозволять розробити диференційовані підходи до реабілітації репродуктивної функції жінок зі змішаними вірусно-бактеріальними інфекціями.

Стратегия и тактика при герпесвирусных поражениях органов репродуктивной системы В.И. Пирогова, С.И. Литвинюк. Н.С. Вереснюк

Результаты исследования доказывают целесообразность применения дифференцированных подходов к лечению женщин с инфицированием ВПГ-2. Установлено, что у женщин с репродуктивными нарушениями частота асимптомного выделения ВПГ-2 составляет 13,7%, а у 14,9% женщин наблюдаются клинические эпизоды генитального герпеса с частотой рецидивов от 4 до 10 на протяжении года. Применение в качестве противовирусного средства Гевирана (ацикловир) в дозе 800 мг один раз в сутки клинически и лабораторно эффективно и повышает склонность пациенток к проведению как эпизодической, так и супресивной противовирусной терапии.

Ключевые слова: репродуктивное здоровье, вирус простого герпеса, противовирусная терапия, ацикловир, Гевиран.

Strategy and tactic at herpes-virus deviations of reproductive system V. Pyrohova, S. Litvinyuk, N. Veresnyuk

As a result of research expedience of application of the differentiated going is well-proven near treatment of women with infecting of HSV-II. It is set that for women with genesial violations frequency of asymptomatic selection of HSV-II is 13.7% and in 14.9% there are clinical episodes of genital herpes, with frequency of relapses from 4 to 10 for a year. Application antiviral mean of Heviran (acyclovir) in a dosage 800 mgs one time in days clinically and laboratory effectively and promotes complaence of patients to the lead through either episodic or suppressive antiviral therapy.

Key words: reproductive health, herpes simplex virus, antiviral therapy, Heviran, acyclovir.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гранатов В.М. Герпес-вирусная инфекция. – М.; Н. Новгород: Мед. книга, 2001. – 88 с.
2. Досвід використання етіотропної терапії у лікуванні хворих на HSV1/2 / В.В. Чоп'як, Н.Г. Горovenko, С.В. Подольська та ін. // Імунол. та алергол. – 2004. – № 4. – С. 1–4.
3. Ершов Ф.И. Этиотропная терапия наиболее распространенных вирусных инфекций // Вестн. Рос. акад. мед. наук. – 2001. – № 11. – С. 34–39.
4. Исаков В.А. Герпесвирусная инфекция: [руководство для врачей] / Исаков В.А., Рыбалкин С.Б., Романцов М.Г. – СПб.: Тиктак-Студио, 2006. – 96 с.
5. Краснопольский В.И., Серова О.Ф. Влияние инфекций на репродуктивную систему женщин // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2004. – № 5. – С. 11–16.
6. Макацария А.Д., Долгушина Н.В. Герпетическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода. – М.: Триада-Х, 2004. – 80 с.
7. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Бутко Т.М. Перинатальные потери: резервы снижения. – М.: Литтера, 2008. – 199 с.
8. Пирогова В.И. Репродуктивное здоровье і генітальний герпес – дискусійні питання // Здоровье женщины. – 2005. – № 2 (22). – С. 159–161.
9. Писарева С.П. Применение гевирана для лечения генитального герпеса // Здоровье женщины. – 2004. – № 4. – С. 142–144.
10. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. – М.: Триада-Х, 2002. – 304 с.
11. Хахалин Л.Н. Герпес-вирусные инфекции в амбулаторной практике // Consilium medicum. – 2000. – Т. 2, № 2. – С. 1–9.
12. Braig S. Therapeutic strategies for genital herpes / S. Braig, B. Chanzy // Gynecol. Obstet. Fertil. – 2002. – Vol. 30, № 9. – P. 717–722.
13. Horne AW, Alexander CI. Recurrent miscarriage // J Fam Plann Reprod Health Care. – 2005. – V. 31 (2). – P. 103–107.
14. Sotiriadis A. et al. Threatened miscarriage: evaluation and management // British Medical Journal. – 2004. – Vol. 329. – P. 152–155.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ВЫЯСНЕНА МЕХАНИЗМ, ПОЧЕМУ ВНУТРИУТРОБНЫЙ ПЛОД НЕ АТАКУЕТСЯ ИММУННОЙ СИСТЕМОЙ МАТЕРИ

В оболочке вокруг эмбриона, формирующейся из слизистой матки, своевременно отключается синтез белка, который мог бы привлечь к эмбриону Т-лимфоциты. Благодаря этому зародыш развивается спокойно, не опасаясь атак со стороны материнского иммунитета.

Одна из самых больших загадок беременности - почему плод не атакуется иммунной системой матери. Клетки тела млекопитающих реагируют на вторжение чужаков, выделяя особые вещества, которые запускают воспаление и стимулируют Т-лимфоциты. Клетки плода генетически не идентичны материнским, в них есть гены отца - а значит, зародыш может быть расценён иммунитетом матери как подлежащий уничтожению чужак.

Клетки тела млекопитающих реагируют на вторжение чужаков, выделяя особые вещества, которые запускают воспаление и стимулируют Т-лимфоциты. Клетки плода генетически не идентичны материнским, в них есть гены отца - а значит, зародыш может быть расценён иммунитетом матери как подлежащий уничтожению чужак. Исследователям из Нью-Йоркского университета (США) удалось в общих чертах выяснить меха-

низм такого иммунного молчания, пишет *Compulenta* со ссылкой на *New Scientist*. Вокруг зародыша млекопитающих вскоре после имплантации образуется специальная децидуальная, или отпадающая, оболочка, модификация слизистой матки. Оказалось, что клетки этой оболочки не накапливают внутри себя хемокин, который привлекает Т-лимфоциты. Обычно клетки, вошедшие в контакт с чужаком, начинают синтезировать особый сигнальный белок, но в отпадающей оболочке производство этого белка остановлено.

Гены хемокина остаются неактивными благодаря эпигенетическому механизму. На гистоны, связанные с промоторной областью гена, садятся инактивирующие модификации, и ген остаётся закрытым от белков, занимающихся синтезом матричной РНК. В этом авторы работы видят главную причину того, почему эмбрион не раздражает иммунитет матери: Т-клетки не получают сигнала бедствия и не устремляются к зародышу. Исследователи допускают, что похожий механизм срабатывает в раковых клетках, которые, как известно, тоже обладают даром оставаться незаметными для иммунной системы.

Вокруг зародыша млекопитающих вскоре после имплантации образуется специальная децидуальная, или отпадающая, оболочка, модификация слизистой матки. Оказалось, что клетки этой оболочки не накапливают внутри себя хемокин, который привлекает Т-лимфоциты. Обычно клетки, вошедшие в контакт с чужаком, начинают синтезировать особый сигнальный белок, но в отпадающей оболочке производство этого белка остановлено.

Гены хемокина остаются неактивными благодаря эпигенетическому механизму. На гистоны, связанные с промоторной областью гена, садятся инактивирующие модификации, и ген остаётся закрытым от белков, занимающихся синтезом матричной РНК. В этом авторы работы видят главную причину того, почему эмбрион не раздражает иммунитет матери: Т-клетки не получают сигнала бедствия и не устремляются к зародышу. Исследователи допускают, что похожий механизм срабатывает в раковых клетках, которые, как известно, тоже обладают даром оставаться незаметными для иммунной системы.

www.gazeta.ru

Реабилитация репродуктивной функции женщин при различных гиперпролактинемиях

В.Н. Запорожан, А.А. Трушкевич

Одесский национальный медицинский университет МЗ Украины

Использование предлагаемого алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий у женщин репродуктивного возраста с микро- и макроаденомами позволяет добиться стабильного восстановления менструального цикла до 80%; уменьшения клинических проявлений мастодинии и масталгии (на 30% и 28%), а также снижения галактореи; нормализации показателей общего пролактина и уменьшения его «little»-фракции до 70%, а также основных гормональных показателей и состояния зрительного анализатора при одновременном восстановлении периферических полей зрения; восстановления репродуктивной функции в 50% случаев. Полученные результаты позволяют рекомендовать разработанный алгоритм для широкого использования в практическом здравоохранении.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, репродуктивная функция, реабилитация.

Проблема гиперпролактинемий (ГП) в пубертатном и репродуктивном периодах является одной из наиболее актуальных в современной гинекологии. Это обусловлено тем фактом, что данная патология занимает одно из ведущих мест в структуре нарушений репродуктивной функции. Частота данной патологии среди женщин репродуктивного возраста составляет до 20–30%, а в пубертатном – 15–20% [1–3, 5, 6]. На современном этапе наблюдается увеличение частоты ГП различного генеза, особенно среди женщин молодого возраста, которые снижают качество их жизни и негативно влияют на их репродуктивную функцию [2].

ГП различного генеза является одной из ведущих причин женского бесплодия, частота которого при данной патологии достигает 50%. В современной литературе нет единственной мысли о причинах бесплодия при ГП, особенно при сохраненном двухфазном менструальном цикле и проходимости маточных труб, а эффективность разных лечебно-профилактических мероприятий не превышает 50% [1, 5].

В последние годы одним из основных методов консервативного лечения ГП различного генеза в пубертатном и репродуктивном периодах является направленная медикаментозная коррекция, которая все в большей степени выполняется с помощью современных медикаментозных средств [3, 6].

Несмотря на значительное число научных публикаций в данном направлении, нельзя считать проблему нарушений репродуктивной функции у женщин с ГП полностью решенной, особенно в плане влияния данной патологии на состояние молочных желез и щитовидной железы, а также на клиническое течение I триместра беременности.

Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности выбранной научной проблемы, решение которой позволит улучшить репродуктивное здоровье женщин группы высокого риска.

Целью исследования было снижение частоты и степени тяжести нарушений репродуктивного здоровья, осложнений I триместра беременности у девушек и женщин с гиперпролактинемией различного генеза на основании изучения клинических, функциональных, эндокринологических, иммуногистохимических, биохимических и морфологических особенностей, а также разработка и внедрение алгоритма диа-

гностических, лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленной цели и заданий наши исследования носили поэтапный характер.

Так, на I этапе для оценки клиничко-анамнестических данных были обследованы 70 девушек в возрасте 14–17 лет (средний возраст $16,2 \pm 0,1$ года). При этом были включены девушки с гипергонадотропными состояниями, врожденным гипотиреозом, а также принимающие препараты, которые приводят к развитию фармакологической гиперпролактинемии (ГП).

Все обследованные были распределены на следующие группы: основная (группа 1) – 40 человек (средний возраст $16,2 \pm 0,1$ года) и контрольная 1 – 30 человек (средний возраст $15,9 \pm 0,8$ года).

В основную группу вошли девушки с диагностированными на КТ или МРТ пролактиномами гипофиза, уровнем пролактина (Прл) $1126,8 \pm 298,7$ мМЕ/л и уровнем «little» фракции Прл 95–100% соответственно.

Основная группа была распределена на подгруппы 1А и 1Б в зависимости от использованных методов лечения.

В подгруппу 1А вошли 18 девушек с микропролактиномами гипофиза (средний возраст $15,8 \pm 0,9$ года) с уровнем Прл в сыворотке крови $1226,2 \pm 288,2$ мМЕ/л, получавших препараты каберголина до стабильного клинического эффекта и нормализации показателей Прл. Позитивный клинический эффект расценивался в случае восстановления менструального цикла, исчезновения симптомов мастодинии и мастопатии, позитивных субъективных клинических симптомов: исчезновение головной боли, головокружений и т.п.

Подгруппу 1Б составили 22 девушки с диагностированными микропролактиномами гипофиза (средний возраст $16,2 \pm 0,4$ года) и начальным уровнем Прл $1186,3 \pm 132,4$ мМЕ/л, процентное содержание низкомолекулярного Прл («little»-фракция, или low-molecular) к общему пулу Прл составило 99–100%. При обосновании лечебной тактики ведения таких больных был сформулирован принцип «три L»:

- «little»-фракция, или low-molecular Прл;
- «little dosis»;
- «long time».

Выше указанный принцип «три L» значит:

- «1-я L» – low-molecular»;

при диагностировании ГП органического генеза с высокой активностью низкомолекулярного Прл, которая составляет по отношению к общему пулу Прл 99–100%, владеет значительной биологической агрессией, в результате низкой молекулярной массы происходит максимальная реализация и манифестация клинической симптоматики даже при невысоких и субнормальных показателях общего Прл;

- «2-я L» – «little dosis»;

наиболее выражен позитивный клинический эффект лечения ГП органического генеза наблюдается при употреблении микродоз препаратов каберголинового ряда (1/4 пилюля Достинекса 1–2 раза в неделю);

«3-я L» – «long time»:

патогенетически обоснована пролонгированная терапия приводит к снижению «биологической агрессии» Прл, а именно: к нормализации процентных показателей фракции «little» Прл, которая подтверждается контролируемые в динамике максимальными позитивными клиническими результатами в виде уменьшения размеров или полного исчезновения Прл гипофиза в ходе лечения. В среднем длительность терапии микродозами каберголина составила 2,5–3,5 года.

Контрольную группу 1 составили 30 девушек с содержанием Прл в сыворотке крови $268,6 \pm 24,9$ мМО/л и отсутствием патологических изменений по данным КТ или МРТ sellarной области.

На втором этапе исследований группу 2 составили 108 пациенток репродуктивного возраста с ГП различного генеза, нарушениями менструальной и репродуктивной функции, среди которых были выделены следующие подгруппы:

2.1. – 34 пациентки с микро- и макропролактиномами;

2.2 – 74 женщины с функциональной ГП, причем у 20 пациенток фракции «little» Прл составляли 60–65% (подгруппа 2.2.1) и 54 женщины с фракцией «little» Прл – 98–100% (подгруппа 2.2.2).

В зависимости от использованных лечебно-профилактических мероприятий выделены подгруппы 2А и 2Б:

33 пациентки с ГП (подгруппа 2А), которые получали традиционную терапию бромкриптином по 1/4 пилюли на протяжении 3–6 мес

- 41 пациентка с ГП (подгруппа 2Б), получавшие терапию достинексом по принципу «три L», дополненную приемом препаратов прогестерона (П) во вторую фазу менструального цикла после его восстановления.

Контрольную группу 2 составила 33 пациентки аналогичного репродуктивного возраста, у которых причиной бесплодия был мужской фактор.

Средний размер микропролактинома составил 5 мм, минимальный – 3 мм, максимальный – 9 мм (по данным КТ или МРТ с внутривенным усилением).

Динамическое наблюдение за состоянием пациенток и результатами лечения проводилось до лечения, через 6; 12; 18; 24; 30 и 36 мес.

На третьем этапе было проанализировано течение I триместра беременности у 50 пациенток – группа 3, проведенных по предлагаемой нами методике.

Обследование пациенток проходило по трем основным направлениям:

1. Клинический статус (сбор данных анамнеза, физические данные, в том числе гинекологический обзор).

2. Лабораторное исследование (гормональное, биохимическое).

3. Инструментальное исследование (КТ или МРТ, УЗД, маммография).

Исследование функции зрительного анализатора включало визометрию, рефрактометрию, биомикроскопию, тонометрию, А- и В-сканирование, пробу Ширмера, компьютерную статическую периметрию Humphrey 740-2218, оптическую, когерентную томографию сетчатки и зрительного нерва (ОКТ) на приборе Stratus OCT-3000 [4].

Исследование фракций Прл проводилось в отделе иммунологических и иммунохимических исследований ООО «Евролаб» г. Киева на анализаторе IMMULITE 2000 (производитель – Siemens Healthcare Diagnostics Inc, США).

Для выявления макропролактином использовался метод преципитации с 25% раствором полиэтиленгликоля (ПЕГ/peg преципитация; PEG 6000, Merck Schuchard OHG Germany).

Иммуногистохимические исследования (ИГХИ) ткани проводили по стандартизированной методике с использова-

нием серийных парафиновых срезов толщиной 5 мкм, помещенных на адгезивные стекла, покрытые полилизином («Menzel-Glaser», Германия) и реактивов компании DAKO на автостейнере DAKO. Для выявления клеток, которые имеют рецепторы эстрадиола (ЭР), прогестерона (П) и пролактина (Прл), иммуногистохимические реакции проводили с использованием соответствующих первичных моноклональных антител к рецепторам эстрадиола (Clone SP1, DAKO), прогестерона (Clone PgR636, DAKO), пролактина (клоны SPM108 Termo REF90-83 RO LOT90-83-R1103A) и системы визуализации EnVision™ FLEX+.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведения исследований свидетельствуют, что у девочек пубертатного периода с микропролактиномами гипофиза основными факторами риска являются:

- отягощенная нейроэндокринная наследственность – $66,2 \pm 1,6\%$;

- осложненное течение перинатального периода – $72,8 \pm 1,6\%$;

- перенесенные детские инфекции (3 и более) – $66,2 \pm 1,6\%$.

Для девочек с микропролактиномами гипофиза характерно позднее менархе ($14,8 \pm 0,9$ года) с высоким уровнем нарушений менструальной функции (57,5%) с преобладанием олигоменореи (37,5%), вторичной аменореи (32,5%) и их сочетания с опсоменореей (12,5%) и первичной аменореей (10%).

Частота доброкачественной патологии молочных желез у девочек с микропролактиномами гипофиза составляет 52,5% с преобладанием диффузного повреждения с железистым компонентом (25%), кистозным компонентом (12,5%), фиброзным компонентом (10%), а также смешанные (35%) и узловые формы (5%).

Эндокринологический статус у девочек с микропролактиномами гипофиза характеризуется преобладанием низкомолекулярного пролактина в общем пуле (96–100%), а также снижением уровня ФСГ, ЛГ и прогестерона при одновременном увеличении кортизола и ДЕА-с.

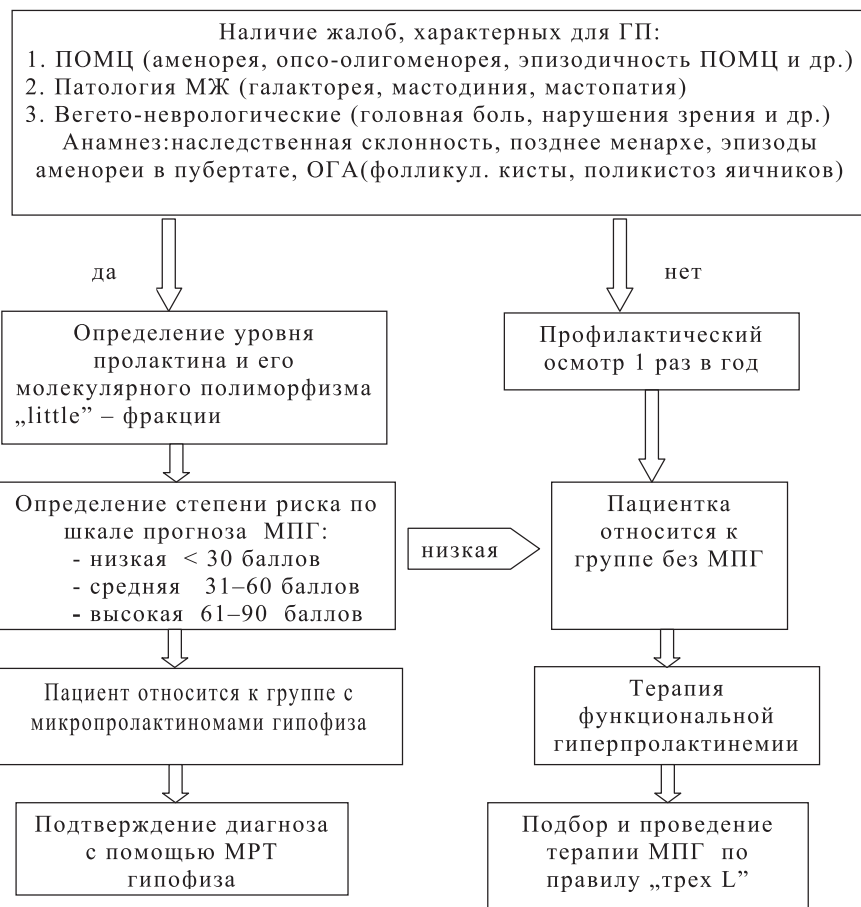
Реализация клинических проявлений микропролактином гипофиза в пубертатном периоде зависит не только от общего уровня Прл, состояния рецепторов в органах-мишенях, но и, прежде всего, от соотношения фракций в общем показателе пролактина. Преобладание «little»-фракции приводит к реализации и манифестации клинической симптоматики не только при высоких показателях общего пролактина, но и при «субнормальных» показателях.

У девочек с микропролактиномами гипофиза выявляют характерные изменения при офтальмологическом исследовании: синдром «сухого глаза» – у 40%; застойные диски зрительных нервов – у 35%; субатрофию зрительных нервов – у 15%. При этом по результатам компьютерной статической периметрии Humphrey выявляют битемпоральную гемиагносию у 85% и снижение пороговой чувствительности в верхне-назальных участках полей зрения – у 10% пациенток.

Эффективность предлагаемого алгоритма лечения микропролактином гипофиза в пубертатном периоде зависела от степени тяжести данной патологии: через 12 мес лечения при легкой степени эффективность была выше на 30%; при средней степени – на 16% и при тяжелой степени – на 44%.

Частота и степень выраженности клинических проявлений гиперпролактинемии в репродуктивном возрасте определяют не только абсолютными значениями уровня пролактина, но и активностью низкомолекулярной фракции с высокой конкурентной активностью: при 96–98% частота клинической симптоматики составляет 100%, а при снижении

В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ



содержания низкомолекулярной фракции до 72% преобладает стертая клиническая симптоматика с суммарной частотой не более 50%.

У женщин с микро- и макропролактиномами результаты иммуногистохимических исследований рецепторов к эстрогену, прогестерону и пролактину свидетельствуют о значительных изменениях их рецептивной активности, наиболее выраженных при атрофическом и гипопластическом эндометрии, причем анализ рецепторов к пролактину в резидентных клетках эндометрия указывает на отсутствие их в атрофическом эндометрии ($1,3 \pm 10,5$) и слабой реакции при гипопластическом эндометрии ($4,9 \pm 10,5$). При нарушении взаимоотношений фракций пролактина в сторону увеличения фракции «Little» до 96–100% происходит выраженная экспрессия к эстрогену ($121,3 \pm 14,9$ балла) в строме эндометрия и в эпителии желез ($128,4 \pm 17,4$ балла).

Нами разработан и внедрен алгоритм диагностических, лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий, представленный на схеме.

Использование предлагаемого алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий у женщин репродуктивного возраста с микро- и макроаденомами позволяет добиться позитивных результатов по следующим критериям:

- стабильное восстановление менструального цикла до 80%;
- клинически уменьшение проявлений мастодинии и масталгии (на 30% и 28%), а также исчезновение галактореи;
- нормализация показателей общего пролактина и уменьшение процентного содержания «little»-фракции до 70%;
- нормализация основных гормональных показателей: ФСГ, ЛГ, прогестерона, эстрадиола и кортизола;

- нормализация состояния зрительного анализатора, особенно восстановление периферических полей зрения;
- по данным КТ или МРТ значительное сокращение в размерах пролактиномы и изменение накопления контрастного вещества;
- восстановление репродуктивной функции в 50% случаев.

Клиническое течение I триместра беременности у пациенток с гиперпролактинемией в анамнезе, которые получали предлагаемый нами алгоритм, характеризуется минимальным числом осложнений (угроза прерывания – 36%; анемия – 20%; ранний гестоз – 14% и самопроизвольное прерывание беременности – 6%) на фоне компенсированных изменений гормонального гомеостаза.

ВЫВОДЫ

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о том, что нам удалось решить важную научную проблему современной гинекологии – реабилитацию репродуктивной функции у женщин с гиперпролактинемиями различного генеза.

Реабілітація репродуктивної функції жінок за наявності різних гіперпролактинемій **В.М. Запорожан, О.О. Трушкевич**

Використання запропонованого алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів у жінок репродуктивного віку з мікро- і макроаденомами дозволяє добитися стабільного відновлення менструального циклу до 80%; клінічного зменшення проявів мастодинії і масталгії (на 30% і 28%), а також зникнення галактореї; нормалізації показників загального пролактину і зменшення його „little”-фракції до 70%, а також основних гормональних показників і стану зорового аналізатора з одночасним віднов-

ленням периферійних полів зору; відновлення репродуктивної функції в 50% випадків. Отримані результати дозволяють рекомендувати розроблений алгоритм для широкого використання в практичній охороні здоров'я.

Ключові слова: гіперпролактинемія, репродуктивна функція, реабілітація.

Rehabilitation of reproductive function of women at various hyperprolactinaemia.

V.N. Zaporozhan, A.A. Trushkevich

Use of offered algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic actions with micro-and macroadenomas allows to achieve stable restoration from women of reproductive age menstrual function to 80%; reduction of clinical displays mastodania and mastalgia (on 30% and 28%), and also decrease galactorea; normalisation of indicators of the general prolactinum and reduction to percentage its warehouse "little" – fractions to 70%, and also the basic hormonal indicators and a condition visual analyzer at simultaneous restoration of peripheral fields of vision; restoration of reproductive function in 50% of cases.

The received results allow to recommend the developed algorithm for wide use in practical public health services.

Key words: hyperprolactinaemia, reproductive function, rehabilitation.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дедов И.И. Персистирующая галакторея-аменорея (этиология, патогенез, клиника, лечение) / И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко – М.: Медицина, 2007. – 256 с.
2. Дзеранова Л.К. Синдром гиперпролактинемии, успехи медикаментозной терапии // Нейроэндокринология / Под ред. Е.И. Маровой. – Ярославль: ДИА-пресс, 2008. – 240 с.
3. Дубоссарская З.М. Актуальные проблемы бесплодного брака / З.М. Дубоссарская, Б.Ф. Марчук – Винница: Вин. мед. ун-тет, 2008. – 20–23 с.
4. Иванова Н.В. Офтальмологические методы исследования у пациенток с гиперпролактинемией // Офтальмология. – 2007. – № 1. – С. 87–94.
5. Иловайская И.А. Биология пролактина. Нейроэндокринный контроль и регуляция секреции / И.А. Иловайская, Е.И. Марова // Акуш. и гин. – 2006. – № 5. – С. 42–44.
6. Йен С.С.К., Джаффе Р.Б. Репродуктивная эндокринология / С.С.К. Йен, Р.Б. Джаффе – М.: Медицина, 2000. – 704 с.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ЖАР ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ МОЖЕТ БЫТЬ ПРИЧИНОЙ АУТИЗМА У РЕБЁНКА

Женщины, перенесшие высокую температуру во время беременности, в два раза больше прочих рискуют родить детей-аутистов, утверждают учёные из Калифорнийского университета в Дэвисе (США).

Для исследования специалисты отобрали 538 детей, страдающих расстройством аутистического спектра, 163 - с задержками развития и 421 - с нормальным развитием без каких-либо проблем. Матери испытуемых предоставили информацию о состоянии своего здоровья во время вынашивания плода.

После того как во внимание были приняты различия в расовой принадлежности, возрасте

детей, страховке, курении, материнском образовании и месте жительства на момент родов, выяснилось следующее: у женщин, перенесших неконтролируемый рост температуры во время беременности, дети заболели аутизмом в два раза чаще, чем отпрыски мам, не имевших жара в период гестации. Жар во время вынашивания плода был также связан с повышенным в два раза риском задержек в развитии.

Воспаление сопровождается повышением температуры в организме, и воспалительные белки цитокины могут проникать сквозь плаценту в плод. Это проникновение может

представлять риск, если повлияет на развитие мозга у эмбриона на ключевом этапе. Эксперименты на животных показали, что воздействие провоспалительных цитокинов во время беременности вызывает впоследствии поведенческие проблемы у животных. Кроме того, жар может чрезмерно активизировать нейроны, что приводит к нарушению роста мозга плода.

Результаты исследования опубликованы в Journal of Autism and Developmental Disorders.

Подготовлено по материалам ScienceNews.

Источник: science.compulenta.ru

Тактика ведения пациенток с эндометриозом на фоне хронических воспалительных заболеваний репродуктивной системы

Т.В. Лещева, Э.П. Прокопенко

Днепропетровский медицинский институт Украинской ассоциации народной медицины

На основе выполненных клинико-лабораторных и функциональных исследований нами был усовершенствован и внедрен алгоритм диагностических, лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий по ведению пациенток с сочетанной патологией гениталий, которая включает генитальный эндометриоз и воспалительные заболевания. Полученные результаты позволяют рекомендовать его широкое использование в практическом здравоохранении.

Ключевые слова: генитальный эндометриоз, воспалительные заболевания гениталий, тактика ведения.

Среди основной патологии репродуктивной системы в настоящее время одно из основных мест занимает генитальный эндометриоз [1, 2]. Основными причинами развития данной патологии являются высокий уровень дисгормональных нарушений в репродуктивном возрасте, значительная частота воспалительных изменений органов малого таза, неблагоприятное влияние экологических факторов, существенный уровень сопутствующей соматической заболеваемости и др. [3, 4].

На сегодня хронические воспалительные процессы гениталий являются патологией, которая достаточно часто встречается у женщин репродуктивного возраста, а в структуре женского бесплодия она занимает одно из первых мест [5, 6]. Из широкого спектра причин такой неблагоприятной ситуации выделяют: исходные воспалительные процессы экстрагенитальной локализации, которые могут начинаться с пубертатного периода; отягощенный репродуктивный анамнез; частая смена половых партнеров; медико-социальные причины и др. [1–6].

Несмотря на значительное число научных публикаций по проблемам эндометриоза и воспалительных процессов гениталий отдельно, научные исследования, которые касаются взаимосвязи этих двух патологий, практически отсутствуют, а имеющиеся в этом направлении единичные публикации носят фрагментарный характер. Все вышеизложенное свидетельствует об актуальности изучаемой научной задачи.

Целью исследования является снижение частоты осложненных форм эндометриоза у женщин с воспалительными процессами гениталий на основе изучения клинико-эхографических, эндокринологических и микробиологических особенностей, а также усовершенствования и внедрения алгоритма диагностических, лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В основу работы положены данные клинических наблюдений 115 пациенток с генитальным эндометриозом (ГЭ).

Все пациентки были разделены на 3 группы в зависимости от варианта используемой гормональной терапии. В исследование были включены женщины с впервые выявленным эндометриозом.

В I группу вошли 39 пациенток с ГЭ, которые с лечебной и реабилитационной целью получали прогестаген дианогест.

Во II группу были включены 40 пациенток с ГЭ, которые получали с лечебной и реабилитационной целью антигестагены.

В III группу вошли 36 пациенток с ГЭ, которые получали агонисты гонадотропин-релизинг-гормона (ГнРГ).

Отбор пациенток проводился согласно отраслевым стандартам, которые включают два этапа диагностики:

- диагностика для установления диагноза с проведением дифференциального диагноза;
- диагностика в процессе проведения лечения с целью контроля за эффективностью проводимого лечения.

В комплекс проведенных исследований были включены следующие методы: клинические, эхографические, микробиологические, эндокринологические, эндоскопические (гистеро- и лапароскопия) и статистические.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что суммарная частота воспалительных заболеваний органов репродуктивной системы у больных с генитальным эндометриозом составляет $95,7 \pm 1,9\%$, при этом в структуре преобладают вагиниты ($73,8 \pm 6,2\%$) и эндоцервициты ($68,7 \pm 5,9\%$) по сравнению с хроническим эндометритом ($42,6 \pm 4,3\%$) и сальпингоофоритом ($39,1 \pm 2,8\%$).

При оценке основных форм генитального эндометриоза на фоне воспалительных процессов установлено преобладание перитонеальной формы ($52,3 \pm 4,8\%$) по сравнению с аденомиозом ($38,6 \pm 3,5\%$) и эндометриомами ($38,3 \pm 3,9\%$), а также высокий уровень сочетанных форм ($29,1 \pm 2,6\%$).

Основными клиническими проявлениями сочетания воспалительных заболеваний и эндометриоза гениталий являются болевой синдром (100%) с высоким показателем болевого индекса ($6,5 \pm 0,8$ балла); нарушения менструальной функции: альгодисменорея ($70,3 \pm 6,8\%$); гиперполименорея ($61,5 \pm 5,9\%$) и менструальные кровянистые выделения ($44,3 \pm 4,3\%$), а также нарушения репродуктивной функции: первичное ($26,9 \pm 4,1\%$) и вторичное бесплодие ($9,6 \pm 2,7\%$).

Сочетание генитального эндометриоза и воспалительных заболеваний сопровождается высокой частотой патологических процессов в эндометрии ($42,7 \pm 3,8\%$), которые характеризуются наличием отека, лимфоцитарной инфильтрации, фиброзных и склеротических изменений сосудов стромы, а также признаками воспалительного процесса в цервикальном канале ($83,5 \pm 3,5\%$).

При микробиологическом исследовании пациенток с генитальным эндометриозом на фоне воспалительных заболеваний моноинфекция диагностировалась гораздо реже ($25,4 \pm 2,8\%$) по сравнению с ассоциациями двух-трех возбудителей ($74,6 \pm 6,7\%$). В структуре различных микроорганизмов преобладали хламидии, трихомонады, генитальная микоплазма, патогенный стафилококк и стрептококк.

Использование предлагаемого алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий позволяет в течение года уменьшить частоту осложненных форм гени-

тального эндометриоза на фоне воспалительных процессов на $33,8 \pm 3,2\%$, выраженность клинической симптоматики – на $89,7 \pm 6,2\%$, уровень рецидивирования воспалительных процессов – на $19,5 \pm 1,8\%$, а также восстановить репродуктивную функцию у $16,7 \pm 1,9\%$ пациенток.

ВЫВОДЫ

Таким образом, на основе выполненных клинико-лабораторных и функциональных исследований нами был усовершенствован и внедрен алгоритм диагностических, лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий по ведению пациенток с сочетанной патологией гениталий, которая включает генитальный эндометриоз и воспалительные заболевания. Полученные результаты позволяют рекомендовать его широкое использование в практическом здравоохранении.

Тактика ведения пациенток с эндометриозом на тлі хронічних запальних захворювань репродуктивної системи

Т.В. Лещева, Е.П. Прокопенко

На підставі виконаного клініко-лабораторного та функціонального дослідження нами був удосконалений та впроваджений алгоритм діагностичних, лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів щодо ведення пациенток з поєднаною патологією гениталій, що включає ендометріоз і запальні захворювання. Отримані результати дозволяють його широкое використання в практичній охороні здоров'я.

Ключові слова: генітальний ендометріоз, запальні захворювання геніталій, тактика ведення.

Tactics of conducting patients with an endometriosis against chronic inflammatory diseases of reproductive system

T.V. Leshcheva, E.P. Prokopenko

On the basis of the executed clinical-laboratory and functional researches we had been improved and introduced algorithm of diagnostic, treatment-and-prophylactic and rehabilitation actions on conducting patients with complex pathology of genitals which includes genital endometriosis and inflammatory diseases. The received results allow to recommend its wide use in practical public health services.

Key words: genital endometriosis, inflammatory diseases of genitals, conducting tactics.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В. Фоновые заболевания генитального эндометриоза / Л.В. Адамян, А.А. Осипова, С.И. Киселев и др. / Под ред. В.И. Кулакова и Л.В. Адамян // Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. – Изд. 3-ье. – М., 2006. – С. 96–97.
2. Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз: новые подходы к терапии: Руководство для врачей / Э.К. Айламазян, С.А. Сельков, М.И. Яролинская. – СПб., 2007. – 25 с.
3. Актуальные вопросы гинекологии / Под ред. Е.В. Коханевич. – К.: ООО «Книга-плюс», 2008. – 161 с.
4. Баскаков В.П. Клиника и лечение эндометриоза – 2-е изд., испр. и доп. – Л.: Медицина, 2006. – 235 с.
5. Вдовиченко Ю.П. Некоторые наследственные и гормональные аспекты эндометриоза / Ю.П. Вдовиченко, П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян, А.Н. Панасенко // Репродуктивное здоровье женщины. – 2005. – № 3 (23). – С. 72–76.
6. Венцьківська І.Б. Вибір тактики лікування при генітальному ендометріозі // Лікар. справа. – 2008. – № 1. – С. 85–86.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ПРОВЕРКА ЭМБРИОНОВ НА НАЛИЧИЕ АНОМАЛИЙ АБСОЛЮТНО БЕЗОПАСНА

Во время проведения искусственного оплодотворения делается генетическая проверка эмбриона. Долгое время существовал вопрос о безопасности этого тестирования. Теперь здесь поставлена точка. Самое масштабное исследование детей, "зачатых в пробирке", доказывает: анализ безопасен.

Предимплантационная генетическая диагностика позволяет выявить болезни вроде кистоз-

ного фиброза до непосредственного подсаживания эмбриона. Через три дня после оплодотворения развивающийся эмбрион находится на той стадии, когда он состоит всего лишь из восьми клеток. Медики забирают одну из этих клеток для проведения анализа.

Данные на 995 детей, зачатых и протестированных в стенах клиники Свободного университета Брюсселя, говорят о том, что сама проверка никак не уве-

личивала риск низкой массы при рождении, пороков развития и смерти.

Как подчеркивает руководитель исследования Соня Дезмиттере, родителям не нужно бояться эмбриональной биопсии. Соответственно можно смело проверяться, к примеру, на наличие генов, связанных с раком груди и яичников (BRCA1 и BRCA2).

medkarta.com

Патогенетическая терапия невынашивания беременности у женщин с гипергомоцистеинемией и гестагенной недостаточностью

С.Б. Чечуга, Е.А. Ночвина, Сали Гамарелдин Абдалла

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова
ГБ «Центр матери и ребенка» г. Винница

В статье представлены данные об эффективности разработанной схемы лечения невынашивания беременности в I триместре при гормональной недостаточности на фоне гипергомоцистеинемии. Приведено патогенетическое обоснование назначения препаратов, прослежена динамика развития и течения беременности.

Ключевые слова: гипергомоцистеинемия, гестагенная недостаточность.

Невынашивание беременности остается одной из наиболее важных проблем в акушерстве и гинекологии. Несмотря на многочисленные исследования этиологии и патогенеза преждевременного прерывания беременности, частота данной патологии остается высокой и колеблется в пределах от 10 до 20–25% от их общего количества.

Согласно анализу современной литературы, 15–20% клинически диагностированных беременностей заканчиваются спонтанным прерыванием, при этом на I триместр приходится около 78–80% случаев, а угрозой прерывания осложняется течение беременности приблизительно у 40% женщин.

Невынашивание беременности, как правило, является следствием не одной, а нескольких причин, которые действуют одновременно или последовательно. К основным известным причинам прерывания беременности относят: генетические факторы, эндокринные нарушения, иммунные факторы, врожденные и приобретенные заболевания гениталий (миома матки, аномалии развития и т.д.).

Особенного внимания на сегодняшний день заслуживает гормональный аспект невынашивания беременности. Несмотря на адаптационные возможности женского организма, жизненный темп современного общества, ухудшение экологии, режима питания, труда и отдыха, особенности сексуального поведения приводят к дезадаптации механизмов регуляции и обуславливают быстрый рост дисгормональных нарушений репродуктивной системы, которые в структуре гинекологической патологии составляют 60–70%.

Перенапряжения нервной системы, перенесенные в пубертатном возрасте воспалительные заболевания (генитальные и экстрагенитальные) замедляют формирование двухфазного менструального цикла с возникновением дефицита прогестерона, что клинически проявляется нерегулярными менструациями с укороченным циклом, длительными скудными кровянистыми выделениями накануне менструаций, гипоменструальным синдромом, дисменореей. Недостаточный синтез прогестерона приводит к неполноценной секреторной трансформации эндометрия, изменениям функции маточных труб, нарушению имплантации оплодотворенной яйцеклетки, что клинически проявляется бесплодием или спонтанным прерыванием беременности в I триместре. Согласно данным литературы, недостаточность лютеиновой

фазы (НЛФ) регистрируется у 46,6% пациенток с бесплодием и невынашиванием беременности.

Однако в клинической практике у 45–50% женщин не удается установить истинную причину самопроизвольного прерывания беременности. Открытие в конце XX в. антифолилипидного синдрома и генетических дефектов системы гемостаза позволило использовать другие подходы к проблеме невынашивания беременности.

По данным ретроспективных исследований последних лет, достаточно распространены среди пациенток с невынашиванием беременности генерализованные микроангиопатии и тромбофилии, связанные с гипергомоцистеинемией. Повышение концентрации гомоцистеина в плазме крови связано с наличием в организме измененных форм фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR), который в норме принимает участие в превращении гомоцистеина в метионин. Дефицит потребления с продуктами питания фолиевой кислоты и витамина В₁₂ является наиболее частой причиной гипергомоцистеинемии. На сегодняшний день установлено, что незначительное и умеренное повышение концентрации гомоцистеина ассоциировано с увеличением риска тромбообразования. В результате дисбаланса в соотношении прокоагулянтных и антикоагулянтных механизмов, тромбофилии, в частности гипергомоцистеинемии, могут возникать не только тромбозы во время беременности и в послеродовой период, но и различные плацентарные сосудистые осложнения, последствием которых может быть нарушение имплантации и развития зародыша.

Таким образом, на сегодняшний момент невынашивание беременности рассматривается как многофакторное заболевание, при котором у большинства пациенток имеется сочетание нескольких причин, среди которых ведущее место занимают тромбофилические нарушения и гормональная недостаточность. Залогом успешной беременности является комплексная терапия невынашивания с учетом всех звеньев патогенеза, а существующие на данный момент схемы лечебных мероприятий не предусматривают коррекцию микроциркуляторных и тромботических нарушений системы гемостаза в сочетании с прогестероновым дефицитом.

Целью нашего исследования является разработка и изучение эффективности терапевтического комплекса коррекции невынашивания беременности при сочетании тромбофилии на фоне гипергомоцистеинемии и гормональной недостаточности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было проведено комплексное динамическое обследование 94 женщин в сроке беременности 6–12 нед с угрозой прерывания на фоне повышенных концентраций гомоцистеина в плазме крови, которые составили основную группу.

В дальнейшем все пациентки основной группы были распределены на следующие подгруппы:

- I подгруппа – 54 женщины, которым назначалась разработанная нами схема коррекции невынашивания беременности;

- II подгруппа – 40 пациенток, которым проводилось общепринятое лечение угрозы прерывания беременности (спазмолитики, препараты магния, витаминные комплексы, седативные препараты).

Контрольную группу составили 30 женщин с неотягощенным течением беременности в сроке 6–12 нед.

Исследования проводились на базе городской больницы «Центр матери и ребенка» г. Винницы.

У всех женщин тщательно изучался анамнез, проводились инструментальные и лабораторные исследования.

Определение концентрации гомоцистеина в плазме венозной крови проводилось иммуноферментным методом с использованием наборов фирмы «Abbott» (США). Нормальное содержание гомоцистеина в плазме крови составляет 5–15 мкмоль/л. Выраженная гипергомоцистеинемия считается повышением этого показателя более 100 мкмоль/л, что, как правило, сопровождается гомоцистеинурией. Средняя (31–100 мкмоль/л) и легкая (15–30 мкмоль/л) степень гипергомоцистеинемии не сопровождается выделением гомоцистеина с мочой.

Гемостазиологические исследования включали изучение агрегации тромбоцитов, уровень фибриногена и маркеров тромбофилии – Д-димера и комплекса тромбин–антитромбин (ТАТ).

Концентрация прогестерона и эстрадиола определялась методом иммуноферментного анализа по системе ACCESS (США).

Представленный нами комплекс лечения невынашивания беременности и профилактики репродуктивных потерь у женщин с тромбофилическими нарушениями на фоне гипергомоцистеинемии и гормональной недостаточности предусматривает: применение низкомолекулярного гепарина (сулодексид) по 600 ЛО/2 мл внутриматочно 1 раз в сутки 10–15 дней с последующим пероральным приемом по 1 капсуле (250 ЛО) 2 раза в сутки 30–45 дней; комплекс витаминов группы В – по 1 таблетке 3 раза в сутки, фолиевой кислоты – по 4 мг в сутки; аспирин – по 75 мг в сутки с момента диагностики беременности и в критические сроки (предыдущие сроки потери беременности, 18–22 нед и 28–34 нед), а также дидрогестерон по 10 мг 3 раза в сутки с дальнейшей коррекцией дозы на протяжении гестационного периода.

Низкомолекулярный гепарин (действующее вещество – сулодексид) представляет собой натуральную смесь двух гликозаминогликанов: быстродействующая средненизкомолекулярная гепариноподобная фракция (80%) и дерматина сульфат (20%). Комплексный механизм действия данного препарата обусловлен его двухкомпонентным составом. Быстродействующая гепариноподобная фракция имеет сходство к кофактору гепарина II – второму ингибитору тромбина. В целом фармакологические эффекты сулодексида можно оценить как антитромботические, профибринолитические, антикоагулянтные, вазопротекторные на уровне макро- и микрососудов.

Использование в терапевтической схеме лечения невынашивания беременности фолиевой кислоты и комплекса витаминов группы В (В₁ – 25 мг, В₂ – 2,5 мг, В₆ – 40 мг, В₁₂ – 0,25 мг в одной таблетке) способствует профилактике возникновения приобретенной формы гипергомоцистеинемии и в дальнейшем – генерализованной микроангиопатии.

Аспирин в дозе 75 мг активизирует синтез эндотелием сосудов простагличина, который является активным нату-

ральным дезагрегантом. Кроме этого, аспирин является сильным индуктором интерлейкина-3, активным фактором роста трофобласта.

Дидрогестерон, который является производным прогестерона, по структуре и механизму действия близок к натуральному. Молекула дидрогестерона отличается от натурального прогестерона иным положением в пространстве атома водорода и одной из метильных групп. Но именно эти отличия обеспечивают высокую активность препарата в таблетированной форме. Дидрогестерон, кроме нормализации концентрации прогестерона в плазме крови, обеспечивает тормозящее действие на сократительную способность миофибрилл, обуславливая уменьшение или устранение маточных сокращений, сохраняет позитивное влияние эстрогенов на метаболизм углеводов, содержание белка и белковых фракций, уровень липидов в крови. Более того, препарат не влияет на тромбоцитарную агрегацию, активность факторов коагуляции и систему фибринолиза, угнетает активность иммунных клеток и, в конечном счете, препятствует отторжению эмбриона.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст обследованных женщин составил 26±2,4 года.

В основной группе первобеременных было 30 (31,9%), повторобеременных – 64 (68,1%), в группе контроля – первобеременные составили 56,7%, повторобеременные – 43,3% (рис. 1).

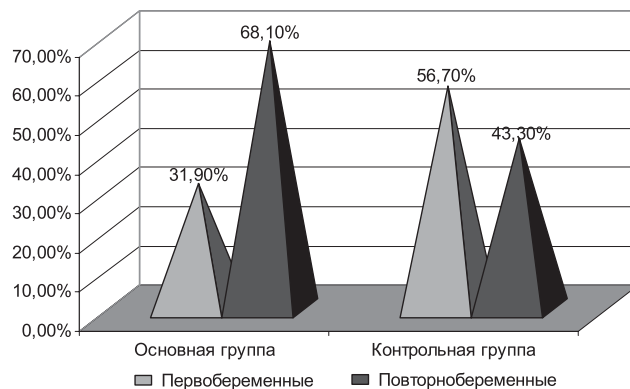


Рис. 1. Структура женщин обследованных групп по паритету (n=124)

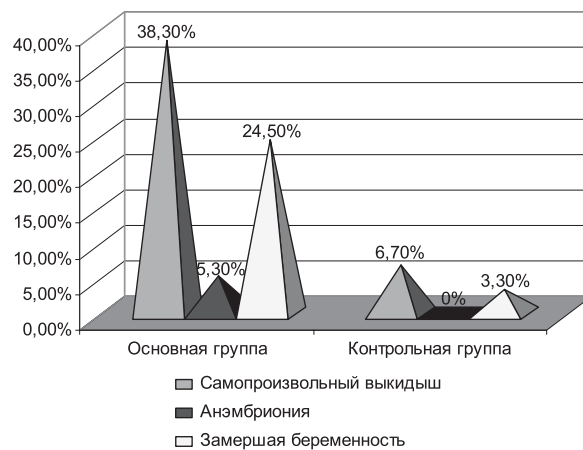


Рис. 2. Структура репродуктивных потерь у женщин обследованных групп (n=124)

А К У Ш Е Р С Т В О

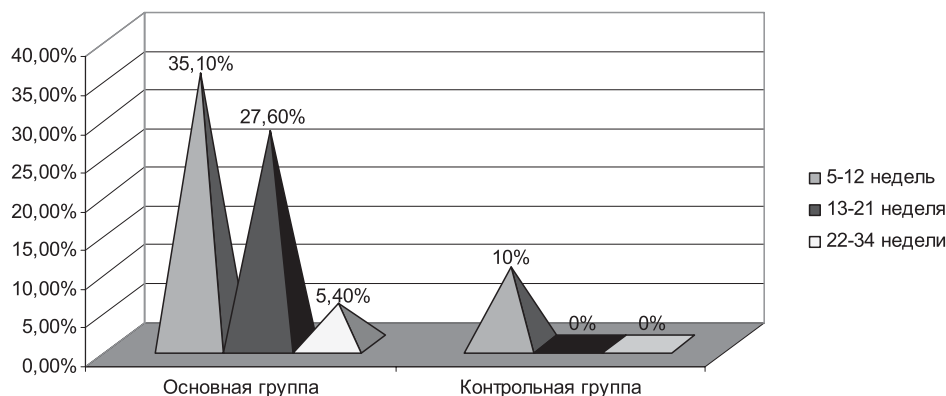


Рис. 3. Распределение репродуктивных потерь у женщин обследованных групп по сроку беременности (n=124)

Таблица 1

Структура дисгормональных нарушений у обследованных женщин

Нозология	Основная группа (n=94)	Контрольная группа (n=30)
	Абс. число /%	Абс. число /%
Дисменорея	56/59,6*	3/10
ПМС	39/41,5*	1/3,3
Менометроррагия	18/19,1	-
Меноррагия	36/38,3	-
Нерегулярный менструальный цикл	24/25,5	-
Гипоменструальный синдром	15/15,9	-

Примечание: * – основная группа/контрольная группа (p<0,05).

Анализируя репродуктивный анамнез обследованных женщин основной группы, установлено: замершая беременность имела в анамнезе у 23 (24,5%) пациенток, анэмбриония – у 5 (5,3%), самопроизвольное прерывание предыдущих беременностей – у 36 (38,3%). В контрольной группе самопроизвольные выкидыши установлены в анамнезе у 2 (6,7%) женщин, замершая беременность – у 1 (3,3%) (рис. 2).

В сроке 5–12 нед беременность в анамнезе потеряли 33 (35,1%) пациентки основной группы, 13–21 нед – 26 (27,6%), преждевременными родами закончилось 5 (5,4%) предыдущих беременностей. В группе контроля все репродуктивные потери были в сроках 5–12 нед (рис. 3).

При анализе гинекологического анамнеза установлено наличие у пациенток основной группы различных дисгормональных нарушений, а именно: дисменорея – у 56 (59,6%) женщин, ПМС – у 39 (41,5%), на ациклические кровянистые выделения указывали 18 (19,1%) пациенток, на меноррагию – 36 (38,3%), нерегулярный менструальный цикл был в анамнезе у 24 (25,%) женщин и гипоменструальный синдром – у 15 (15,9%). В контрольной группе 3 (10%) женщины жаловались на наличие дисменореи и 1 (3,3%) – на предменструальный синдром (табл. 1).

Средняя концентрация гомоцистеина в плазме крови пациенток основной группы составляла $19,2 \pm 0,6$ мкмоль/л, что соответствовало умеренной гипергомоцистеинемии, в то

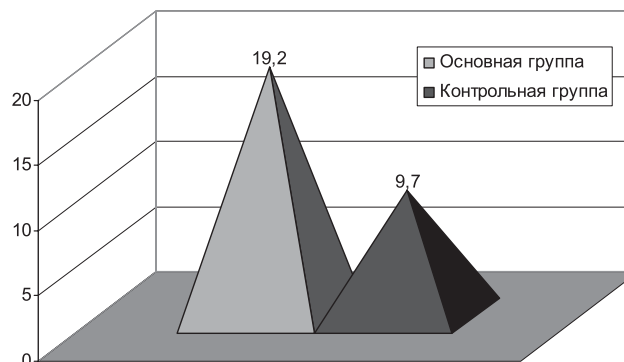


Рис. 4. Концентрация гомоцистеина в плазме крови у женщин обследованных групп, n=124 (p<0,05)

время как уровень гомоцистеина у женщин контрольной группы был $9,7 \pm 1,6$ мкмоль/л (рис. 4).

У всех беременных, включенных в наше исследование, изучали уровень эстрадиола и прогестерона в плазме крови. Так, концентрация эстрадиола у пациенток основной группы составляла $716,7 \pm 12,1$ пг/мл, прогестерона – $17,7 \pm 2,1$ нг/мл, что было статистически достоверно

Таблица 2

Концентрация гормонов в плазме крови у женщин обследованных групп

Гормоны	Основная группа (n=94)	Контрольная группа (n=30)
Эстрадиол (пг/мл)	$716,7 \pm 12,1^*$	$843,56 \pm 17,4$
Прогестерон (нг/мл)	$17,7 \pm 2,1^*$	$22,17 \pm 3,4$

Примечание: * – основная группа/контрольная группа (p<0,05).

Таблица 3

Показатели функциональной активности тромбоцитов у женщин обследованных групп

Показатель	Контрольная группа (n=30)	Основная группа (n=94)
Агрегация тромбоцитов с АДФ, %	94,8±2,6	140,5±9,7*
Агрегация тромбоцитов с ристомидином, %	95,1±2,6	151,0±12,2*
Агрегация тромбоцитов с коллагеном, %	84,3±1,9	135,3±8,1*

Примечание: * – основная группа /контрольная группа (p<0,05).

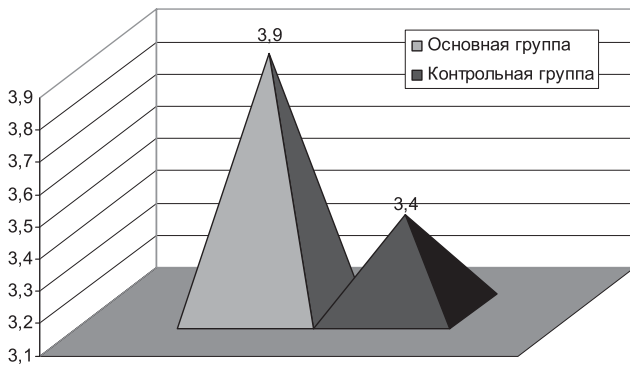


Рис. 5. Уровень фибриногена у женщин обследованных групп, n=124 (p<0,05)

меньше, чем у женщин контрольной группы (табл. 2).

Именно в ранние сроки гестационного периода недостаточная продукция эстрогенов и прогестерона приводит к нарушению развития хориона и снижению выработки хорионического гонадотропина, что, в свою очередь, способствует прогрессированию дефектов хориальной ткани.

По результатам анализа гемостазиограмм у женщин обследованных групп определялось значительное повышение функциональной активности тромбоцитов в виде их адгезивно-агрегационной способности под действием разных экзогенных агонистов. Так, агрегация с АДФ и ристомидином была статистически достоверно увеличена – в 1,6 раза, с коллагеном – в 1,5 раза в сравнении с показателями в контрольной группе (табл. 3).

Уровень фибриногена в плазме крови у пациенток основной группы также был статистически достоверно увеличен – 3,9±0,2 г/л против 3,4±0,1 г/л в контрольной группе (рис. 5).

Выявлено достоверное повышение уровня молекулярных маркеров тромбофилии (комплексов тромбин–анти-тромбин – ТАТ и Д-димера) – 2,95±0,55×10⁶/л и

Таблица 4
Концентрация молекулярных маркеров тромбофилии у женщин обследованных групп

Показатель	Контрольная группа (n=30)	Основная группа (n=94)
ТАТ (1×10 ⁶ /л)	2,66±0,33	2,95±0,55*
Д-димер (мкг/мл)	0,48 0,12	0,93 0,19*

Примечание: * – основная группа /контрольная группа (p<0,05).

0,48±0,12 мкг/мл соответственно в крови беременных основной группы (табл. 4).

Следующим этапом нашего исследования был анализ течения беременности у женщин основной группы по клиническим и лабораторным данным: 54 пациентки получали предложенную нами схему лечения (I подгруппа) и 40 – традиционную схему коррекции невынашивания беременности (II подгруппа).

Так, в I подгруппе симптомы прерывания беременности на фоне предложенного лечения сохранялись у 8 (14,8%) пациенток, клиника начавшегося выкидыша установлена в 4 (7,4%) случаях. У женщин II подгруппы угроза прерывания беременности на фоне традиционного лечения наблюдалась у 19 (47,5%), начавшийся выкидыш диагностирован в 14 (35%) случаях. В контрольной группе 1 (3,3%) женщина имела клинические симптомы угрозы прерывания беременности (рис. 6).

Самопроизвольное прерывание беременности до 12 нед произошло у 3 (5,5%) пациенток I подгруппы, замершая беременность диагностирована у 1 (1,8%) пациентки. В II подгруппе самопроизвольный выкидыш произошел у 8 (20%) женщин, замирание беременности – у

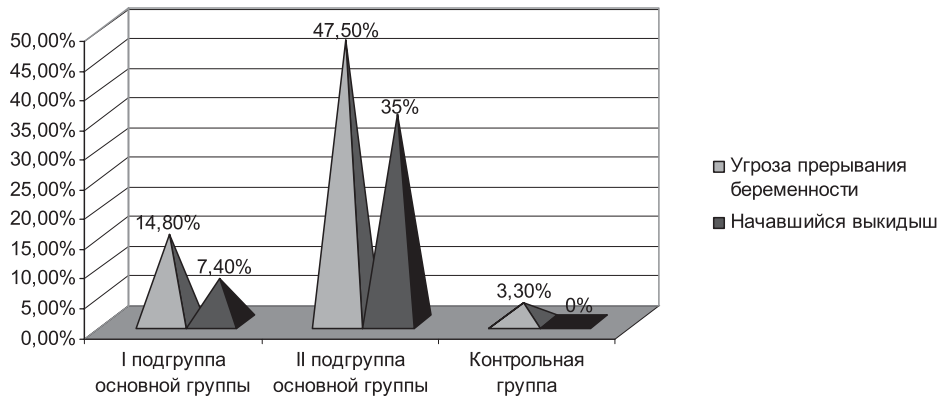


Рис. 6. Структура осложнений течения беременности у женщин обследованных групп (n=124)

АКУШЕРСТВО

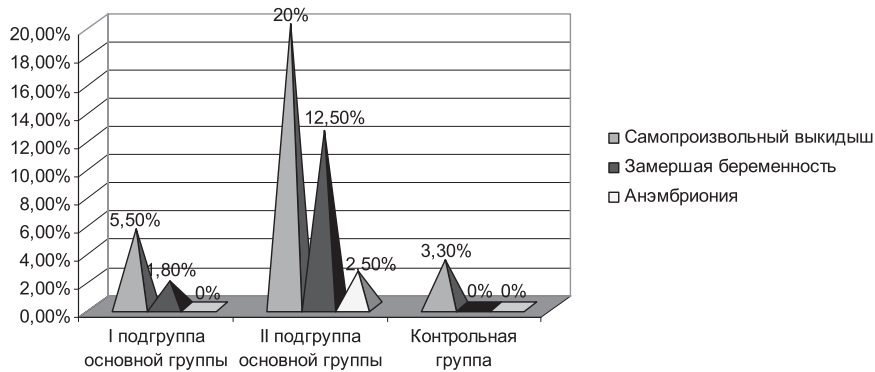


Рис. 7. Структура репродуктивных потерь у женщин обследованных групп (n=124)

Таблица 5

Концентрация гомоцистеина у женщин основной группы на фоне лечения

Показатель	I подгруппа основной группы (n=54)	II подгруппа основной группы (n=40)	Основная группа (до лечения)
Гомоцистеин, мкмоль/л	13,5±1,2*	17,9±0,8**	19,2±0,6

Примечание: * – I подгруппа основной группы на фоне лечения/основная группа до лечения (p<0,05);

** – II подгруппа основной группы на фоне лечения/основная группа до лечения (p>0,05).

Таблица 6

Концентрация прогестерона в плазме крови у женщин основной группы на фоне лечения

Гормоны	Основная группа (до лечения)	I подгруппа основной группы (n=54)	II подгруппа основной группы (n=40)
Прогестерон (нг/мл)	17,7±2,1	22,17±3,4*	17,9±1,2**

Примечание: * – I подгруппа основной группы на фоне лечения/основная группа до лечения (p<0,05);

** – II подгруппа основной группы на фоне лечения/основная группа до лечения (p>0,05).

Таблица 7

Концентрация молекулярных маркеров тромбофилии у женщин основной группы на фоне лечения

Показатель	I подгруппа основной группы (n=54)	II подгруппа основной группы (n=40)	Основная группа (до лечения)
ТАТ (1×10 ⁶ /л)	2,61±0,1*	2,89±0,21**	2,95±0,55
Д-димер (мкг/мл)	0,47±0,1*	0,9±0,2**	0,93±0,19

Примечание: * – I подгруппа основной группы на фоне лечения/основная группа до лечения (p<0,05);

** – II подгруппа основной группы на фоне лечения/основная группа до лечения (p>0,05).

5 (12,5%), в 1 (2,5%) случае диагностирована анэмбриония. В контрольной группе 1 (3,3%) пациентка потеряла беременность в сроке до 12 нед (рис. 7).

Анализируя показатели гомоцистеина у женщин обследованных групп, установлено его статистически достоверное снижение у пациенток I подгруппы на фоне предложенной нами схемы лечения – 13,5±1,2 мкмоль/л, в то время как у женщин II подгруппы не установлено снижения концентрации гомоцистеина на фоне традиционной коррекции невынашивания – 17,9±0,8 мкмоль/л (табл. 5).

Уровень прогестерона в плазме крови на фоне лечения у пациенток I подгруппы достоверно повышался и составлял 21,13±1,9 нг/мл, у женщин II подгруппы – 17,9±1,2 нг/мл, что статистически не отличалось от показателей до лечения (табл. 6).

Концентрация Д-димера и комплекса тромбин-анти-тромбин достоверно снижалась у пациенток, которые получали разработанную нами схему коррекции тромбофилических нарушений и прогестероновой недостаточности, а именно: ТАТ – 2,95±0,55×10⁶/л до лечения и 2,61±0,1×10⁶/л на его фоне, Д-димер – 0,93±0,19 мкг/мл до лечения против 0,47±0,1 мкг/мл на фоне терапии. У паци-

енток, которые получали традиционные терапевтические схемы, статистически достоверного снижения этих показателей не наблюдалось (табл. 7).

Таким образом, у женщин с дисгормональными нарушениями имеется гипоэстрогения и гипопрогестеронемия в перiovуляторную фазу менструального цикла на этапе формирования доминантного фолликула. В результате этого возникают неполноценное развитие фолликула, преждевременная индукция мейоза, внутрифолликулярное перезревание и дегенерация ооцита, в последующем – неполноценное желтое тело и снижение продукции прогестерона с формированием недостаточности лютеиновой фазы цикла. По механизму обратной связи увеличивается уровень ЛГ и снижается уровень ФСГ, что усугубляет существующую гипоэстрогению. В результате гормональной недостаточности запускается единый механизм прерывания беременности: активация иммунных клеток, запуск нарушений коагуляции на локальном уровне и отторжение эмбриона. Существующие расстройства коагуляции усугубляет и поддерживает высокий уровень гомоцистеина. В больших концентрациях гомоцистеин оказывает прямое токсическое влияние на

стенку сосудов, вызывает усиление перекисного окисления липидов, увеличивает количество свободных радикалов, стимулирует пролиферацию гладкомышечных клеток, активацию тромбоцитов, увеличение синтеза тромбосана А₂, угнетение фибринолиза, что приводит к развитию гиперкоагуляции с дальнейшим микротромбообразованием и нарушением микроциркуляции. Применение комплекса лечения невынашивания беременности на фоне гипергомоцистеинемии и прогестероновой недостаточности позволяет профилактировать возникновение различных акушерских осложнений, которые являются причинами репродуктивных потерь.

Выводы

Сочетание гормональной недостаточности и тромбофилии на фоне гипергомоцистеинемии является причиной большинства случаев невынашивания беременности за счет взаимного влияния на систему коагуляции с образованием генерализованных микроангиопатий и дальнейшим возникновением дефектов имплантации, патологии спиральных артерий, изменений маточно-плацентарного кровообращения, что приводит к нарушениям плацентации, фетоплацентарного кровообращения и невынашиванию беременности.

Вовремя назначенное лечение невынашивания беременности с учетом всех патогенетических аспектов, а именно – коррекция прогестероновой недостаточности и тромбофилических нарушений на фоне гипергомоцистеинемии позволяет предупредить репродуктивные потери и родить здорового доношенного ребенка.

Pathogenetic therapy of miscarriage in women with hyperhomocysteinemia and progesterone deficiency

S.B. Chechuga, E.A. Nochvina, Abdallah Sali

The article presents data on the effectiveness of treatment regimens designed miscarriage in the first trimester when hormone deficiency on the background of hyperhomocysteinemia. Powered pathogenetic substantiation of prescribing, traces dynamics of development and pregnancy.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баймурадова С.М. Нарушения свертывания крови и синдром потери плода // Аспирант и соискатель. – 2005. – № 6 (31). – С. 178–185.
2. Бицадзе В.О. Патогенез, принципы диагностики и профилактики осложнений беременности, обусловленных тромбофилией: Автореф. ... дис. д-ра мед. наук. – М., 2004.
3. Доброхотова Ю.Э., Ли А.Д. Тромботические осложнения в акушерстве. Роль фолиевой кислоты в профилактике тромбозов/ Материалы конференции «Перинатальные инфекции: лечить или нет?». – Ростов-на-Дону, 2006. – С. 11–16.
4. Кашежева А.З., Озолина Л.А., Шайкова Д.А. и др. Гипергомоцистеинемия как возможная причина развития синдрома задержки роста плода / XII Российский национальный конгресс «Человек и лекарство» 18-22 апреля 2005. – С. 136–137.
5. Озолина Л.А., Ефимов В.С., Салех А.А. и др. Влияние гомоцистеина на беременность // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. Юбилейный сборник, посвященный 200-летию ГКБ № 1 им. Н.И. Пирогова и 80-летию совместной работы кафедры и больницы. – М., 2002. – С. 38–41.
6. Самородинова Л.А., Кормакова Т.Л. Невынашивание беременности: Иммунологические и гормональные аспекты // Журн. акушер. и жен. болезней. – 2002. – Т. 11, вып. 2. – С. 28–32.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ИЗ-ЗА ГРИППА РИСК ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ ВОЗРАСТАЕТ В 5 РАЗ – ЭКСПЕРТ

У беременной женщины, больной гриппом, преждевременные роды возникают в 5 раз чаще, чем у здоровой. Об этом сказал главный внештатный иммунолог КГГА Федор Лапий.

“Вспомните опыт 2009-2010 года, когда во время пандемии гриппа в Украине умерло много беременных. И когда мы говорим, что грипп у беременных является актуальной проблемой и такие женщины нуждаются в защите, возникает вопрос какой именно. Конечно, должна быть определенная дистанция с больными. Маска

- очень хороший метод защиты. Химиопротекция беременным противопоказана, поскольку существуют риски для плода. Если вообще говорить о беременных, то у них, по сравнению с другими женщинами, в 5 раз повышается риск преждевременных родов из-за гриппа. Также существуют риски для плода”, - сказал Ф. Лапий.

Лучшей профилактикой гриппа у беременных признается вакцинация.

По словам Ф. Лапия, из 98% беременных жительниц Финляндии, которые прививались

от гриппа, ни у одной не зарегистрированы осложнения.

“В течение последнего десятилетия были привиты миллионы беременных женщин, при этом ни у одной не обнаружены негативные последствия. Вакцинация возможна в любом триместре беременности, она должна быть проведена на инактивированными вакцинами, в Украине именно такие. В Финляндии 98% беременных при пандемии гриппа были вакцинированы и ни одна не умерла”, - сказал иммунолог.

Источник: УНН

Корекція обміну оксиду азоту та нуклеїнового гомеостазу у вагітних із тиреопатіями

О.С. Паєнок, А.Г. Ципкун*, М.О. Костів

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

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

Проведено обстеження 160 вагітних із різними формами тиреопатії і 20 жінок із фізіологічним перебігом гестації; 80 вагітним застосовувалася традиційна терапія ускладнень вагітності, які зумовлені захворюваннями щитоподібної залози. Результати лікування цієї групи порівнювалися з ефектом застосування Цитофлавіну та Глутаргіну за показниками обміну оксиду азоту та нуклеїнового гомеостазу. Запропонована терапія сприяла поліпшенню метаболізму материнсько-плодового комплексу, збільшенню рівня L-аргініну та зниженню активності нуклеаз.

Ключові слова: вагітність, тиреопатії, L-аргінін, нуклеїнові кислоти, нуклеази, Цитофлавін, Глутаргін.

Протягом останніх років глибоко вивчають вплив тиреоїдних гормонів на вазодилататорні фактори ендотеліальних клітин. Тиреотропний гормон здатний знижувати концентрацію ендотеліну і тканинного плазміногену і підвищувати вміст оксиду азоту [8].

Оксид азоту (NO), що безперервно продукується ферментативним шляхом в організмі людини, виконуючи функцію одного з універсальних регуляторів клітинного та тканинного метаболізму, активно впливає на процес генетично запрограмованої загибелі клітин – апоптоз. Він викликає вазодилатацію, знижуючи рівень системного артеріального тиску (АТ), стабілізуючи кровообіг у разі гіпоксії та гіпертензії та запобігає розвитку тромбозів [9].

Для пацієнтів з патологією щитоподібної залози (ЩЗ) характерною є ендотеліальна дисфункція, що виникає внаслідок зниження продукції NO [10, 11]. Система NO–L-аргінін може справляти важливий гомеостатичний вплив на прогіпертензивний ефект тиреоїдних гормонів і знижувати високий АТ, тобто гіпертензію, зумовлену комбінованим впливом тироксину з блокаторами оксиду азоту [13].

Під час вагітності відбувається фізіологічна потреба в підвищеному продукуванні оксиду азоту, оскільки зростає об'єм додаткового кровообігу за рахунок системи мати–плацента–плід. Засвідчено збільшення обміну оксиду азоту під час фізіологічної вагітності та в разі соматичних ускладнень останньої [5]. Ймовірно, що участь оксиду азоту в процесах фізіологічної адаптації організму жінки до вагітності буде супроводжуватися певними змінами його обміну в разі патологічних порушень, які виникають у вагітних із тиреопатіями. Ми спробували дослідити дану гіпотезу при вагітності, що перебігає на тлі різних видів патології ЩЗ.

Зменшення концентрації оксиду азоту в матці за будь-яких причин викликає формування синдрому загрози переривання вагітності через підвищення контрактильної активності ендометрія [12]. Постійний гіпертонус матки призводить до розвитку гіпоксії в матково-плацентарній циркуляції. Ендотелій судин є місцем впливу тиреоїдних гормонів, а надлишок ендотеліальної продукції NO відіграє роль у вазодилатації в разі патології ЩЗ шляхом пригнічення тироксину рецепторів ангіотензину II [2].

Посилений синтез NO при тиреопатіях необхідний, на нашу думку, для виконання ним саногенетуючої вазодилативної та антигіпоксичної функції, після чого спос-

терігається його посилений розпад. Свідченням останнього є значно вищий за показники контролю вміст продуктів конвертації оксиду азоту – нітратів у сечі таких вагітних.

Згідно з молекулярно-біологічним визначенням, нуклеїнові кислоти – це клас біополімерів, які відповідають за зберігання, передачу та втілення генетичної інформації. Вони є універсальними компонентами всіх живих організмів. Рівень дезоксирибонуклеїнової кислоти (ДНК) в органах і тканинах людини прямо пропорційний кількості клітинних ядер на одиницю маси тканини. Рибонуклеїнова кислота (РНК) відповідає за втілення спадкової інформації в процесі синтезу білків. Рівень РНК в живих клітинах значно вищий, ніж ДНК. Оскільки відомо, що нуклеази є вкрай необхідними ферментами, без яких неможливий клітинний обмін нуклеїнових кислот (вони беруть участь як у розпаді останніх, так і в їх синтезі), то, на нашу думку, можна припустити, що виявлене зростання активності нуклеаз у сироватці венозної крові у вагітних із тиреотоксикозом та гіпотиреозом може свідчити про постійні репаративні процеси в організмі даних вагітних внаслідок підвищеної руйнації клітин у відповідь на дію пошкоджувальних факторів.

Нуклеїнові компоненти з'являються в сироватці венозної крові лише за умов руйнації цілісності клітинної мембрани (РНК) чи в разі порушення цілісності ядер клітин (ДНК).

Метою дослідження стало створення комплексу лікувально-профілактичних заходів, який дозволив би покращити стан вагітної, а відтак, і її новонародженої дитини.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для покращення процесів енергообміну в клітині, а також для зниження тканинної гіпоксії та токсинемії нейронів кори головного мозку вагітним із тиреопатіями нами був призначений двотижневий курс комбінованого препарату Цитофлавіну. До складу останнього входять: бурштинова кислота – 0,3 г; рибоксин (інозин) – 0,05 г; нікотинамід – 0,025 г та рибофлавіну мононуклеотид (рибофлавін) – 0,005 г. Цитофлавін призначався по 2 таблетки 2 рази на добу з інтервалом 8–10 год. Даний препарат не має протипоказань та дозволений для застосування під час вагітності. З метою відновлення нормального забезпечення потреб вагітної оксидом азоту та корекції фетоплацентарної недостатності нами використаний його донатор у формі препарату Глутаргін (діюча речовина аргініну глутамат) по 2 г двічі на день упродовж 7 днів.

Для оцінки ефективності запропонованого комплексу терапії вагітних (160 жінок) із трьома нозологічними видами патології ЩЗ – дифузним нетоксичним зобом (ДНЗ), дифузним токсичним зобом (ДТЗ), гіпотиреозом, що перебували під нашим спостереженням, методом рандомізації розподілили на дві підгрупи: основну (80 вагітних), жінки якої отримували додатково запропоновані препарати (Цитофлавін та Глутаргін), та групу порівняння (80 вагітних) із традиційним лікуванням певного виду тиреопатії. Кількість вагітних із I та II стадіями тиреопатії в підгрупах також була рівнозначно розподілена. Контрольна група – 20 вагітних

Розподіл вагітних по групах та підгрупах залежно від методу терапії

Група	Підгрупа	Стадія захворювання	Вік	Тижні вагітності
Контрольна, n=20		-	27,40±1,27	20,55±0,26
Вагітні із ДНЗ, n=100	Основна, n=50	1,4±0,07	26,8±0,77 p _k >0,05	20,8±0,14 p _k >0,05
	Порівняння, n=50	1,4±0,08 p ₀ >0,05	26,7±0,75 p _k >0,05; p ₀ >0,05	20,8±0,13 p _k >0,05; p ₀ >0,05;
Вагітні з ДТЗ, n=40	Основна, n=20	1,5±0,12	25,7±1,29 p _k >0,05	20,3±0,23 p _k >0,05
	Порівняння, n=20	1,5±0,12 p ₀ >0,05	25,5±1,05 p _k >0,05; p ₀ >0,05	20,5±0,27 p _k >0,05; p ₀ >0,05
Вагітні з гіпотиреозом, n=20	Основна, n=10	-	27,5±1,38 p _k >0,05	20,7±0,30 p _k >0,05
	Порівняння, n=10	-	28,2±1,63 p _k >0,05; p ₀ >0,05	20,9±0,23 p _k >0,05; p ₀ >0,05

Примітки: p_k – вірогідність відмінностей відповідного показника порівняно з контрольною групою; p₀ – вірогідність відмінностей відповідного показника порівняно з основною групою.

Рівень L-аргініну (мкг/мл) у сироватці венозної крові та нітритів (мкмоль/л) у сечі вагітних із патологією ЩЗ залежно від виду лікування

Група	Підгрупа	L-аргінін		Нітрити	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Контрольна		18,16±0,63		0,611±0,051	
Вагітні з ДНЗ	Основна	10,9±0,51 p _k <0,05	14,8±0,43 p _k <0,05; p<0,05	3,7±0,63 p _k <0,05	1,05±0,03 p _k <0,05; p<0,05
	Порівняння	10,9±0,52 p _k <0,05; p ₀ >0,05	9,9±0,36 p _k <0,05; p ₀ <0,05 p>0,05	3,6±0,63 p _k <0,05 p ₀ >0,05	4,17±0,59 p _k <0,05; p ₀ <0,05; p>0,05
Вагітні з ДТЗ	Основна	11,6±0,44 p _k <0,05	15,1±0,23 p _k <0,05; p<0,05	3,5±0,44 p _k <0,05	2,2±0,11 p _k <0,05; p<0,05
	Порівняння	11,8±0,37 p _k <0,05; p ₀ >0,05	11±0,31 p _k <0,05; p ₀ <0,05; p>0,05	4±0,34 p _k <0,05; p ₀ >0,05	4±0,28 p _k <0,05; p ₀ <0,05; p>0,05
Вагітні з гіпотиреозом	Основна	10,4±0,37 p _k <0,05	16,4±0,44 p _k <0,05; p<0,05	3,6±0,26 p _k <0,05	1,2±0,1 p _k <0,05; p<0,05
	Порівняння	10,5±0,41 p _k <0,05; p ₀ >0,05	9,9±0,18 p _k <0,05; p ₀ <0,05; p>0,05	3,6±0,29 p _k <0,05; p ₀ >0,05	3,8±0,23 p _k <0,05; p ₀ <0,05; p>0,05

Примітки: p_k – вірогідність відмінностей відповідного показника порівняно з контрольною групою; p₀ – вірогідність відмінностей відповідного показника порівняно з основною групою; p – вірогідність відмінностей відповідного показника у відповідній групі до лікування.

із фізіологічним перебігом гестації без супутньої соматичної патології (табл. 1).

Для визначення аргініну в сироватці венозної крові К.Н. Веремко та співавторами [1] запропонована реакція з α-нафтолом. Нітрати у сечі вимірювалися фотометричним методом, запропонованим П.П. Голюковим зі співавторами [3].

Нуклеїнові кислоти вивчали за методом Р.Г. Цанаєва і П.Л. Маркова [7]. Метод ґрунтується на роздільному дво-хвильовому спектрофотометричному визначенні РНК і ДНК в сироватці периферичної крові. Активність нуклеаз сироватки крові визначали модифікованими спектрофотометричними мікрометодами В.М. Коновець, А.П. Левицького для рибонуклеаз [4] та О.І. Самойлюк – для дезоксирибонуклеаз [6].

Як видно з даних табл. 1, групи, що використовувались нами для порівняння ефективності запропонованого курсу терапії та традиційного, були вірогідно однорідними (p>0,05).

Ми спостерігали відновлення забезпечення оксидом азоту організму вагітних із тиреопатіями після проведеного курсу терапії донатором оксиду азоту Глутаргіном (табл. 2).

На нашу думку, зростання рівня L-аргініну в сироватці венозної крові та зниження нітритів у сечі у вагітних основ-

ної групи вказували на позитивний ефект замісної терапії аргініном глутаматом (Глутаргін) недостатності оксиду азоту внаслідок підвищених потреб.

Під впливом запропонованого комплексу лікування відбувалася і нормалізація обміну нуклеїнових кислот та активності кислих і лужних нуклеаз у вагітних із патологією ЩЗ (табл. 3 і 4). Після проведення запропонованого лікування із залученням Цитофлавіну та Глутаргіну показники нуклеїнових кислот вірогідно не відрізнялися (p>0,05) від показників у групі вагітних із фізіологічним перебігом гестації. Так, у вагітних із ДНЗ рівень ДНК становив 3,9±0,14 мг/л, із ДТЗ – 3,6±0,17 мг/л, із гіпотиреозом – 3,6±0,19 мг/л, а в контрольній групі – 3,58±0,42 мг/л. Рівень РНК в контрольній групі був 421,08±14,34 мг/л, у вагітних із ДНЗ – 426,7±8,5 мг/л, а з гіпотиреозом – 436,4±10,1 мг/л.

У разі визначення активності нуклеаз у сироватці венозної крові спостерігалася подібна тенденція. Так, активність лужної дезоксирибонуклеази (ДНКаз) у контрольній групі становила 14,16±0,76 МО/мл, а в основній групі вагітних із ДНЗ – 15,7±0,2 МО/мл, із ДТЗ – 16,8±0,36 МО/мл, із гіпотиреозом – 15,5±0,45 МО/мл (табл. 4).

Тільки у вагітних із гіпотиреозом активність кислих та лужних ДНКаз та РНКаз в основній групі після терапії нор-

Рівень нуклеїнових кислот (мг/л) у сироватці венозної крові вагітних

Група	Підгрупа	ДНК		РНК	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Контрольна		3,58±0,42		421,08±14,34	
Вагітні з ДНЗ	Основна	4,4±0,22 p _k <0,05	3,9±0,14 p _k >0,05; p>0,05	455,2±12,89 p _k >0,05	426,7±8,5 p _k >0,05; p>0,05
	Порівняння	4,4±0,21 p _k <0,05; p ₀ >0,05	4,8±0,13 p _k <0,05; p ₀ <0,05; p>0,05	454,4±12,94 p _k >0,05; p ₀ >0,05	465,6±10,53 p _k <0,05; p ₀ >0,05; p>0,05
Вагітні з ДТЗ	Основна	5±0,18 p _k <0,05;	3,6±0,17 p _k >0,05; p<0,05	581,1±23,33 p _k <0,05	457,3±9,16 p _k <0,05; p<0,05
	Порівняння	5,4±0,19 p _k <0,05; p ₀ >0,05	5±0,18 p _k <0,05; p ₀ <0,05; p>0,05	548,4±21,92 p _k <0,05; p ₀ >0,05	590,4±19,11 p _k <0,05; p ₀ <0,05; p>0,05
Вагітні з гіпотиреозом	Основна	4,42±0,27 p _k >0,05	3,6±0,19 p _k >0,05; p>0,05	457,5±19,1 p _k >0,05	436,4±10,1 p _k >0,05; p>0,05
	Порівняння	4,34±0,25 p _k >0,05; p ₀ >0,05	4,7±0,29 p _k <0,05; p ₀ <0,05; p>0,05	441,7±14,85 p _k >0,05; p ₀ >0,05	459,2±20,73 p _k >0,05; p ₀ >0,05; p>0,05

Примітки: p_k – вірогідність відмінностей відповідного показника порівняно з контрольною групою; p₀ – вірогідність відмінностей відповідного показника порівняно з основною групою; p – вірогідність відмінностей відповідного показника у відповідній групі до лікування.

Таблиця 4

Активність нуклеаз (МО/мл) у сироватці венозної крові вагітних із патологією ЩЗ залежно від виду лікування

Група	Підгрупа	ДНКаза лужна		ДНКаза кисла		РНКаза лужна		РНКаза кисла	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Контрольна		14,16±0,76		13,71±0,95		12,61±0,89		14,77±0,91	
Вагітні з ДНЗ	Основна	21,7±0,46 p _k <0,05	15,7±0,2 p _k >0,05 p<0,05	20,1±0,44 p _k <0,05	16,6±0,25 p _k <0,05 p<0,05	19,3±0,46 p _k <0,05	14,9±0,24 p _k <0,05 p<0,05	18,4±0,43 p _k <0,05	16±0,3 p _k >0,05 p<0,05
	Порівняння	21,8±0,45 p _k <0,05 p ₀ >0,05	23,1±0,29 p _k <0,05 p ₀ <0,05 p>0,05	20,2±0,44 p _k <0,05 p ₀ >0,05	21±0,31 p _k <0,05 p ₀ <0,05 p>0,05	19,4±0,45 p _k <0,05 p ₀ >0,05	21,2±0,37 p _k <0,05 p ₀ <0,05 p>0,05	18,5±0,42 p _k <0,05 p ₀ >0,05	19,8±0,25 p _k <0,05 p ₀ <0,05 p>0,05
Вагітні з ДТЗ	Основна	23,9±0,76 p _k <0,05	16,8±0,36 p _k >0,05 p<0,05	21,9±0,78 p _k <0,05	17,9±0,24 p _k <0,05 p<0,05	20,9±0,86 p _k <0,05	14,1±0,43 p _k <0,05 p<0,05	20,9±0,97 p _k <0,05	16,9±0,44 p _k <0,05 p<0,05
	Порівняння	23,9±0,96 p _k <0,05 p ₀ >0,05	24,1±0,46 p _k <0,05 p ₀ <0,05 p>0,05	21,1±1,26 p _k <0,05 p ₀ >0,05	22,8±0,77 p _k <0,05 p ₀ <0,05 p>0,05	20,8±0,67 p _k <0,05 p ₀ >0,05	21,2±0,53 p _k <0,05 p ₀ <0,05 p>0,05	20,5±0,97 p _k <0,05 p ₀ >0,05	20,1±0,64 p _k <0,05 p ₀ <0,05 p>0,05
Вагітні з гіпотиреозом	Основна	21,5±0,67 p _k <0,05	15,5±0,45 p _k >0,05 p<0,05	18,8±0,65 p _k <0,05	13,9±0,57 p _k >0,05 p<0,05	17,7±0,57 p _k <0,05	12,7±0,52 p _k >0,05 p<0,05	17,5±0,49 p _k <0,05	14,6±0,53 p _k >0,05 p<0,05
	Порівняння	21,4±0,28 p _k <0,05 p ₀ >0,05	21,9±0,48 p _k <0,05 p ₀ <0,05 p>0,05	18,1±0,83 p _k <0,05 p ₀ >0,05	18,7±0,64 p _k <0,05 p ₀ <0,05 p>0,05	17,1±0,69 p _k <0,05 p ₀ >0,05	17,6±0,56 p _k <0,05 p ₀ <0,05 p>0,05	17,4±0,69 p _k <0,05 p ₀ >0,05	17,7±0,26 p _k <0,05 p ₀ <0,05 p>0,05

Примітки: p_k – вірогідність відмінностей відповідного показника порівняно з контрольною групою; p₀ – вірогідність відмінностей відповідного показника порівняно з основною групою; p – вірогідність відмінностей відповідного показника у відповідній групі до лікування.

малізувалася (p>0,05 до показників групи контролю) – див. табл. 4.

Отже, в цілому запропонована нами схема лікування із застосуванням Цитофлавіну та Глутаргіну позитивно впливала на обміни оксиду азоту та нуклеїнових кислот у вагітних із тиреопатіями і може бути рекомендована для широкого застосування.

ВИСНОВКИ

За наявності тиреопатій функціонування системи оксиду азоту полягає в запобіганні розвитку акушерських ускладнень у тих випадках, коли є передумови для їх розвитку, зокрема при ДТЗ, що проявляється зменшенням рівня L-аргініну та збільшенням рівня нуклеїнових кислот і активності нуклеаз. У сукупності зі змінами ендокринних і тканинних захисних сис-

тем ці процеси сприяють розвитку метаболічного стресу та патологічних реакцій у мікросудинному руслі на рівні плаценти. Тому низькі показники L-аргініну та висока нуклеазна активність можуть бути прогностичними маркерами розвитку такого ускладнення вагітності, як плацентарна недостатність.

Отже, результати проведених нами досліджень свідчать про сприятливий вплив рекомендованого комплексу терапії на інтоксикаційні явища, нуклеїновий обмін та обмін оксиду азоту. Зазначені зміни сприяють покращанню метаболізму материнсько-плодового комплексу, позитивно впливають на обмін речовин, стан гомеостазу організму вагітної та плода. Крім того, виявлені нами зміни досліджуваних показників можуть стати додатковими критеріями у виборі та оцінці ефективності терапії.

Коррекция обмена оксида азота и нуклеинового гомеостаза у беременных с тиреопатиями
А.С. Паенок, А.Г. Ципкун, М.А. Костив

Проведено обстеження 160 вагітних з різними формами тиреопатії та 20 жінок з фізіологічним теченням гестації; 80 вагітним застосовувалася традиційна терапія ускладненої вагітності, викликаній захворюваннями щитовидної залози. Результати лікування даної групи порівнювалися з ефектом застосування Цитофлавіну та Глутаргину за показателями обміну оксиду азоту та нуклеїнового гомеостазу.

Предложена терапия способствовала улучшению метаболизма материнско-плодового комплекса, увеличению уровня L-аргинина и снижению активности нуклеаз.

Ключевые слова: беременность, тиреопатии, L-аргинин, нуклеиновые кислоты, нуклеазы, Цитофлавин, Глутаргин.

Correction of nitric oxide metabolism and nucleic acid homeostasis in pregnant women with thyroid gland pathologies
A.S. Payenok, A.G. Tsipkun, M.A. Kostiv

160 pregnant women with various forms of thyroid gland pathologies and 20 women with physiological course of gestation were observed. For treatment of 80 pregnant women was used a traditional therapy of pregnancy complications, which were caused by diseases of the thyroid gland. Results of treatment of this group were compared with the effect of Cytoflavin and Glutargin according to parameters of nitric oxide metabolism and nucleic acid homeostasis.

Suggested therapy promoted metabolism improvement of maternal-fetal complex, increased the level of L-arginine and decreased activity of nucleases.

Key words: pregnancy, thyroid gland pathology, L-arginine, nucleic acids, nucleases, Cytoflavin, Glutargin.

ЛІТЕРАТУРА

1. Веремченко К.Н. Протеоліз в нормі і при патології / К.Н. Веремченко, О.П. Голобродько, А.І. Кижим. – К.: Здоров'я, 1988. – 198 с.
2. Возможное участие тироксина в регуляции б-адренореактивности миомерия / А.В. Сазанов, В.И. Циркин, С.А. Дворянский, А.В. Сазанов [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2001. – № 1. – С. 45–47.
3. Динамика экскреции конечного продукта оксида азота нитрата с мочой при перитоните / П.П. Голиков, С.Б. Матвеев, Г.В. Пахомова [и др.] // Клинич. лабораторная диагностика. – 1999. – № 9. – С. 17–18.
4. Коновец В.М. Щелочная и кислая рибонуклеаза людей разного возраста / В.М. Коновец, А.П. Левицкий // Украинский биохимический журнал. – 1973. – № 4. – С. 21–22.
5. Круть Ю.Я. Роль імунних цитокінів та системи L-аргініну / оксиду азоту в розвитку прееклампсії у вагітних з артеріальною гіпертензією / Ю.Я. Круть, Н.В. Авраменко, Н.К. Сіліна // Запорозький медичинський журнал. – 2007. – № 6 (45). – С. 9–12.
6. Самойлюк О.И. Дезоксирибонуклеазы слюнных желез и плазмы: Дис. ... канд. мед. наук. – К., 1979. – 250 с.
7. Цанаев Р.Г. К вопросу о количественном спектрофотометрическом определении нуклеиновых кислот / Р.Г. Цанаев, Г.Г. Марков // Биохимия. – 1960. – Т. 25, № 1. – С. 151–159.
8. Donnini D. Thyrotropin stimulates production of procoagulant and vasodilative factors in human aortic endothelial cells / D. Donnini, F.S. Ambesi-Impiombato, F. Curcio // Thyroid. – 2003. – V. 13, № 6. – P. 517–521.
9. Down regulation of vascular aghiotensin II type 1 receptor by thyroid hormone / K. Fukuyama, T. Ichiki, K. Takeda [et al.] //Hypertension. – 2003. – V. 41, № 3. – P. 598–610.
10. Impaired endothelium-dependent vasodilatation in subclinical hypothyroidism: beneficial effect of levothyroxine therapy / S. Taddei, N. Caraccio, A. Virdis [et al.] // Journal of Clinical Endocrinological Metabolism. – V. 88, № 8. – P. 3731–3737.
11. Increased presser sensitivity to chronic nitric oxide deficiency in hyperthyroid rats / I. Rodriguez-Gomez, J. Sainz, R. Wangenstein [et al.] // Hypertension. – 2003. – V. 42, № 2. – P. 220–225.
12. Influence of stress during pregnancy on HPA activity and neonatal behavior / M. Rieger, K.M. Pirke, A. Buske-Kirschbaum [et al.] // Ann. N.Y. Acad. Sci. – V. 1032. – P. 228–230.
13. Nitric oxide synthase activity in hyperthyroid and hypothyroid rats / A. Quesada, J. Sainz, R. Wangenstein [et al.] // Europ. J. Endocrin. – 2002. – V. 147, № 1. – P. 117–122.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

КОРМЛЕНИЕ НОВОРОЖДЕННЫХ ВЛИЯЕТ НА РАЗМЕР МОЗГА

Между продолжительностью грудного вскармливания и размером мозга млекопитающих, в том числе и людей, есть прямая связь, выяснили ученые из Даремского университета в Великобритании. Чем дольше длится период кормления, тем больше вырастает мозг.

Команда исследователей изучила 128 видов млекопитающих, включая людей. У разных видов живых существ различны и сроки вынашивания потомства и последующего грудного вскармливания. И

чем они продолжительнее, тем в итоге больше оказывается размер мозга.

"Это поддерживает теорию о том, что грудное вскармливание связано с развитием мозга, - рассказывает автор исследования профессор Роберт Бертон. - Но пока ученые спорят, выясняя, что именно в материнском молоке помогает мозгу расти".

Российские педиатры предлагают кормить ребенка грудным молоком в течение года. Известно, что длительное грудное вскармливание улуч-

шает иммунитет ребенка, хорошо влияет на его умственные способности, снижает риск развития ожирения и диабета второго типа в будущем.

Также ученые уже доказывали, что грудное молоко защищает от стрессов, избавляет от инфекций и развивает кишечник малыша. А при необходимости выйти на работу раньше рекомендованного срока можно использовать сцеживание и заготовку грудного молока.

www.nebolei.ru

Изменение сывороточного уровня лептина и липидного профиля у беременных с преэклампсией

В.Г. Маричереда

Одесский национальный медицинский университет

Несмотря на то что лежащие в основе преэклампсии механизмы не окончательно ясны, эндотелиальная дисфункция считается причиной многих ее проявлений. В качестве одного из факторов, предрасполагающих к развитию эндотелиальной дисфункции, рассматривают аномальное повышение сывороточного уровня лептина в результате гипоксических изменений в плаценте и опосредованные нарушения липидного обмена.

Целью данного исследования было выявить связь между уровнем лептина и изменением липидного профиля сывотки крови у беременных с преэклампсией и оценить роль атерогенных факторов в патофизиологии, ранней диагностике и прогнозировании преэклампсии.

В исследование вошли 267 пациенток, из которых 172 беременных с преэклампсией составили основную группу, а 95 – с неосложненным течением беременности составили группу контроля. Все беременные были сопоставимы по возрасту, гестационному сроку, росту и массе тела. Уровень лептина в сывотке крови определяли методом иммуноферментного анализа, общий липидный профиль – ферментативным колориметрическим методом.

Сывороточный уровень лептина был достоверно повышен у пациенток с преэклампсией ($p < 0,05$). Среди показателей липидного профиля в группе женщин с преэклампсией повышение установлено только в отношении триглицеридов ($p < 0,05$) в подгруппах с преэклампсией тяжелой и средней степени тяжести. Установлена высокая корреляция сывороточного лептина с уровнем триглицеридов в основной группе ($r = 0,71$).

Исследование показало, что сывороточный уровень лептина при преэклампсии тесно связан с уровнем триглицеридов, в то время как корреляция с другими составляющими липидограммы незначительна. Степень тяжести преэклампсии повышается пропорционально уровню лептина и триглицеридов. Эти изменения могут быть составной частью патогенеза преэклампсии и причиной атерогенных осложнений у женщин, перенесших преэклампсию, в отдаленный послеродовой период.

Ключевые слова: преэклампсия, лептин.

Преэклампсия выделяется среди других осложнений беременности значительным влиянием на здоровье матери и новорожденного. Это одна из ведущих причин материнской и перинатальной смертности и заболеваемости в Украине и во всем мире [1, 2]. Тем не менее патогенез преэклампсии (ПЭ) понятен лишь частично. Известно, что на ранних сроках беременности возникают нарушения плацентации, после чего следует генерализация воспалительного ответа и прогрессивное повреждение эндотелия [3, 4]. Эти патофизиологические изменения манифестируют в виде артериальной гипертензии и протеинурии обычно во второй половине беременности и присутствуют в 5–10% всех беременностей в целом [5]. Несмотря на то что лежащие в основе ПЭ механизмы не окончательно ясны, эндотелиальная дисфункция считается причиной многих проявлений ПЭ, включая гипертензию, протеинурию и отеки [4,5].

Недавние исследования показали, что ПЭ сопровождается патологическим повышением плацентарной продукции лептина, что подтверждается не только его уровнем в

циркуляторном русле, но и повышением плацентарной экспрессии гена, отвечающего за его выработку [6]. Гиперлептинемия, развивающаяся во время физиологической беременности и увеличивающаяся при ПЭ, может предрасполагать к развитию материнской резистентности к лептину, которая, в свою очередь, является составной частью инсулинорезистентности, ведущей к развитию эндотелиальной дисфункции. Уровни лептина могут быть аномально высокими при беременности, осложненной такими состояниями, как сахарный диабет и преэклампсия [7]. Лептин, регулируя энергетический гомеостаз организма, воздействует главным образом на липидный обмен [8, 9]. Наиболее распространенными нарушениями липидного обмена являются гипертриглицеридемия и увеличение циркулирующих свободных жирных кислот, которые могут предшествовать началу заболевания.

Цель исследования – выявить связь между уровнем лептина и изменением липидного профиля сывотки крови у беременных с ПЭ и оценить роль атерогенных факторов в патофизиологии, ранней диагностике и прогнозировании ПЭ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В когортное исследование были включены 172 женщины с ПЭ различной степени тяжести и 95 женщин с неосложненным течением беременности. У всех женщин было получено согласие на проведение исследования. Все пациентки были сравнимы по возрасту, гестационному сроку и росто-весовым критериям. Исследование проводили в III триместре беременности (табл. 1). В обеих группах изучали анамнез, проводили общепринятые клинико-лабораторные и инструментальные исследования. Диагноз ПЭ определяли на основании диагностических критериев, по клиническим и лабораторным данным [10]. Для оценки состояния и развития плода проводилось УЗИ с доплерометрией кровотока ФПК и кардиотокография. Определение уровня лептина в сывотке было проведено методом иммуноферментного анализа в сроке родов. Исследование показателей липидограммы (уровня общего холестерина – ОХ, триглицеридов – ТГ, липопротеидов высокой плотности – ЛПВП, липопротеидов низкой плотности – ЛПНП) проводилось ферментативным колориметрическим методом. Фракции ЛПВП и ЛПНП определяли гомогенным методом, ОХС и ТГ – энзиматическим колориметрическим методом. Концентрацию липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) рассчитывали по формуле Фридвальда: $ЛПОНП = ТГ/2,2$ [10, 11]. Расчет индекса массы тела (ИМТ) проводился по формуле Кетле: масса тела в кг / (рост в м)² без учета прибавки массы тела во время беременности.

Статистическая обработка выполнена методами корреляционного и дисперсионного анализа при помощи стандартных пакетов программы Statistica 8.0 (StatSoft Inc., США)

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В основной группе у 67 (39%) женщин зарегистрирована ранняя клиническая манифестация ПЭ, у 105 (61%) – поздняя. У 78 (45%) женщин установлена легкая степень, у 70 (41%) – средняя степень и тяжелая ПЭ – у 24 (14%).

Таблица 1

Клиническая характеристика обследуемых групп

Показатели	Контрольная группа, М±m (n=95)	Преэклампсия		
		ПЭ, всего, М±m (n=172)	ПЭ – ранняя манифестация, М±m (n=67)	ПЭ – поздняя манифестация, М±m (n=105)
Возраст (лет)	28,0±1,3	30,0±1,3	31,2±0,7*	29,7±1,2
Систолическое артериальное давление (мм рт.ст.)	113,78±11,7	158,3±11,2*	154,6±14,78*	162,8±10,78*
Диастолическое артериальное давление (мм рт.ст.)	71,48±8,5	96,45±1,17*	89,4±5,43*	97,2±6,85*
Протеинурия (г/л)	0,4±0,06	3,65±0,8*	3,48±0,5*	4,02±1,7*
Индекс массы тела	24,0±2,7	24,0±2,12	23,8±3,2	24,2±2,5

Примечание: * – статистически достоверное отличие в сравнении с контрольной группой (p<0,05).

Таблица 2

Концентрация лептина и компонентов липидограммы у женщин обследуемых групп

Показатели	ПЭ легкая степень, М±m (n=78)	ПЭ средняя степень, М±m (n=70)	ПЭ тяжелая, М±m (n=24)	Контрольная группа, М±m (n=95)
Лептин (нг/мл)	78,16±0,3	93,17±2,0*	113,88±2,1*	63,80 ± 2,6
ОХ (ммоль/л)	5,23±1,22	6,2±0,34	6,8±1,27	5,96±0,8
ТГ (ммоль/л)	1,85±0,26	2,43±0,17*	3,83±0,21*	1,93±0,03
ЛПВП (мкмоль/л)	1,3±0,12	1,3±0,23	1,5±0,31	1,7±0,6
ЛПОНП (мкмоль/л)	0,56±0,03	1,2±0,12	0,37±0,13	1,1±0,28

Примечание: * – статистически достоверное отличие в сравнении с контрольной группой (p<0,05).

Таблица 3

Значения коэффициентов корреляции для других параметров липидограммы

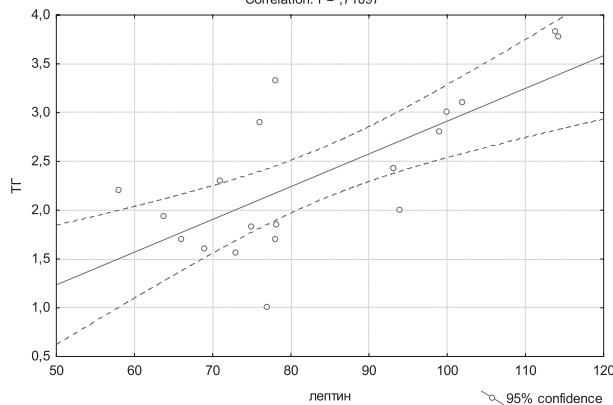
Показатели	Лептин (нг/мл)	ОХ (ммоль/л)	ТГ (ммоль/л)	ЛПВП (мкмоль/л)
ОХ (ммоль/л)	0,34		0,66	-0,11
ТГ (ммоль/л)	0,71	0,66		0,27
ЛПВП (мкмоль/л)	0,29	-0,11	0,27	
ЛПОНП (мкмоль/л)	0,33	0,29	0,08	-0,22

При этом не установлено достоверных различий средних значений возраста и ИМТ беременных изучаемых групп (см. табл. 1). Средние показатели систолического и диастолического артериального давления в основной группе достоверно отличались от показателей группы контроля (p<0,05).

Различия между средним показателем концентрации лептина в группе беременных с ПЭ и контрольной группой достигли статистической значимости (p<0,05) – табл. 2. При сравнении концентрации лептина в подгруппах беременных с ПЭ различной степени тяжести наиболее высокий уровень зарегистрирован у женщин с тяжелой ПЭ (113,88±2,1 нг/мл), отличие от контрольной группы достоверно – p<0,05 (см. табл. 2). Достоверное повышение уровня лептина относительно контрольной группы выявлено также в подгруппе ПЭ средней степени тяжести (93,17±2,0 нг/мл; p<0,05). При этом значимой разницы между показателями последних подгрупп нет.

При анализе показателей липидного профиля статистически значимое отличие обнаружено по уровню ТГ: в подгруппе ПЭ средней степени тяжести он составил 2,43±0,17 ммоль/л, в подгруппе тяжелой ПЭ – 3,83±0,21 ммоль/л, в группе контроля 1,93±0,03 ммоль/л, что указывает на статистически значимые различия между группами (p<0,05) – см. табл. 2. Заслуживает внимания положительная корреляция между уровнями систолического и диастолического артериального давления и уровнем триглицеридов и лептина в основной группе: r_{сис}=0,54

Scatterplot: лептин vs. ТГ (Casewise MD deletion)
ТГ = -.4439 + ,03357 * лептин
Correlation: r = ,71097



Сильная прямая корреляционная связь уровня лептина и ТГ (r=0,71 p<0,01).

(p<0,05); r_{диаст}=0,67 (p<0,001). В группе контроля значимой зависимости между изменениями указанных показателей не выявлено. Корреляция уровня сывороточного лептина с изменением липидного профиля, в частности с уровнем триглицеридов, оказалась достаточно высокой (r=0,71) в группе женщин с ПЭ по сравнению с группой контроля (рисунок, табл. 3).

Уровень лептина в сыворотке крови, преимущественно вырабатывающегося плацентой во время беременности, повышается при нормальной беременности, особенно во II триместре, и возвращается к норме после родов, указывая на значительную роль лептина как гормона гестации, отвечающего за поддержание энергетического баланса. Лептин регулирует энергетический гомеостаз организма, воздействуя главным образом на липидный обмен [7, 8]. Измененная секреция лептина сопровождает развитие метаболического синдрома [11], составной частью которого является резистентность к регулируемому действию лептина [12].

Преэклампсия, представляя собой гипертензивные нарушения, ассоциированные с протеинурией, которые возникают во второй половине беременности, также является состоянием повышенной резистентности к инсулину. Указанные нарушения подтверждают распространенную теорию об эндотелиальной дисфункции как основополагающем компоненте патофизиологических изменений, типичных для ПЭ. Ишемические изменения в плаценте провоцируют повышение секреции лептина и опосредованный сдвиг липидного профиля [11, 12]. Известно также, что ПЭ сопровождается снижением насыщения кислородом в плаценте [13, 14], а в исследованиях *in vitro* установлено, что усиление продукции лептина, индуцированного гипоксией, не предохраняет трофобласт от интенсификации апоптоза [15].

Установленные нарушения лептин-липопротеинового соотношения могут усиливать дисфункцию эндотелия, который является основным патогенетическим фактором возникновения ПЭ. Данные проведенного исследования свидетельствуют, что у женщин основной группы зарегистрирован IV тип гиперлипидемии (по классификации ВОЗ), который характеризуется нормальным уровнем общего ХС, ХС ЛПНП и повышенным уровнем ТГ, представляющих собой наиболее атерогенную часть липидного спектра [15]. Диспропорция лептин-липопротеинового соотношения может усиливать дисфункцию эндотелия в развитии ПЭ путем увеличения концентрации свободных жирных кислот, изменения тонуса сосудов, зависящего от продукции оксида азота и изменения отношения простациклин-тромбоксан.

Зарегистрированную патологию обмена липидов, в частности обнаруженную гипертриглицеридемию, можно рассматривать как следствие нарушенной секреции лептина, который является независимым фактором развития инсулинорезистентности. Известно, что при состоянии селективной лептинорезистентности активируется перекисное окисление свободных жирных кислот, что может усиливать развитие инсулинорезистентности, эндотелиальной дисфункции и оксидантного стресса. Указанные нарушения исчезают после родов, но могут возобновиться, если у женщины формируется состояние инсулинорезистентности, связанное с увеличением массы тела или регрессией продукции эстрогенов яичниками [11, 12].

Таким образом, в проведенном исследовании установлено положительная связь между повышенным уровнем лептина и триглицеридов и риском развития ПЭ, а также степенью ее тяжести. Учитывая, что материнская гиперлептинемия и гипертриглицеридемия являются признаками метаболического синдрома, полученные результаты можно рассматривать также как прогностические при оценке риска развития ПЭ и отдаленных осложнений у беременных, перенесших ПЭ.

Выводы

1. Проведенное исследование показало, что сывороточный уровень лептина при ПЭ тесно связан с уровнем триглицеридов.

2. Корреляция уровня лептина с другими показателями липидограммы незначительна.

3. Степень тяжести ПЭ при повышении уровня лептина и триглицеридов также повышается, что позволяет рассматривать эти показатели в качестве маркеров прогноза ПЭ.

4. Эти изменения могут быть составной частью патогенеза ПЭ и привести к развитию атерогенных осложнений в послеродовой период.

5. Коррекция признаков метаболической дисфункции является патогенетически обоснованной профилактикой ПЭ на прегравидарном этапе и профилактикой заболеваний сердечно-сосудистой системы в отдаленный послеродовой период.

Зміни сироваткового рівню лептину та ліпідного профілю у вагітних із преєклампсією

В.Г. Марічереда

Незважаючи на те що механізми, які лежать в основі преєклампсії, не остаточно зрозумілі, ендотеліальна дисфункція вважається причиною багатьох проявів преєклампсії. В якості одного з факторів, що привертють до розвитку ендотеліальної дисфункції, розглядають аномальне підвищення сироваткового рівня лептину в результаті гіпоксичних змін у плаценті і опосередковані порушення ліпідного обміну.

Метою даного дослідження було виявити зв'язок між рівнем лептину і зміною ліпідного профілю сироватки крові у вагітних з преєклампсією та оцінити роль атерогенних факторів у патофізіології, ранній діагностиці та прогнозуванні преєклампсії.

У дослідження ввійшли 267 пацієток, з яких 172 вагітних з преєклампсією належали до основної групи і 95 з неускладненим перебігом вагітності – група контролю. Усі вагітні були порівнянні за віком, гестаційним терміном, зростом і масою тіла. Рівень лептину в сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу, загальний ліпідний профіль – ферментативним колориметричним методом.

Сироватковий рівень лептину був достовірно підвищений у пацієток з преєклампсією ($p < 0,05$). Серед показників ліпідного профілю в групі жінок із преєклампсією підвищення встановлено лише щодо триглицеридів ($p < 0,05$) у підгрупах з преєклампсією тяжкого і середнього ступеня тяжкості. Встановлено високу кореляцію сироваткового лептину з рівнем триглицеридів в основній групі ($r = 0,71$).

Дослідження показало, що сироватковий рівень лептину при преєклампсії тісно пов'язаний з рівнем триглицеридів, у той час як кореляція з іншими складовими ліпідограми незначна. Ступінь тяжкості преєклампсії підвищується пропорційно рівню лептину і триглицеридів. Ці зміни можуть бути складовою частиною патогенезу преєклампсії і чинником атерогенних ускладнень у жінок, які перенесли преєклампсію, у віддалений післяпологовий період.

Ключові слова: преєклампсія, лептин.

Change in serum leptin levels and lipid profile in preeclampsia

V.G. Marichereda

Despite the fact that the underlying mechanisms of preeclampsia is not completely clear, endothelial dysfunction is the cause of many manifestations of preeclampsia. As one of the factors predisposing to the development of endothelial dysfunction, consider an abnormal increase in serum leptin levels as a result of hypoxic changes in the placenta and mediated lipid metabolism.

The aim of this study was to identify the relationship between leptin levels and changes in lipid profile of pregnant women with preeclampsia and to evaluate the role of atherogenic factors in the pathophysiology, early diagnosis and prediction of preeclampsia.

Materials and Methods: This study included 267 patients, of which 172 pregnant women with preeclampsia composed the main group and 95 with uncomplicated pregnancy – control group. All pregnant women were compatible for age, gestational term, height and weight. Leptin levels in serum were determined by ELISA, the overall lipid profile – enzymatic colorimetric method.

Results: Serum leptin levels were significantly elevated in patients with preeclampsia ($p < 0.05$). Ranked among the lipid profile in a group of pre-eclampsia found increased only in relation to triglycerides ($p < 0.05$) in subgroups with severe and mild pre-eclampsia. Strong correlation between serum leptin levels and triglycerides in the study group ($r = 0.71$) was revealed. Conclusions: The study showed that serum leptin levels in preeclampsia are closely linked to the level of triglycerides, whereas the correlation with other components of the lipid profile is negligible. The severity of preeclampsia is increased in proportion to the level of leptin and triglycerides. These changes may represent the step of pathogenesis of preeclampsia and the cause of atherogenic complications in women who have had preeclampsia in the late postpartum period.

Key words: leptin, preeclampsia.

ЛИТЕРАТУРА

1. Венцовский Б.М., Запорожан В.Н., Сенчук А.Я., Скачко Б.Г. Гестозы /Руководство для врачей. – М.: МИ, 2005. – 312 с.
2. Kaaja R. Lipid abnormalities in preeclampsia: implications for vascular health. / Risto Kaaja // Clinical Lipidology February. – 2011. – Vol. 6, No 1. – P. 71–78.
3. Domali E. Leptin in pregnancy / E. Domali, I.E. Messinis // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2002. – Vol. 12 (4). – P. 222–230.
4. Lipid profile in preeclampsia – A Case Control Study / S. Kashinakunti, H. Sunitha, K. Gurupadappa, R. Manjula // Journal of Clinical and diagnostic research. – 2010. – Vol. 4. – P. 2748–2751.
5. Uzma U. Relationship between leptin and lipids during pre-eclampsia. / U. Uzma, Iftikhar A.A., Iqbal S.S. Shakoor // J Pak Med Assoc. – 2010. – Vol. 60 (6). – P. 432–435.
6. Changes in serum levels of leptin, cytokines and lipoprotein in pre-eclamptic and normotensive pregnant women. / / Коцурьгйт Y., Atamer Y., Atamer A. et al. // Gynecol. Endocrinol. – 2004. – Vol. 19, No. 5. – P. 267–273.
7. Basu A. Plasma Lipoproteins and Preeclampsia in Women with Type 1 Diabetes: A Prospective Study / Basu A., Alaupovic P., Wu M. // The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism – 2012.
8. Brief overview of maternal triglycerides as a risk factor for preeclampsia. / J.G. Ray, P.Diamond, G.Singh, C. M. Bell // BJOG. – 2006. – V. 113 (4). – P. 379–386.
9. Ante-partum and post-partum markers of metabolic syndrome in pre-eclampsia / Q Lei, LJ Lv, BY Zhang, JY Wen // Journal of Human Hypertension. – 2011. – Vol. 25 – P. 11–17.
10. Гіпертензивні розлади під час вагітності: Клінічний протокол. Наказ МОЗ України від 31.12.2004 р. № 676. Електронний ресурс. Режим доступу: <http://www.moz.gov.ua>
11. Domali E. Leptin in pregnancy / E. Domali, I.E. Messinis // J Matern Fetal Neonatal Med. – 2002. – Vol. 12 (4). – P. 222–230.
12. Лептин и липидный спектр крови у женщин с разными типами ожирения / А.В. Светлаков, М.В. Яманова, О.С. Филиппов, Н.А. Махалова // Проблемы репродукции. – 2001. – № 6. – С. 33–35.
13. Рожковська Н. М. Перинатальна охорона плоду при синдромі хронічної плацентарної недостатності: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01. – Одеський держ. медичний ун-т, 1999. – 36 с.
14. Москаленко Т.Я. Особливості патогенезу, клініки та лікування метаболічної форми фетоплацентарної недостатності: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01. – Одес. держ. мед. ун-т, 2005. – 32 с.
15. Early-Onset Preeclampsia and the Prevalence of Postpartum Metabolic Syndrome. / E. Stekkinger, M. Zandstra, L. Peeters M. // Obstetrics & Gynecology. – 2009. – Vol. 114, Issue 5. – P. 1076–1084.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ДЕПРЕССИЯ НЕ ВЛИЯЕТ НА РИСК ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Женщины, испытывающие депрессию во время беременности, не больше прочих рискуют родить раньше срока. А вот у тех, кто принимает антидепрессанты, вероятность преждевременных родов повышена.

Учёные из Йельского университета (США) обследовали почти три тысячи беременных, включая тех, у кого в период гестации была диагностирована депрессия. Приняв во внимание многочисленные переменные, такие как состояние здоровья, возраст, приём лекарств, социально-экономический статус, исследователи не обнаружили связи между депрессией и преждевременными родами.

Зато приём ингибиторов обратного захвата серотонина значительно увеличивает риск так называемых поздних пре-

ждевременных родов - тех, что происходят после 34-й недели беременности, но до 37-й. На вероятность ранних преждевременных родов, которые гораздо опаснее для ребёнка, употребление антидепрессантов никак не влияет.

Психическое здоровье женщин зависит от поддержки их партнёрами: депрессиями чаще страдают беременные, семейная жизнь которых не складывается. Кроме того, чем старше женщина, тем лучше она справляется с трудностями беременности. А вот молодым вынашивание плода даётся тяжелее. В любом случае своевременное распознавание депрессии во время беременности и её лечение имеют большое значение для здоровья матери и ребёнка. Учёные считают важным включение в доро-

вые курсы занятий по налаживанию отношений с партнёрами, а также напоминают о необходимости особого подхода к женщинам, которым не хватает поддержки супругов.

Результаты исследования опубликованы в журнале *Epidemiology*.

Напомним, что ежегодно раньше срока на свет появляются около 15 млн малышей, то есть каждый десятый новорождённый. Более миллиона из них умирают почти сразу, остальные в течение жизни физически или неврологически нетрудоспособны либо необучаемы, что дорого обходится и их семьям, и обществу.

Подготовлено по материалам Йельского университета. science.computenta.ru

Прогностичні маркери невиношування вагітності у жінок із синдромом втрати плода

С.О. Шурпяк

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Встановлено як для фізіологічної вагітності, так і для вагітності, яка ускладнена загрозою невиношування, що характерним є зниження сироваткового рівня глікоделіну. Проте в пацієток з обтяженим анамнезом щодо втрати плода в разі загрози переривання вагітності виявляється рання виражена зворотна динаміка вмісту глікоделіну, який здійснює локальне пригнічення імунної відповіді матері на ембріон і плід, призводить у різні терміни вагітності до її завмирання або втрати. Отримані дані свідчать про значні зміни в продукції біоактивного поліпептиду глікоделіну з I триместру вагітності, ускладненої загрозою переривання. Пацієнткам із синдромом втрати плода слід рекомендувати визначення рівня глікоделіну в сироватці крові з моменту встановлення факту вагітності для проведення адекватних і, головне, своєчасних заходів, спрямованих на виношування вагітності.

Ключові слова: вагітність, синдром втрати плода, невиношування вагітності, глікоделін.

Передчасне переривання вагітності – одне з найбільш частих і серйозних ускладнень гестаційного процесу [9]. За даними багатьох авторів, у 25% жінок репродуктивного віку в анамнезі відзначається хоча б один випадок втрати вагітності [1, 6]. Незважаючи на досягнуті останніми роками успіхи в профілактиці і лікуванні даної патології, частота невиношування вагітності (НВ) залишається стабільною і достатньо високою [4]. Так, за даними різних авторів, вона становить від 2 до 55% [1, 4, 9], що вимагає розгляду даної патології як найважливішої загально-медичної і соціальної проблеми і привертає постійну увагу провідних наукових шкіл миру [9, 17, 18]. Статистика свідчить, що до 85% синдрому втрати плода припадає на I триместр вагітності (до 13 тиж), а 15% – на II і III триместри, при цьому 5–6% пологів відбуваються достроково. Ризик втрати вагітності після першого викидня становить 13–17%, тоді як після двох попередніх мимовільних переривань ризик втрати бажаної вагітності зростає більш ніж у 2 рази – до 36–38% [3, 9, 18]. Передчасне переривання вагітності багато в чому визначає показники перинатальної захворюваності і смертності [17].

Початок третього тисячоліття не змінив актуальність проблеми НВ, оскільки частота даної патології виявляє тенденцію до зростання практично у всіх країнах світу [6], а широке впровадження у практику нових діагностичних і лікувальних методів, заснованих на досягненнях сучасної науки, не покращує ситуацію. Стабільно висока частота НВ примушує шукати нові підходи до вивчення етіопатогенезу даної патології [4, 5, 6, 9, 18].

В Україні демографічні проблеми мають вкрай несприятливий характер, останні два десятиліття ознаменувалися безпрецедентним зниженням народжуваності на тлі погіршення репродуктивного здоров'я населення [2].

Дискусії на тему «Чому результати антенатальної терапії менше очікуваних?» не можуть визначити основні детермінанти наявного неблагополуччя, але ставлять перед дослідниками ряд перспективних, життєво важливих для людства питань, без вирішення яких подальший прогрес перинатальної медицини неможливий. Забезпечення сприятливого наслідку кожної бажаної вагітності в умовах зниження числа жінок репродуктивного віку є основним завданням сучасної перинатології. Відсутність зниження частоти НВ вказує на труднощі, що виникають при веденні цієї групи пацієток. З одного боку, вони зумовлені багатофакторнос-

тью етіології і патогенетичних механізмів захворювання. З іншого – недосконалістю вживаних діагностичних методик і відсутністю адекватного моніторингу ускладнень, що виникають під час вагітності [1, 3, 4, 15, 16].

Синдром втрати плода – це новий термін, що з'явився останнім часом і включає один або більш мимовільних викиднів або вагітностей, що не розвиваються, на терміні 10 тиж і більше; мертвонародження; неонатальну смерть; 3 і більш мимовільних викиднів до 8 тиж ембріонального розвитку [1].

Етіологія синдрому втрати плода надзвичайно різноманітна і залежить від багатьох чинників (генетичних, ендокринних, інфекційно-запальних, імунологічних тощо). Одні з них безпосередньо призводять до закладки аномального ембріона, інші створюють несприятливі умови для його нормального розвитку [1]. Удосконалення тактики ведення вагітності у жінок із синдромом втрати плода неможливе без ретельного аналізу і вивчення тонких патогенетичних реакцій, що відбуваються в організмі жінки і призводять до втрати вагітності. Етіологічна структура гестаційних ускладнень, у тому числі і переривання вагітності, в різні терміни різноманітна [9]. Перший триместр вагітності є найбільш значущим, оскільки в цей період відбувається ембріогенез, формування плаценти і складних взаємин між матір'ю і плодом, а загроза переривання вагітності в I триместрі часто ускладнює подальший перебіг гестаційних процесів, що може призводити до спонтанних абортів, розвитку плацентарної недостатності, антенатальної загибелі плода [6, 18].

Резервами зниження синдрому втрати плода, а відповідно і покращання перинатальних наслідків вагітностей, є прогнозування і доклінічна діагностика ускладнень. На даний час не викликає сумніву, що вибір найбільш оптимального методу ведення вагітності є неможливим без урахування ступеня акушерського і перинатального ризиків [1, 3, 4, 6, 9]. Проте методологічні підходи до виділення групи жінок, вагітність в яких може ускладнитись загрозою невиношування, залишаються недостатньо розробленими і в практичній діяльності обмежуються переважно рутинним аналізом клініко-анамнестических даних, що дезорієнтує лікарів, призводить до проведення значної кількості необґрунтованих обстежень та медикаментозних втручань.

У сучасному акушерстві прогноз гестаційних і перинатальних ускладнень базується на концепції високого ризику [1, 6], але різноманітність патогенетичних механізмів формування синдрому втрати плода утрудняє можливості цілеспрямованого прогнозування. Виявлення доклінічних змін в організмі жінки відкриває перспективу верифікації передвісників гестаційних ускладнень на основі досліджень біохімічних показників [3, 6, 7, 16]. Проте жоден метод ранньої діагностики не може претендувати на ідеальний скринінг, індивідуальна прогностична цінність кожного з тестів невисока, а багатофакторність ускладнень вагітності визначає необхідність пошуку комплексних методів їх ефективного прогнозування з перспективою використання не одного, а цілого ряду клінічних і біохімічних маркерів [14].

За даними літератури, у 88% жінок з наявністю репродуктивних втрат в анамнезі виявляються ті або інші значущі структурні зміни в репродуктивній системі [1, 9]. Цей факт на практиці дає підстави проводити багатопланове обстеження всім пацієнткам з наявністю синдрому втрати плода. У той же час для оптимізації антенатального спостереження з метою формування груп ризику втрати вагітності доцільно використовувати найбільш інформа-

тивні з доступних тестів. Точніша ідентифікація груп ризику на основі комплексного підходу до вибору прогностичних стратегій може сприяти розробці заходів профілактичного і лікувального спрямування і обмеженню «акушерської агресії» [6].

На сьогодні досліджено ряд імунологічних механізмів, необхідних для нормального розвитку вагітності, недостатня або надмірна активність яких призводить до ускладненого її перебігу або переривання [9–11, 17]. Для нормального розвитку вагітності фундаментальне значення має повноцінна імплантація, яка можлива тільки за наявності чутливого до неї ендометрія і ембріона, що досяг стадії бластоцисти. Готовність ендометрія до імплантації максимальна тільки в період існування так званого вікна зачаття, наявність якого забезпечується складною взаємодією гормонів, рецепторів, імунокомпетентних клітин, а також білків, що асоціюються з вагітністю. Одним з таких білків є специфічний білок репродуктивної системи людини – α_2 -мікроглобулін фертильності (АМГФ), або глікоделін [14]. Глікоделін є димерним глікопротеїном, що продукується залозами секреторного ендометрія. Синтез глікоделіну в ендометрії починається в періовуляторний період, різко посилюється в періімплантаційний період і зберігається на високому рівні у разі настання вагітності. Дані багатьох авторів свідчать про те, що порушення імплантації і/або плацентації, які призводять до ранньої втрати вагітності, пов'язані з дефіцитом продукції глікоделіну в ендометрії [12–14].

На сьогодні в літературі представлені суперечливі дані щодо інформативності показників сироваткового рівня глікоделіну для прогнозування перебігу вагітності. За деякими даними, зміни продукції глікоделіну при патологічному перебігу вагітності у I і II триместрах мають різноспрямований характер: у I триместрі мимовільне переривання вагітності відбувається на фоні зниження, тоді як у II триместрі – на тлі підвищення рівня глікоделіну. Водночас є повідомлення про впливи на синтез глікоделіну естрогенів, прогестинів, антипрогестинів, релаксину і хоріонічного гонадотропіну (ХГ). Вплив естрогенів на транскрипцію глікоделіну є опосередкованим через вплив на диференціювання клітин ендометрія, наприклад, зі збільшеною кількістю прогестеронових рецепторів [12, 14]. У дослідженнях в експерименті отримано дані, що продукція глікоделіну епітеліальними клітинами ендометрія зростає в 4–9 разів під впливом прогестерону і прогестагенів [13].

Не має узгодженості і щодо рівнів глікоделіну при ускладненій та неускладненій вагітності. У літературі існують суттєві розбіжності, що, вочевидь, пояснюється використанням реагентів та апаратури різної чутливості. Встановлено, що після настання вагітності рівень глікоделіну в сироватці крові зростає більш ніж у 10 разів порівняно з невагітними, а в процесі прогресування фізіологічної вагітності середня концентрація білка знижується від $303,6 \pm 31,1$ нг/мл у I триместрі до $136,3 \pm 13,6$ нг/мл у II триместрі і $49,1 \pm 7,6$ нг/мл – у III [12]. Більшість авторів указують на значні індивідуальні коливання рівнів глікоделіну під час вагітності: у I триместрі від 27 до 700 нг/мл (у 88,5% жінок вони перевищують 100 нг/мл), у II триместрі – от 10 до 380 нг/мл (у 85,4% перевищують 20 нг/мл), у III триместрі – 8 до 145 нг/мл (у 91,7% жінок показники нижче 100 нг/мл). Більшість авторів вважають, що в разі виникнення ускладнень вагітності рівень глікоделіну змінюється. У I триместрі його зниження у сироватці крові матери пов'язано з ризиком НВ, тоді як у III триместрі підвищення рівня глікоделіну супроводжується розвитком загрози переривання вагітності, преєклампсії, дистресу плода. Хоча визначення рівня глікоделіну в II триместрі клінічного значення, на думку деяких авторів, не має, більшість висловлює думку, що зниження рівня глікоделіну до 180 нг/мл свідчить про загрозу переривання вагітності, а зменшення його рівня до 100 нг/мл – про несприятливий наслідок вагітності [12, 14].

Мета нашої роботи – дослідити динаміку рівнів глікоделіну при неускладненій та ускладненій загрозою НВ і можливість прогнозування ускладнень вагітності на основі визначення концентрації глікоделіну в сироватці крові в динаміці гестаційного процесу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Первинно сформований масив вагітних, які були скеровані на стаціонарне лікування у Львівський обласний клінічний перинатальний центр із загрозою переривання вагітності (I основна група) – 78 повторновагітних із синдромом втрати плода в анамнезі. Ці вагітні були розподілені на підгрупи залежно від терміну вагітності: IA – вагітність 5–12 тиж (18), IB – вагітність 14–21 тиж (22), IC – вагітність 22–29 тиж (20), ID – вагітність 30–36 тиж (18). До групи II (порівняння) включено 25 першовагітних без ускладнень гестаційного процесу в аналогічні терміни вагітності, яка завершилася терміновими пологами народженням живих дітей з масою від 3200 до 4000 г і оцінкою за шкалою Апгар 8–9 балів. Додатково було проведено дослідження рівня глікоделіну в 6 невагітних здорових жінок віком 20–22 роки з неускладненими пологами в анамнезі (забір крові проводився у середині другої фази менструального циклу). Усі пацієнтки з загрозою переривання вагітності отримували лікування згідно з чинними клінічними протоколами і наказами МОЗ України.

У дослідження не включали вагітних з тяжкою соматичною патологією, захворюваннями, що передаються статевим шляхом (ВІЛ, сифіліс, гепатити В і С), багатоплідною вагітністю, вагітністю після застосування ДРТ та в разі виявлення під час обстеження хромосомної і спадкової патології.

Клінічні загально-соматичне, гінекологічне обстеження проводили рутинними методами. Загально-клінічне обстеження включало фізикальне обстеження з обов'язковим визначенням маси тіла, вимірюванням артеріального тиску; зовнішнє й внутрішнє гінекологічне, лабораторні дослідження (клінічні загальні аналізи крові та сечі, визначення групи крові і резус-належності, рівнів глюкози крові, білірубіну, загального білка, електролітів, сечовини, коагулограма тощо). Вивчення стану мікробіоти піхви проводилося методом кількісної ПЛР в реальному часі за системою Фемофлор-16 [8].

Ультразвукове дослідження проводилося за допомогою ультразвукової діагностичної системи HDI 5000 Sono CT (Philips Ultrasound, США). Ехографію проводили за стандартною методикою в режимі реального часу з використанням конвексного трансабдомінального (2–5 МГц) та трансвагінального (5–9 МГц) датчиків.

Дослідження рівня глікоделіну в сироватці крові проводили імуноферментним методом з використанням комерційних тест-систем ELISA на мікростриповому імуноферментному аналізаторі „GBG Stat Fax 303 Plus” (США). Кров забирали в умовах фізіологічного спокою вранці натще, отриману після центрифугування сироватку зберігали у замороженому стані при -20°C до проведення дослідження.

Симптомами загрози переривання вагітності у ранні терміни вважали наявність больового синдрому, гіпертонус стінок матки та діянки відшарування хоріона, виявлені під час УЗД; після 22 тиж гестації – наявність періодичного переймоподібного болю внизу живота (за відсутності регулярної пологової діяльності), вкорочення шийки матки до 20 мм (за даними УЗД), розширення внутрішнього вічка цервікального каналу більше 5 мм, наявність ретрохоріальної гематоми.

Спостереження за вагітними проводилося упродовж всього періоду гестації з оцінкою наслідків вагітності.

Статистична обробка результатів проводилася з використанням програм Microsoft Excel 2011, Statystyka 5.1 (StatSoft.Inc.).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік вагітних становив $24,8 \pm 4,2$ року (від 19 до 35 років).

Аналіз гінекологічного анамнезу жінок I (основної) групи показав, що менархе у 70 (89,7%) встановилось у віці 11–13 років, у середньому – у $12,6 \pm 0,5$ року, що відповідає віковій нормі географічного регіону і не відрізнялось від часу менархе в жінок гру-

пи порівняння. Із гінекологічних захворювань у всіх підгрупах з практично однаковою частотою спостерігались порушення менструального циклу, запальні захворювання нижніх відділів генітального тракту, генітальний ендометріоз, вторинне безпліддя.

На особливу увагу заслуговував репродуктивний анамнез пацієнток основної (I) групи. До даної вагітності (без попередніх пологів) 1 мимовільний викидень до 12 тиж гестації мали 12 (15,4%) пацієнток, 2 – 5 (6,4%); 1–2 самовільних пізніх викиднів від 13 до 21 тиж гестації – 20 (25,6%) жінок; завергла вагітність була в 9 (11,5%) випадках. Ранні передчасні пологи (22–28 тиж гестації) відбулися при першій вагітності в 11 (14,2%) жінок, які у 8 (72,7%) випадках призвели до ранньої і пізньої неонатальної смертності. Мертвонародження від 22 до 41 тиж гестації відбулося в 10 (12,8%) випадках. Після перших неускладнених пологів виникнення синдрому втрати плода (один або більше мимовільних викиднів у 8 тиж і більше; вагітність, що не розвивається; 1–3 мимовільних викидні на ранній ембріональній стадії; передчасні пологи) відбулося в 11 (14,1%). Між вагітностями у 12 (15,4%) жінок встановлено проведення 1–2 артіфіційних абортів.

Усі пацієнтки з ранніми втратами вагітності були скеровані на медико-генетичне обстеження. Ні в одному випадку спадкова патологія виявлена не була. Протягом даної вагітності 32 (41%) жінки вже перебували на стаціонарному та амбулаторному лікуванні з приводу загрози переривання вагітності.

Під час ультразвукового дослідження, яке проводилось до початку лікування, у всіх пацієнток основної групи виявлялися маркери загрози переривання вагітності, характерні саме для досліджуваного терміну: у ранні терміни – локальне потовщення міометрія, ретрохоріальна гематома; у пізні терміни – вкорочення шийки матки (у середньому 21,3±2,7 мм), лійкоподібне розширення внутрішнього вічка.

У невагітних у другу фазу менструального циклу рівень глікоделіну у сироватці крові становив у середньому 1,8±0,9 нг/мл. У жінок з неускладненою вагітністю рівні глікоделіну у сироватці крові змінювалися впродовж періоду гестації від 169,9±26,3 нг/мл у I триместрі до 114,9±13,4 нг/мл у II триместрі та до 45,8±6,5 нг/мл у III триместрі.

У I триместрі рівень глікоделіну у вагітних із загрозою самовільного викидня був зниженим до 82,8±19,6 нг/мл, при цьому за середніми показниками в IA підгрупі рівень глікоделіну був зниженим на 49,1% (p<0,01). Оцінка індивідуальних коливань рівнів глікоделіну і співставлення їх з наслідками вагітності у пацієнток IA підгрупи показали, що зниження сироваткового рівня глікоделіну нижче 65 нг/мл реалізується перманентним продовженням загрози переривання вагітності із завершенням її ранніми передчасними пологами, а в одному випадку зниження нижче 25 нг/мл за наявності ретрохоріальної гематоми призвело до завмирання вагітності у 8 тиж (через 2 тиж після обстеження), незважаючи на проведення зберігальної терапії.

У II триместрі (13–21 тиж, підгрупа IB) середній рівень глікоделіну в сироватці крові становив 37,5±17,7 нг/мл (p<0,001), при цьому у 14,3% пацієнток виявлені вкрай низькі рівні сироваткового глікоделіну (<10 нг/мл), що було характерним для пацієнток зі звичною втратою вагітності до 20 тиж і реалізувалося завмиранням або втратою даної вагітності. У підгрупі IC (22–28 тиж), в якій середній рівень глікоделіну становив 26,8±12,1 нг/мл, у 33,3% рівень глікоделіну був на 35–40% нижчим від середнього, що корелювало з утриманням клінічних ознак загрози переривання вагітності і завершенням вагітності передчасними пологами у терміни від 24 до 30 тиж.

Для підгрупи ID (загроза передчасних пологів у 29–35 тиж) середній рівень глікоделіну в сироватці крові становив 7,2±4,2 нг/мл, при цьому у всіх пацієнток даної підгрупи вагітність завершилась передчасними пологами впродовж 5–7 діб після обстеження.

Отже, як для фізіологічної вагітності, так і для вагітності, яка ускладнена загрозою невиношування, характерним є зниження рівня сироваткового глікоделіну. Однак у пацієнток з анамнезом, обтяженим синдромом втрати плода, у разі загрози переривання вагітності рання виражена зворотна динаміка вмісту глікоделіну, який здійснює локальне пригнічення імунної відповіді матері на ембріон і плід, призводить у різні терміни вагітності до її завмирання або втрати. Отримані дані свідчать про значні зміни у продукції біоактивного поліпептиду глікоделіну з I триместру вагітності, ускладненої загрозою переривання.

ВИСНОВКИ

1. Дослідження концентрації глікоделіну в сироватці крові впродовж усіх триместрів є інформативним неінвазивним методом прогнозування перебігу гестаційного процесу, що дозволяє проводити своєчасну терапію НВ.

2. У жінок із порушенням репродуктивної функції і, перш за все, із синдромом втрати плода низький рівень глікоделіну в сироватці крові є важливим патогенетичним маркером втрати вагітності.

3. Пацієнткам із синдромом втрати плода слід рекомендувати визначення рівня глікоделіну в сироватці крові з моменту встановлення факту вагітності для проведення адекватних і, головне, своєчасних заходів, спрямованих на виношування вагітності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Синдром потери плода / Ю.И. Тирская, Е.Б. Рудакова, И.А. Шакина и др. // Лечальний врач. Гинекология. – 2009. – № 11.
2. Мойсеенко Р.О. Актуальні питання охорони материнства і дитинства в Україні // Здоров'я жінчини. – 2008. – № 4 (36). – С. 64–70.
3. Невынашивание беременности: проблемы и тактика лечения / [Чайка В.К., Демина Т.Н., Коломийцева А.Г. и др.]. – Севастополь: «Вебер», 2001. – 268 с.
4. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Бутко Т.М. Перинатальные потери: резервы снижения. – М.: Литтера, 2008. – 199 с.
5. Профилактика повторных осложненной беременности в условиях тромбофилии: Руководство для врачей / Под ред. А.Д. Макадаря, В.О. Бицадзе. – М.: Триада-Х, 2008. – 152 с.
6. Радзинский В.Е., Димитрова В.И., Майскова И.Ю. Неразвивающаяся беременность. – М.: Геотар-Медиа, 2009. – 196 с.
7. Роль угрозы прерывания беременности в генезе развития фетоплацентарной недостаточности / И.О. Макаров, Е.И. Боровкова, Н.А. Шешукова, [та ін.] // Гинекология. – 2010. – № 5. – С. 24–27.
8. Селиванов Е.В. ПЦР-исследования при воспалительных заболеваниях женских половых органов: оптимальный подбор тестов // Вестник лаборатории ДНК диагностики. – 2010. – № 6–7. – С. 10–14.
9. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. – М.: Триада-Х, 2002. – 304 с.
10. Сидорова И.С. Невынашивание беременности: нарушение антиоксидантной активности и ее коррекция / И.С. Сидорова, А.А. Унянц // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – № 1. – С. 14–16.
11. Шубина Т.И. Плацентарная недостаточность и комплексный подход к ее лечению в клинике привычного невынашивания // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2009. – Т. 8, № 1. – С. 36–41.
12. Critchley H.O., Healy D.L., Chard T. Is ovarian relaxin a stimulus to placental protein 14 secretion in pregnancy? // J. Endocrinol. – 1994. – № 142. – P. 375–378.
13. Dalton C.F., Laird S.M., Estdale S.E., et al. Endometrial protein PP14 and CA-125 in recurrent miscarriage patients: Correlation with pregnancy outcome // Hum. Reprod. – 1998. – № 13. – P. 3197–3202.
14. Di Renzo G.C. Progesterone and pregnancy / G.C. Di Renzo, A. Mattei, M. Golinic // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. – 2005. – № 17. – P. 598–600.
15. How H.Y. Progesterone for the prevention of preterm birth: indications, when to initiate, efficacy and safety / H.Y. How, B.M. Sibai // Therapeutics and Clinical Risk Management. – 2009. – № 5. – P. 55–64.
16. Kurjak A. Preterm birth – prediction, prevention, and consequences: an unmet challenge to perinatal medicine, science, and society: the declaration of Dubrovnik / A. Kurjak // Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine. – 2010. – V. 23, № 11. – P. 1286–1287.
17. Sotiriadis A. et al. Threatened miscarriage: evaluation and management // British Medical Journal. – 2004. – Vol. 329. – P. 152–155.

Функціональні дослідження стану ендотелію у вагітних з артеріальною гіпертензією

Т.В. Авраменко, Н.І. Гончаренко, Т.В. Коломійченко, М. Яніюта Саар

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

Під час ультразвукового дослідження 104 вагітних із хронічною артеріальною гіпертензією встановлено приріст діаметра плечової артерії при реактивній гіперемії менший за 10%, підвищення індексу периферійного опору судин (на 10,4% та 26,7% при захворюванні I та II стадії відповідно), потовщення комплексу інтима-медіа сонної артерії. Такі зміни вказують на наявність ендотеліальної дисфункції у вагітних з артеріальною гіпертензією, яка призводить до розвитку акушерських і перинатальних ускладнень.

Ключові слова: вагітність, артеріальна гіпертензія, ендотеліальна дисфункція, ультразвукове дослідження.

Артеріальна гіпертензія (АГ) залишається однією з найбільш актуальних проблем клінічної медицини, що пов'язано з її високою поширеністю, несвочасною діагностикою, недостатньо ефективним лікуванням та несприятливим прогнозом. Серед захворювань матері, які справляють несприятливий вплив на розвиток та стан плода і новонародженого, гіпертонічна хвороба посідає одне з перших місць [1, 2]. Гіпертонічна хвороба вагітних є причиною таких перинатально небезпечних ускладнень, як невиношування, передчасні пологи, дистрес та затримка розвитку плода [3]. Перинатальна смертність при цій патології становить 53–100% [4].

Дослідженнями останніх років доведено, що ендотеліальна дисфункція (ЕД) є універсальним патогенетичним механізмом, що лежить в основі багатьох захворювань, зокрема АГ та акушерських ускладнень [5, 6].

Функцію ендотелію досліджують за допомогою різних методик: проводиться оцінка ендотеліальної дилатації судин за допомогою ультразвуку, а також шляхом визначення вмісту в крові маркерів ЕД (NO, ендотеліну-1, простагландинів, простагліну, тромбоксану і ін.).

Фізіологічне значення ендотеліальної регуляції просвіту судини полягає в тому, що для ефективного функціонування системи кровообігу необхідна автоматична зміна судинного опору відповідно величині кровотоку. У разі нормальної функції ендотелію у відповідь на збільшення об'ємної швидкості кровотоку судина розширюється, зберігаючи нормальне співвідношення об'єму крові і просвіту. Відсутність дилатації або спазм можна розцінювати як ЕД [7, 8].

Мета дослідження – визначити функціональний стан ендотелію у вагітних з АГ залежно від стадії захворювання.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 104 вагітні з хронічною АГ (основна група): у 53 (57,2%) жінок встановлено захворювання I стадії (I група); у 51 (42,7%) – II стадії (II група). Контрольна група – 30 соматично здорових вагітних. Серед жінок з I стадією хвороби 84,9% мали I ступень АГ, решта (15,1%) – II ступень, у групі з вагітних з II стадією АГ 48,9% мали II ступень хвороби, а 14,9% – III ступень.

Судинорухова функція ендотелію досліджувалась за допомогою визначення динаміки кровотоку та діаметра плечової судини в стані спокою та під час реактивної гіперемії. Дослідження проводилися на ультразвуковій діагностичній системі з використанням лінійного датчика 7,5–10 МГц за

методикою, описаною D. Celermajer та співавторами [9], за допомогою триплексного режиму сканування (В-режим, кольорове доплерівське кватиркування потоку та спектральний аналіз доплерівського зсуву частот). Вимірювали внутрішньопросвітний діаметр a.brachialis в стані спокою (D_0) та після проби (D_1). Ендотеліальна вазодилатація розраховувалася як відношення зміни $D_1 - D_0$ до D_0 та виражалася в процентах (ΔD). За ступенем дилатації ми виділяємо 4 типи реакції плечової судини на оклюзійну пробу: нормоергічна реакція – приріст діаметра становить 10–20%; гіпоергічна реакція – приріст діаметра менше 10%; гіперергічна реакція – приріст діаметра більше 20%; парадоксальна реакція – зменшення діаметра. Вимірювали також індекс периферійного опору до (RI_0) та після навантаження (RI_1). Структурний стан стінки судин вивчався при УЗ вимірюванні комплексу інтима-медіа (КІМ) загальної сонної артерії.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Для вивчення функціонального стану ендотелію всім пацієнткам основної і контрольної груп була проведена доплерометрія кровотоку і виміри діаметра плечової артерії в стані спокою та під час реактивної гіперемії. Аналіз результатів вимірювання діаметра плечової артерії виявив достовірно більшу величину вихідного діаметра у пацієнток основних груп (табл. 1). Під час реактивної гіперемії у жінок контрольної групи спостерігався приріст діаметра плечової артерії в середньому на $13,2 \pm 1,1\%$, що вкладається в діапазон норми (10–20%). У жінок з АГ приріст показника в середньому був менший за 10% ($7,1 \pm 1,7$ та $5,6 \pm 2,0\%$ відповідно у жінок з АГ I та II стадії), що вказує на наявність ЕД.

При цьому слід відзначити, що в жінок усіх груп спостерігались різні типи післяоклюзійної реакції плечової артерії (рис. 1).

Як видно з рис. 1, у 93,3% здорових вагітних спостерігався нормоергічний тип післяоклюзійної реакції, що свідчить про нормальний баланс вазорегулюючих факторів, і лише у 6,7% жінок контрольної групи встановлено гіпоергічний тип реакції, що вказує на ознаки ЕД. Під час дослідження жінок контрольної групи не спостерігалось гіперергічного і парадоксального типу реакції.

У 56,6 та 66,7 жінок з АГ I та II стадії відповідно виявлена гіпоергічна післяоклюзійна реакція плечової артерії. При цьому близько 8% жінок обох основних груп мали гіпер-

Таблиця 1

Показники діаметра плечової артерії під час реактивної гіперемії, мм

Показник	Група обстежених		
	I стадія	II стадія	Контроль
D_0	$4,0 \pm 0,42$	$(4,4 \pm 0,30)^*$	$3,8 \pm 0,24$
D_1	$4,2 \pm 0,38$	$4,5 \pm 0,45$	$4,3 \pm 0,25$
$\Delta D, \%$	$(7,1 \pm 1,7)^*$	$(5,6 \pm 2,0)^*$	$13,2 \pm 1,1$

Примітка: * – різниця достовірна відносно жінок контрольної групи ($p < 0,05$).

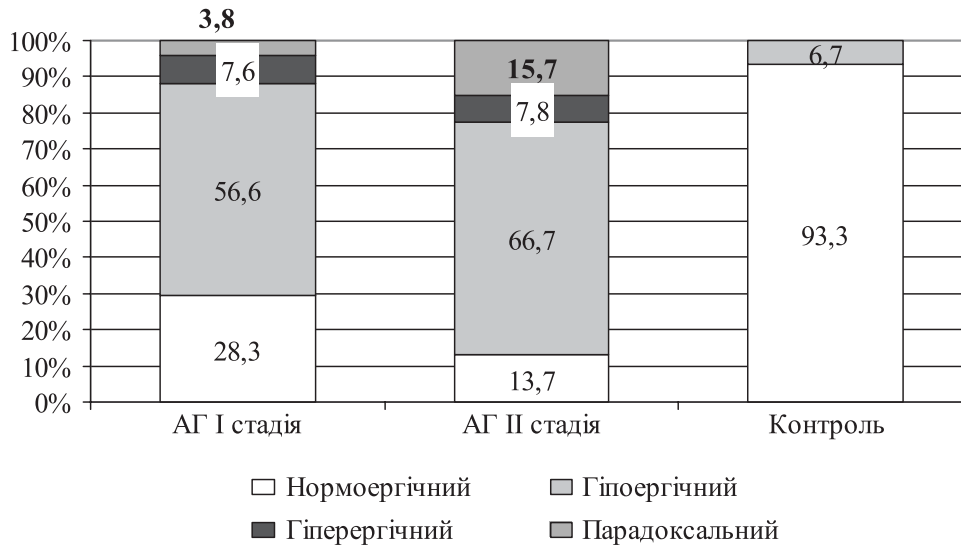


Рис. 1. Розподіл обстежених жінок за типом післяоклюзійної реакції плечової артерії

Таблиця 2
Індекс периферійного опору під час реактивної гіперемії

Показник	Група обстежених		
	I стадія	II стадія	Контроль
RI ₀	1,05±0,11	(0,87±0,10)*	1,15±0,09
RI ₁	(1,18±0,12)*	(1,19±0,11)* #	(0,83±0,07) #

Примітки: * – різниця достовірна відносно жінок контрольної групи (p<0,05); # – різниця достовірна відносно показника до навантаження (p<0,05).

ергічний тип реакції, який можна трактувати як надмірний прояв компенсаторної реакції ендотелію – підвищення синтезу вазодилататорів у відповідь на навантаження. Такий тип реакції небезпечний: є ризик переходу в подальшому в гіпоергічний або парадоксальний тип реакції.

Парадоксальний тип реакції, який встановлено в 3,8% та 15,7% вагітних з АГ I та II стадії відповідно (p<0,05), на нашу думку, є найбільш небезпечним, оскільки вказує на зрив компенсаторних можливостей.

Аналіз динаміки індексу периферійного опору під час проби з навантаженням показав (табл. 2), що у здорових вагітних виявлено зниження показника після навантаження. Тоді як у жінок з гіпертонічною хворобою зафіксовано підвищення показника в середньому на 10,4% та 26,7% при АГ I та II стадії відповідно (p<0,05), що відображає підвищення опору судин і свідчить про функціональні порушення регуляції периферійного кровотоку. При цьому у 13,7% жінок з АГ II стадії підвищення було більше 30%, що може свідчити про грубі порушення ендотеліальної функції.

Для визначення структурних порушень інтими вивчалась товщина КІМ сонної артерії. Нами встановлено, що у жінок з АГ спостерігається потовщення КІМ сонної артерії, особливо виражене в жінок з II стадією захворювання (0,9±0,06 мм проти 0,5±0,08 мм у здорових вагітних; p<0,05), що вказує на атеросклеротичне ураження судинної стінки (рис. 2).

ВИСНОВКИ

У вагітних з АГ приріст діаметра плечової артерії при реактивній гіперемії в середньому був менший за 10%, що вказує на наявність ЕД.

У більшості жінок з АГ виявлена гіпоергічна післяоклюзійна реакція плечової артерії, майже 8% жінок мали гіпер-

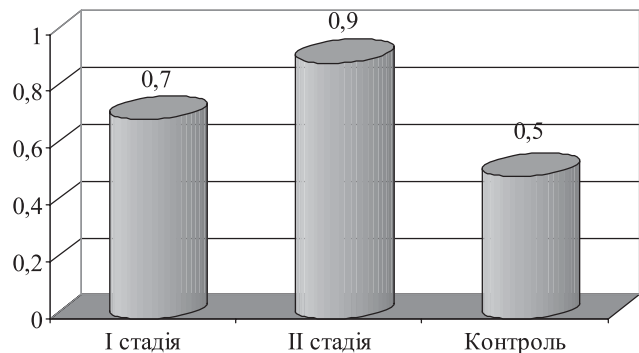


Рис. 2. Товщина комплексу інтима-медіа (мм) в обстежених вагітних

ергічний тип реакції, який можна трактувати як надмірний прояв компенсаторної реакції ендотелію, що вказує на ризик переходу в подальшому в гіпоергічний або парадоксальний тип реакції. Парадоксальний тип реакції встановлено в 3,8% та 15,7% вагітних з АГ I та II стадії відповідно (p<0,05), що є найбільш небезпечним, оскільки вказує на зрив компенсаторних можливостей.

Функціональні порушення регуляції периферійного кровотоку в жінок з гіпертонічною хворобою проявлялись підвищенням індексу периферійного опору судин (на 10,4% та 26,7% при АГ I та II стадії відповідно: p<0,05).

Також у більшості у жінок з АГ спостерігалось потовщення КІМ сонної артерії, особливо виражене у жінок з II стадією захворювання, що вказує на атеросклеротичне ураження судинної стінки.

Функциональное исследование состояния эндотелия у беременных с артериальной гипертензией

Т.В. Авраменко, Н.И. Гончаренко, Т.В. Коломийченко, М. Янюта Саар

При ультразвуковом исследовании 104 беременных с хронической артериальной гипертензией установлен прирост диаметра плечевой артерии при реактивной гиперемии меньше 10%, повышение индекса периферического сопротивления сосудов (на 10,4% та 26,7% при захворюванні I и II стадии соответственно), утолщение комплекса интима-медиа сонной артерии. Та-

кие изменения указывают на наличие эндотелиальной дисфункции у беременных с артериальной гипертензией, которая приводит к развитию акушерских и перинатальных осложнений.

Ключевые слова: беременность, артериальная гипертензия, эндотелиальная дисфункция, ультразвуковое исследование.

Function study of the endothelium condition for pregnant with arterial hypertension
T.V. Avramenko, N.I. Goncharenko,
T.V. Kolomiichenko, M. Yanuta Saar

According to ultrasound study among 104 pregnant with chronic arterial hypertension ascertained the increasing of brachial artery diameter with the reactive hyperemia less for 10%, increasing the index of peripheral vessel resistance (for 10,4 and 26,7% according to the I and II stage disease), thickening of the complex of intima-media of carotid artery. Such changes indicate to the availability of endothelium dysfunction for pregnant with arterial hypertension, which brings to the development of obstetrics and perinatal complications.

Key words: pregnancy, arterial hypertension, endothelium dysfunction, ultrasound study.

ЛІТЕРАТУРА

1. Коломийцева А.Г. Гипертоническая болезнь у беременных. – К., 1998. – 225 с.
2. Меллина И.М. Беременность у женщин с гипертонической болезнью // Журнал практического врача. – 2002. – № 6. – С. 35–39.
3. Макаров О.В. Артериальная гипертензия у беременных. Только ли гестоз?: Рук-во [для врачей] / О.В. Макаров, Н.Н. Николаев, Е.В. Волкова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – 176 с.
4. Вихляева Е.М. Артериальная гипертония у беременных : клинико-эпидемиологическое исследование / Е.М. Вихляева, О.М. Супряга // Тер. архив. – 1998. – № 10. – С. 29–32.
5. Дисфункция эндотелия у больных гипертонической болезнью / А.И. Мартынов, Н.Г. Аветян, Е.В. Акатова [и др.] // Кардиология. – 2005. – № 10. – С. 101–104.
6. Endothelial cell apoptosis is induced by fetal plasma from pregnancy with umbilical placental vascular disease / X. Wang, S. Yi, N. Athayde, B. Trudinger // Am J Obstet Gynecol. – 2002. – V. 186 (3). – P. 557–563.
7. Коц Я.И. Ультразвуковые методы исследования функции эндотелия / Я.И. Коц, Е.Н. Денисов, Р.З. Бахтияров // Терапевтический архив. – 2005. – № 6. – С. 32–34.
8. К методологии проведения пробы и оценки эндотелий-зависимой дилатации плечевой артерии. / Ю.Г. Терегулов, Д.К. Хусаинова, И.Г. Салихов и др. // Эхография. – 2004. – № 5. – С. 217.
9. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / Celermajer D.S., Sorensen K.E., Cooch V.M. et al. // J. Lancet. – 1992. – V. 340. – P. 1111–1115.

Н О В О С Т И М Е Д И Ц И Н Ы

КАЖДАЯ ПЯТАЯ ЖЕНЩИНА, ПРОШЕДШАЯ ЭКО, ПОЗЖЕ БЕРЕМЕНЕЕТ БЕЗ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ

Несмотря на диагноз "бесплодие", некоторые пары, пытающиеся зачать ребенка с помощью ЭКО, позже смогли сделать это естественным путем, сообщили исследователи из Франции.

Ученые собрали информацию о более чем 2100 супружках, которые пытались зачать ребенка методом экстракорпорального оплодотворения во Франции с начала 2000-х годов. Около 1300 из них достигли успеха. При этом 17% имеющих ребенка "из пробирки" позже родили еще одного естественным путем. Среди пар, которым не уда-

лось зачать ребенка с помощью ЭКО, 24% позже стали родителями без медицинской помощи.

Исследователи также отметили, что время от времени из очереди на ЭКО по государственной программе "выпадают" женщины, которым удается забеременеть самостоятельно. Это так называемое "спонтанное зачатие", которое происходит в парах с диагнозом "бесплодие", как правило, после прекращения любого лечения, подчеркивают врачи.

При этом более высокие шансы на спонтанную бере-

менность имеют супружеские пары, у которых причина бесплодия не ясна. Таких насчитывается 12-13%.

Как подчеркивают ученые, результаты данного исследования должны помочь семьям, которые не смогли зачать ребенка с помощью ЭКО.

"Необходимо понимать, что диагноз "бесплодие" никогда не означает отсутствие возможности забеременеть, а лишь низкую или очень низкую вероятность этого", - отметила доктор Пенелопа Трауд.

<http://www.medicinform.net>

Сравнительный анализ приборного и расчетного методов определения гемодинамического профиля у беременных с артериальной гипертензией

В.В. Рамазанов, О.В. Голяновский, В.П. Радзиховский

Кафедра акушерства и гинекологии № 1 НМАПО,
Киевский областной центр охраны здоровья матери и ребенка

Проведено сравнительное исследование достоверности приборного и расчетного методов определения гемодинамического профиля у беременных с артериальной гипертензией. Достоверно установлена высокая степень корреляции контролируемых показателей гемодинамики при использовании обоих методов исследования и целесообразность клинического применения расчетного метода, который позволяет проводить избирательную (селективную) гипотензивную терапию.

Ключевые слова: беременность, артериальная гипертензия, гемодинамический профиль, методы определения.

Синдром артериальной гипертензии (АГ) является распространенным осложнением беременности и одной из причин материнской и перинатальной заболеваемости, нередко являясь манифестирующим признаком тяжелой акушерской патологии [1, 7, 8]. В соответствии с рекомендациями Американской коллегии по акушерству и гинекологии (1972 г.) определяют три категории гипертензивных расстройств, сопутствующих беременности: гестационная АГ, хроническая АГ и преэклампсия [4, 7, 8]. Правильный выбор тактики лечения АГ определяется гемодинамическим профилем (ГП) пациентки, исходя из показателей центральной гемодинамики [1–4]. Приборные методы их определения (эхокардиография, реоплетизмография) малодоступны для широкой клинической практики в связи с высокой стоимостью аппаратуры и необходимостью специальной подготовки персонала. Практический интерес представляет расчетный метод, основанный на модификации формулы Старра [1, 5, 6] и, по данным ряда исследователей, позволяющий определить параметры гемодинамики у беременных с точностью ±8–10% [1, 5, 6].

Целью нашего исследования было проведение сравнительного анализа достоверности обоих методов определения ГП у беременных с АГ различного генеза, а также изучение перспектив клинического применения расчетного метода для обследования, диагностики и мониторинга эффективности проводимой селективной антигипертензивной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии № 1 НМАПО за период с 2002 по 2007 г. Обследовано 118 беременных. Средний возраст обследованных женщин составил $24,2 \pm 3,2$ года, а срок беременности колебался от 24 до 42 нед. В зависимости от категории АГ пациентки были распределены на 4 группы:

1. Пациентки с неосложненным течением беременности без экстрагенитальной патологии (госпитализация по акушерским показаниям) – 31 женщина (контрольная группа).

2. У 86 беременных (основная группа) одним из показаний к госпитализации являлось наличие синдрома АГ различной категории:

- гестационная гипертензия – I подгруппа;
- хроническая АГ, диагностированная до наступления беременности (гипертоническая болезнь, нейроциркуляторная дистония) – II подгруппа;
- преэклампсия средней и тяжелой степени – III подгруппа.

Гемодинамический профиль определялся при госпитализации приборным (реоплетизмографическим) методом по Кубичеку [9] с использованием аппаратно-программного комплекса «Кентавр» (Екатеринбургский завод точного приборостроения) с определением в качестве основного показателя центральной гемодинамики ударного объема сердца (УОС). Для определения артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС) использовали отечественный реанимационный монитор УМ-300 (фирма «Ютас»). Значения минутного объема сердца (МОС), сердечный индекс (СИ), общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС) рассчитывали по общепринятой методике [5, 6, 9]. Параллельно приборному исследованию проводилось расчетное определение показателей центральной гемодинамики с использованием модифицированной формулы Старра [1, 5, 6]:

$$\text{УОС} = 113,3 - 0,58 \cdot \text{ПД} - 0,29 \cdot \text{ДД} - 9,4 \cdot \text{рост} / \text{масса тела}.$$

В качестве основного показателя гемодинамики определялся ударный объем сердца (УОС), производные показатели рассчитывались по общепринятым формулам [9]. Необходимый для расчетов показатель площади поверхности тела (S_t) рассчитывался по формуле:

$$S_t (\text{м}^2) = 0,0087 (\text{масса тела} + \text{рост}) - 0,26 [9].$$

Расчеты проводились с использованием программы Microsoft Excel.

После определения исходного гемодинамического профиля беременным с АГ назначалась селективная антигипертензивная терапия (САГТ), согласно рекомендациям более ранних исследований [1, 2, 8], с поэтапным мониторингом гемодинамического профиля на 1, 3 и 5-е сутки наблюдения. Значения гемодинамических показателей и гемодинамический профиль у беременных при АГ и неосложненной беременности соотносили с табличными данными (табл. 1).

Полученные при исследовании результаты обработаны с помощью статистических пакетов Statistika for Windows и Microsoft Excel с определением критерия достоверности $p \leq 0,05$ и коэффициента корреляции r_{xy} , (табл. 2, 3).

А К У Ш Е Р С Т В О

Таблица 1

Значения гемодинамических показателей и гемодинамический профиль у беременных при артериальной гипертензии и неосложненной беременности (по А.П. Зильбер, Е.М. Шифман 2004 г.)

Гемодинамический профиль	АД ср., мм рт. ст.	УОС, мл	МОС, л/мин	СИ, л/м ² • мин	ОПСС, дин/см • сек ⁵
Неосложненная беременность	85,7±4,6	49±10	4,2±0,3	3,64±0,28	905±83,7
Гиперкинетический	↑ 129,7±6,3	↑ 56±8,5	↑ 4,984±0,2	↑ 5,14±0,3	913±36,0
Гипокинетический	↑ 135,9±10	↑ 51±6,6	↑ 4,530±0,32	↑ 4,02±0,15	↑ 1600±78,9
Выраженный гипокинетический	↑ 145,3±8,6	↑ 37,3±3,6	↑ 4,608±0,23	↑ 2,56±0,33	↑ 2420±102,3

Таблица 2

Динамика показателей гемодинамического профиля у беременных с АГ при гипотензивной терапии препаратами выбора (А.П. Зильбер, Е.М. Шифман, 2004)

Тип гемодинамики	Базовые препараты коррекции АД	1-е сутки	3-и сутки	5-е сутки
Неосложненная беременность (нормокинетический)	Не применялись	Не проводилась	Не проводилась	Не проводилась
Гиперкинетический	-Блокаторы (анаприлин) до 2 мг/кг в сутки + фенигидин – 0,05 мг/кг в сутки	Без динамики	Нормокинетический	Нормокинетический
Слабовыраженный гипокинетический	Долегит до 12,3 мг/кг в сутки + фенигидин – 0,05 мг/кг в сутки	Без динамики	Нормокинетический	Нормокинетический
Выраженный гипокинетический	Клофелин 0,00375 мг/кг в сутки + фенигидин – 0,05 мг/кг в сутки	Без динамики	Гиперкинетический	Нормокинетический

Таблица 3

Показатели центральной гемодинамики и гемодинамического профиля у беременных с артериальной гипертензией различного генеза (приборный и расчетный методы определения)

Показатель	Неосложненная беременность (контрольная группа)			I подгруппа (гестационная гипертензия)			II подгруппа (хроническая гипертензия)			III группа (преэклампсия)		
	Приб.	Расч.	r _{xy}	Приб.	Расч.	r _{xy}	Приб.	Расч.	r _{xy}	Приб.	Расч.	r _{xy}
ЧСС	78±2			82±3			88±6			96±4		
АД, СДД	114/72±8, 86±6			148/82±9, 90±8			158/96±5, 117±7			162/116±10, 131±8		
УОС	58,2±2,4	55,2±3,5	0,540	56,4±3,23,2	52,4±3,43,4	0,548	48,6±2,62,8	42,2±3,13,1	0,545	44,2±4,64,6	39,6±4,24,2	0,553
МОС	4227±176	3978±116	0,570	4629±153	4264±149	0,525	4276±165	3696±161	0,538	3890±174	3800±170	0,558
СИ	2,3±0,4	2,2±0,36	0,565	2,57±0,43	2,36±0,3777	0,545	2,32±0,23	2,05±0,25	0,539	2,16±0,22	2,10±0,28	0,556
ОПСС	1684±143	1729±132 228	0,567	1555±171	1689±194	0,552	2189±116	2053±121	0,545	2817±143	2757±137	0,556
p≤	0,032	0,039	-----	0,031	0,035	-----	0,031	0,035	-----	0,034	0,032	-----
Количество обл-х	32			29			27			30		
ГП	Нормокинетический			Гиперкинетический			Гипокинетический			Гипокинетический		

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У пациенток контрольной группы (неосложненная беременность) при обоих методах определения (приборный/расчетный) отмечены нормальные показатели центральной гемодинамики – УОС – 58,2/55,2±2,4 мл, МОС-4227/3978±110 мл/мин, СИ – 2,3/2,2±0,36 л/м², ОПСС–1684/1729±132 дин • см/сек⁵, r_{xy}-0,565. Указанные параметры соответствовали нормокинетическому типу гемодинамики (см. табл. 1), что не требовало специальной терапии.

У беременных с явлениями гестационной гипертензии (I подгруппа) отмечено изменение гемодинамических показателей по гиперкинетическому типу – умеренная артериальная гипертензия, умеренно повышенные значения УОС и

МОС, СИ (2,57/2,36 л/м²), снижение ОПСС (1555/1689 дин • см/сек⁵), коэффициент корреляции r_{xy}-0,545. После назначения β-адреноблокаторов (анаприлин, атенолол) и блокаторов кальциевых каналов (нифедипин) наступала нормализация гемодинамического профиля на 3–5-е сутки (см. табл. 2).

Для пациенток с хронической АГ и преэклампсией (II и III подгруппы), независимо от метода определения, отмечены схожие изменения гемодинамического профиля по гипокинетическому типу разной степени выраженности. Последнее проявлялось умеренным снижением показателей ударного и минутного объемов сердца, сердечного индекса у беременных II подгруппы (УОС – 48,6±2,6 мл, МОС – 4286±165 мл/мин, СИ – 2,32±0,23 л/м²) и умеренным по-

вышением ОПСС до 2053 ± 121 дин • см/сек⁻⁵, что свидетельствовало об умеренно выраженном периферическом ангиоспазме. После начала САГТ (допегит, нифедипин) на 3-и сутки у беременных отмечена нормализация гемодинамического профиля (см. табл. 2, 3).

У беременных с клиникой преэклампсии (III подгруппа) были отмечены более выраженные изменения по гипокинетическому типу – значительное снижение ударного и минутного объемов сердца, сердечного индекса ($39,6 \pm 4,2$ мл, 3800 ± 170 мл/мин, $2,16 \pm 0,22$ л/м² соответственно) и значительное увеличение показателя ОПСС до $2189 - 2817 \pm 137$ дин • см/сек⁻⁵ (см. табл. 2). При проведении САГТ (клофелин, нифедипин) на 3-и сутки отмечали переход в гиперкинетический, на 5-е сутки нормализацию показателей гемодинамики (см. табл. 2, 3).

Сравнение результатов исследования показало высокий коэффициент корреляции ($r_{xy} = -0,556 - 0,570$) между результатами определения параметров центральной гемодинамики у беременных как приборным, так и расчетным методами. Разница при определении гемодинамического профиля расчетным методом по сравнению с приборным для различных показателей гемодинамики составила $\pm 7,2 - 8,4\%$ во всех группах обследованных пациенток. Последнее позволяет рекомендовать расчетное определение гемодинамического профиля в клинической практике у беременных с синдромом АГ для диагностики, выбора программы гипотензивной терапии и контроля ее эффективности. Важное значение имеет возможность применения модифицированного расчетного метода [1, 5, 6, 9] при отсутствии специального оборудования и обученного персонала в лечебном учреждении любого уровня аккредитации.

ВЫВОДЫ

1. Применение расчетного метода определения гемодинамического профиля у беременных с АГ позволяет получить достоверные результаты с низкой погрешностью измерения.
2. Определение гемодинамического профиля у беременных с АГ позволяет повысить качество диагностики, опти-

мизировать выбор селективной гипотензивной терапии и возможность проведения мониторинга эффективности лечения у рассматриваемого контингента больных на любом этапе оказания помощи.

Comparative analysis instrumental and calculation methods for determining hemodynamic profile in pregnant women with arterial hypertension V.V. Ramazanov, O.V. Golyanovskyy, V.P. Radzikhovskyy

A comparative study of the reliability of the instrument and the calculation methods for determining the hemodynamic profile in pregnant women with hypertension. Reliably established the high degree of correlation controlled hemodynamic parameters using both methods and feasibility of clinical application of the calculation method, buyout allows selective (selective) antihypertensive therapy.

Key words: pregnancy, hypertension, hemodynamic profile, methods of determination, pre-eclampsia.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зильбер А.П., Шифман Е.М. Акушерство глазами анестезиолога. – Петрозаводск, 1997. – 396 с.
2. Е.М. Шифман. Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром. – Петрозаводск: ИнтелТек, 2003. – 432 с.
3. Грищенко В.И. Современные методы диагностики и лечения позднего токсикоза беременных. – М.: Медицина, 1998. – 221 с.
4. Степанковская Г.К., Венцовский Б.М. Неотложные состояния в акушерстве и гинекологии. – К.: Здоров'я, 2000. – 321 с.
5. Гладун Е.В., Ецько Л.А., Гуранда С.В. Расчетный метод определения сердечного выброса при артериальной гипертензии, обуслов-
- ленной беременностью // Здоровоохранение. – 1991. – № 1. – С. 19–20.
6. Гладун Е.В., Вартапов В.Я., Шифман Е.М. Метод верификации гемодинамики при гестозе // Мед. кур. – 1991. – № 6. – С. 8–10.
7. Ариас Ф. Беременность и роды высокого риска. – М.: Медицина, 1989. – 214 с.
8. Макаров О.В., Николаев Н.Н., Волкова Е.В. Артериальная гипертензия у беременных // Акушерство и гинекология. – 2002. – № 3. – С. 3–6.
9. В.А. Корячкин, В.И. Страшнов, В.Н. Чуфаров. Клинические функциональные и лабораторные тесты в анестезиологии и интенсивной терапии. – СПб., 2004. – 303 с.

Порушення менструальної функції на тлі хронічних запальних захворювань статевих органів у жінок фертильного віку та їх корекція

Вл.В. Подольський

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

У статті представлені дані клініко-епідеміологічних, ультразвукових, доплерометричних, гістологічних досліджень при порушеннях менструальної функції на тлі ХЗЗСО у жінок фертильного віку.

Проаналізовано залежність змін, що виникають в органах репродуктивної системи, від рівня ураження та від терміну загоєння після лікування в анамнезі.

Встановлені найбільш часті види порушень менструального циклу в жінок з ХЗЗСО. Виявлені зміни дозволяють стверджувати, що запальний процес в органах репродуктивної системи призводить до змін кровопостачання в матці та яєчниках, що, у свою чергу, зменшує можливості досягнення лікувального ефекту в жінок з ХЗЗСО.

Запропонований метод корекції порушення мікроциркуляції в жінок із ХЗЗСО.

Ключові слова: хронічні запальні захворювання статевих органів, порушення менструальної функції, гормональний гомеостаз, порушення мікроциркуляції, ендометрій, гемодинаміка.

Об'єктивною реальністю сьогодення є стійке погіршення стану репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку, що проживають на території України [4, 5].

Наші попередні дослідження дозволяють стверджувати, що хронічні запальні захворювання статевих органів (ХЗЗСО) є тим підґрунтям, на якому виникають стійкі порушення репродуктивного здоров'я, в тому числі і менструальної функції. Сутність цих порушень та змін, ними спричинених, що виникають в організмі жінки, залежать від багатьох факторів [4, 6, 7].

За даними літератури, існування хронічного запалення геніталій призводить у 65–70% випадків до виникнення порушень менструальної функції у формі менометрорагії, олігоменореї, синдрому передменструального напруження. Провідну роль у патогенезі цих змін відіграють функціональні порушення центральних і периферійних ланок гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, зниження функціональної активності і резервних можливостей симпатоадреналової системи [3, 6].

Слід зазначити, що більше 50% жінок, які страждають на ХЗЗСО, мають різні порушення гормонального гомеостазу. Зміни менструальної функції у таких жінок залежать не тільки від характеру гормональних порушень, але і від рівня ураження статевих органів, оскільки відомо, що при гормональних порушеннях інфікованість піхви і цервікального каналу патогенними мікроорганізмами обернено пропорційна вмісту лакто- і біфідобактерій.

За даними деяких авторів, при ускладненій хламідійній інфекції спостерігаються ендокринні порушення на рівні гормонів гіпофіза, наднирників, яєчників, вираженість яких корелює з клінічними проявами інфекції в жінок [2, 8].

Наші попередні дослідження показали, що в жінок із хронічним запаленням геніталій відзначено підвищення напруженості регуляторних ланок гормональної системи. Найбільш виражені циклічні зміни виявлені в секреції

тестостерону, прогестерону, пролактину, кортизолу і естрадіолу. У таких жінок також відзначаються порушення функціонування гіпофізарно-яєчникової системи, які полягають у підвищенні рівнів ЛГ і ФСГ в I фазі менструального циклу до 7,6 МО/л і 9,4 МО/л відповідно, а також у II фазі менструального циклу – до 14,3 МО/л і 6,3 МО/л відповідно. При цьому овуляторний менструальний цикл спостерігається у переважній більшості жінок, хворих на ХЗЗСО (78%); ановуляторний цикл виявлено при гіперпролактинемії та мультифолікулярних яєчниках (18%) [6].

Відомо, що при овуляторному менструальному циклі спостерігаються такі типи гормональних порушень: недостатність лютетінової фази циклу – у 30,76% жінок; недостатність обох фаз циклу – у 12,82% пацієнток без порушень репродуктивної функції та в 33,33% хворих із безплідністю, гіпоестрогенний менструальний цикл – у 23,08% та в 36,11% жінок відповідно. У жінок з ХЗЗСО концентрація естрадіолу і прогестерону як у фолікулінову, так і лютетінову фазу циклу знижена порівняно зі здоровими жінками. Рівень ФСГ, ЛГ та пролактину в жінок із безплідністю суттєво вищий показників контрольної групи в усі фази циклу [1–3].

У хворих із ХЗЗСО спостерігаються як двофазні, так і ановуляторні менструальні цикли, персистенція фолікула, що зумовлює високу частоту безплідності внаслідок неправильного функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи. В разі тривалого перебігу захворювання дані зміни можуть мати необоротний характер, що зумовлює необхідність призначення в комплексному лікуванні засобів, які регулюють менструальну функцію [2–4].

За наявності ХЗЗСО, як при будь-якому запальному процесі, у вогнищі запалення можуть змінюватись мікроциркуляція та реологічні властивості крові, що може, у свою чергу, погіршувати доступ лікарських речовин у уражені запальним процесом тканини і органи. Це питання потребує уваги і дослідження [2, 4, 7, 10, 11].

Ставлення до корекції порушення менструального циклу в лікуванні ХЗЗСО неоднозначне. У роботах останніх років усе частіше згадується доцільність призначення гормональних і інших засобів, що коригують менструальний цикл [14, 15].

У даний час ведеться глибоке вивчення застосування оральних контрацептивів у лікуванні ХЗЗСО, і хоча мало даних про фармакодинаміку оральних контрацептивів у застосуванні з антибактеріальними препаратами й ефективності їхніх взаємодій у лікуванні специфічних інфекцій, на думку ряду авторів, гормональний фактор може забезпечити більш ясне розуміння і більш ефективне лікування випадків інфекцій, найбільш резистентних до терапії, у жінок з гормональними порушеннями [13, 14].

Гормональні зміни, що виявляються у жінок з ХЗЗСО, свідчать про вагомий вплив запального процесу на функціональний стан яєчників, а, отже, і гіпоталамо-

гіпофізарно-яєчникову систему в цілому. Цей факт свідчить про першорядність етіологічного лікування, необхідність подальшої гормональної корекції, яка повинна проводитися з урахуванням виявлених змін

Метою нашої роботи стало вивчення особливостей менструальної функції, змін рівня статевих гормонів та морфофункціонального стану в жінок з ХЗЗСО, а також визначення найбільш ефективних шляхів корекції виявлених порушень.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Нами проводилися дослідження в різних напрямках, а саме: клініко-епідеміологічні дослідження, спрямовані на визначення частоти і структури ЗЗСО та змін менструальної функції. Визначали також рівень статевих гормонів. Ультразвукові, доплерометричні та гістологічні дослідження дозволили визначити морфофункціональний стан репродуктивних органів.

Для проведення досліджень був обраний Дніпровський район м. Києва, в якому проживає близько 350 тис. мешканців.

Для проведення клініко-епідеміологічних досліджень була створена спеціальна програма. На першому етапі проводився збір інформації на паперові носії. Для цього була спеціально створена анкета, що дозволила висвітлити дані подальшого катанезу щодо ХЗЗСО та ускладнень у стані репродуктивного здоров'я, які виникали в обстежених жінок. Наступним етапом було перенесення інформації з паперових носіїв у пам'ять комп'ютера та створення бази даних, що дозволило після оброблення даних за допомогою спеціально створеної програми визначити не тільки показники, що визначалися метою дослідження, але і існуючі фактори ризику.

Ультразвукові та доплерометричні дослідження проводилися на апараті Mindray DC-3. Гістологічний стан ендометрія визначався за допомогою пайпель-тесту з подальшим дослідженням отриманого матеріалу під електронним мікроскопом. Гормональні дослідження проводились імуноферментними методами з використанням діагностичних тест-систем виробництва фірми XEMA (Росія). Оптична цінність вимірювання на фотометрі MSR-1000 при довжині хвилі 450 нм. Дослідження вмісту статевих гормонів проводилось із урахуванням фаз менструального циклу.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ДОСЛІДЖЕННЯ

Проведені клініко-епідеміологічні дослідження показали, що із 1000 жінок фертильного віку на ХЗЗСО страждали 240. Усі обстежені жінки були дітородного віку. Серед них за характером праці найбільшою групою були службовці – 123 (51,2%) та робітниці – 72 жінки (30%). Шкідливий характер праці відзначали 27 жінок (11,2%).

Із супутніх захворювань найбільш часто спостерігалася нейроциркуляторна астенія – виявлена у 87 жінок (36,2%).

Катанестичні дані обстежених жінок щодо захворюваності на ХЗЗСО протягом 10 років залежно від рівня ураження статевих органів запальним процесом дозволяють усіх пацієнток розподілити на три групи по 80 у кожній. Отримані результати залежно від терміну загострення запальних захворювань статевих органів наведено в табл. 1.

Як свідчать дані табл. 1, найбільш часто загострення нижнього рівня статевих органів спостерігалось через 3 роки після лікування – у 65 жінок (81,2%), верхнього рівня через 5 і 7 років після лікування – у 39 (48,7%) та 55 жінок (68,7%) відповідно. Поряд з цим загострення і нижнього, і верхнього рівнів статевих органів найбільш часто спостерігалось через 5 та 7 років після лікування.

Нами з'ясована частота загострень захворювань протягом року залежно від давності загострення після лікування (табл. 2).

Так, найбільшу кількість загострень протягом року (4 і більше) мали жінки через 5 років після проведеного попереднього лікування (42,1%), а найменша кількість загострень протягом року (від 1 до 2) виявлена в жінок через 3 роки після проведеного лікування.

У жінок із ХЗЗСО спостерігаються такі порушення репродуктивного здоров'я, як безплідність – у 104 (43,3%) та порушення менструального циклу – у 101 (42,1%).

Дані про характер порушень менструальної функції відповідно до існуючої класифікації за МКХ-10, прийнятої в Україні, представлені в табл. 3.

Результати наших досліджень показали, що найбільш виражені зміни менструальної функції відбуваються при ураженні запальним процесом верхнього та нижнього і верхнього рівнів статевих органів.

Слід зазначити, що в жінок з вторинною олігоменореєю, яка виявлялася у 23 (22,7%) жінок із ХЗЗСО, встановлено 3 варіанти порушень:

Таблиця 1

Частота загострення хронічних запальних захворювань статевих органів у жінок залежно від рівня їх ураження та терміну загострення захворювання

Термін загострення після лікування в анамнезі	Рівень ураження статевих органів		
	Нижній (n=80)	Верхній (n=80)	Верхній та нижній (n=80)
Через 3 роки, n (%)	65 (81,2)	12 (15)	8 (10)
Через 5 років, n (%)	41 (51,2)	39 (48,7)	35 (43,7)
Через 7 років, n (%)	9 (11,2)	55 (68,7)	34 (42,5)

Таблиця 2

Частота загострень (протягом року) хронічних запальних захворювань статевих органів у жінок залежно від терміну загострення захворювання (по роках)

Термін загострення після лікування в анамнезі	Кількість загострень (рази)		
	1-2	3	4 і більше
Через 3 роки, n (%)	55 (23)	35 (14,5)	-
Через 5 років, n (%)	47 (19,6)	72 (30)	101 (42,1)
Через 7 років, n (%)	27 (11,2)	60 (25)	68 (28,3)
Через 10 років, n (%)	51 (21,2)	58 (24,1)	39 (16,2)

Таблиця 3

Особливості змін менструальної функції в жінок із хронічними запальними захворюваннями статевих органів залежно від рівня їх ураження

Тип порушення менструальної функції (n=101)	Рівень ураження статевих органів		
	Нижній	Верхній	Верхній та нижній
Вторинна аменорея, n (%)	1 (0,99)	3 (2,9)	4 (3,9)
Вторинна олігоменорея, n (%)	11 (10,9)	19 (18,8)	23 (22,9)
Надмірна і часта менструація з нерегулярним циклом, n (%)	4 (3,9)	9 (8,9)	10 (9,9)
Надмірна і часта менструація з регулярним циклом, n (%)	5 (4,9)	5 (4,9)	7 (6,9)

Таблиця 4

Особливості змін менструальної функції в жінок із хронічними запальними захворюваннями статевих органів залежно від терміну загострення захворювання

Тип порушення менструальної функції (n=101)	Термін загострення після лікування (по роках)			
	Через 3 роки	Через 5 років	Через 7 років	Через 10 років
Вторинна аменорея, n (%)	1 (0,99)	1 (0,99)	3 (2,9)	2 (1,9)
Вторинна олігоменорея, n (%)	7 (6,9)	15 (14,8)	15 (14,8)	16 (15,8)
Надмірна і часта менструація з регулярним циклом, n (%)	3 (2,9)	4 (3,9)	5 (4,9)	5 (4,9)
Надмірна і часта менструація з нерегулярним циклом, n (%)	4 (3,9)	5 (4,9)	6 (5,9)	8 (7,9)

- подовження фолікулярної фази циклу без порушення лютеїнової фази циклу – у 3 жінок (1,3%);
 - подовження фолікулярної фази циклу, поєднане з недостатністю лютеїнової фази – у 12 жінок (52,2%);
 - нормальна фолікулярна фаза менструального циклу з недостатністю лютеїнової фази циклу – у 8 жінок (34,8%).

У жінок з подовженою фолікулярною фазою циклу виявлялися ще такі порушення, як персистенція домінантного фолікула (у 10 жінок – 43,5%) та атрезія домінантного фолікула (у 3 жінок – 13%).

Дані про особливості змін менструальної функції в жінок із ХЗЗСО залежно від терміну загострення захворювання представлені в табл. 4.

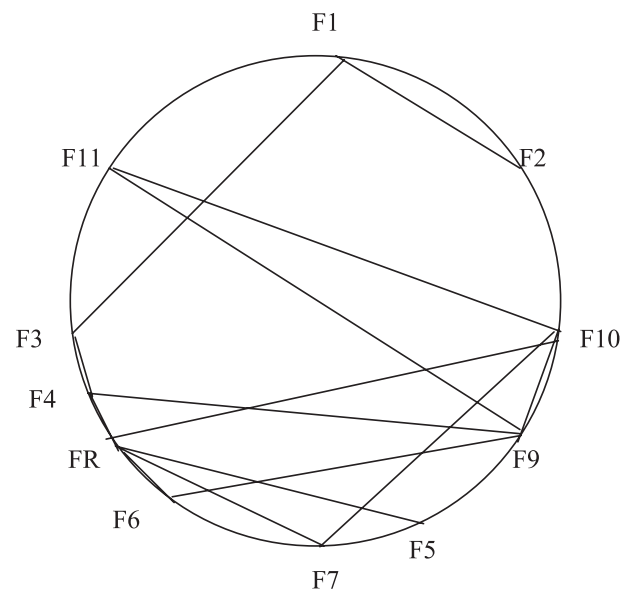
З наведених у табл. 4 даних видно, що вторинна олігоменорея частіше спостерігається в жінок, що мали термін повторних загострень захворювань через 5, 7 та 10 років, що може бути показником виснаження гормонального прогестеронового резерву організму.

Оскільки порушення менструальної функції, у свою чергу, можуть бути причиною ненастання вагітності, ми вирішили з'ясувати найбільш часті і значущі фактори, що можуть впливати на прояви порушень саме менструальної функції.

Нами детально вивчені групи факторів, які характеризували стан репродуктивного здоров'я в обстежених жінок, психоемоційні фактори, особливості сексуального здоров'я, стану загального здоров'я та роль соціальних факторів.

Було з'ясовано, що всі групи перелічених факторів тією чи іншою мірою впливають на розвиток порушень менструальної функції в обстежених жінок. Для прикладу наводимо кореляційний портрет взаємодії між найбільш інформативними факторами щодо прогнозування порушень репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку з порушенням менструального циклу (рисунок).

Аналіз отриманих результатів математичного моделювання показує, що результуюча, а саме те явище, яке вивчалось: порушення менструальної функції FR, має прямий зв'язок із ХЗЗСО та такими факторами акушерського анам-



Кореляційний портрет стану репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку з порушенням менструального циклу

Умовні позначення:

- F1 – непліддя;
- F2 – невиношування вагітності;
- F3 – порушений стан новонародженого в попередніх пологах;
- F4 – патологічні пологи;
- F5 – мертвонароджуваність в анамнезі;
- F6 – акушерські кровотечі;
- F7 – ускладнення пізнього післяпологового періоду (запального генезу);
- F9 – порушення нейроендокринної регуляції в гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій системі;
- F10 – хронічні запальні захворювання жіночих статевих органів;
- F11 – гінекологічні захворювання неінфекційної етіології;
- FR – результуюча факторів.

Допплерометричні показники кровотоку в маткових судинах у жінок із ХЗЗСО залежно від рівня ураження статевих органів (до лікування)

Допплерометричні показники	Рівень ураження статевих органів	Досліджувані судини				
		Маткові судини	Аркуатні судини	Радіальні судини	Базальні судини	Спіральні судини
Пульсаційний індекс у жінок із ХЗЗСО	Нижній	2,41±0,06	1,52±0,03	1,16±0,06	0,97±0,06	не визначався
	Верхній	2,61±0,08	1,65±0,02	1,26±0,04	1,05±0,08	не визначався
	Верхній та нижній	2,82±0,02	1,77±0,09	1,36±0,02	1,13±0,09	не визначався
Значення показника у здорових жінок	-	2,03	1,28	0,98	0,82	0,45
Індекс резистентності у жінок із ХЗЗСО	Нижній	0,96±0,04	0,72±0,06	0,64±0,3	0,54±0,07	не визначався
	Верхній	1,04±0,05	0,78±0,07	0,69±0,07	0,59±0,04	не визначався
	Верхній та нижній	1,12±0,06	0,84±0,08	0,75±0,01	0,63±0,09	не визначався
Значення показника у здорових жінок	-	0,81	0,61	0,54	0,46	0,33
Систолю-діастолічне відношення у жінок із ХЗЗСО	Нижній	7,54±0,04	3,54±0,06	2,62±0,09	2,32±0,01	не визначався
	Верхній	8,17±0,03	3,84±0,04	2,85±0,01	2,51±0,06	не визначався
	Верхній та нижній	1,12±0,06	4,14±0,02	3,07±0,02	2,71±0,01	не визначався
Значення показника у здорових жінок	-	6,34	2,98	2,21	1,95	1,68

Таблиця 6

Допплерометричні показники кровотоку в яєчникових судинах у жінок із ХЗЗСО у фолікулярну та лютеїнову фази менструального циклу (до та після лікування)

Допплерометричні показники	Рівень ураження статевих органів	Фаза менструального циклу			
		Фолікулярна		Лютеїнова	
		До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Пульсаційний індекс у жінок із ХЗЗСО	Нижній	1,4±0,1	1,27±0,05	1,15±0,05	1,01±0,05
	Верхній	1,54±0,1	1,33±0,1	1,23±0,05	1,08±0,05
	Верхній та нижній	1,68±0,14	1,36±0,1	1,34±0,05	1,08±0,05
Значення показника у здорових жінок	-	1,2±0,1	-	0,98±0,05	-
Індекс резистентності у жінок із ХЗЗСО	Нижній	1,14±0,06	1,02±0,02	0,98	0,89
	Верхній	1,24±0,08	1,05±0,05	1,04	0,92
	Верхній та нижній	1,33±0,1	1,06±0,05	1,12	0,96
Значення показника у здорових жінок	-	0,95±0,05	-	0,81±0,05	-
Систолю-діастолічне відношення у жінок із ХЗЗСО	Нижній	4,89±0,01	4,56±0,02	4,1±0,05	3,82±0,9
	Верхній	5,30±0,02	4,7±0,08	4,45±0,01	4,00±0,02
	Верхній та нижній	5,71±0,03	4,97±0,03	4,79±0,05	4,17±0,04
Значення показника у здорових жінок	-	4,11	-	3,45	-

незу, як патологічні пологи, акушерські кровотечі, мертвонароджуваність та ускладнення в післяпологовий період (запального генезу).

Відомо, що запальний процес викликає зміни в кровопостачанні органів і тканин, уражених запаленням. Саме тому стан кровотоку в органах репродуктивної системи вивчався за допомогою доплерометричних досліджень.

Дослідження кровотоку проведені в маткових, аркуатних, радіальних, базальних і спіральних судинах матки та в яєчникових судинах залежно від рівня ураження запальним

процесом статевих органів та фази менструального циклу (табл. 5,6).

Результати цих досліджень показали, що на всіх рівнях судин статевих органів відбуваються зміни кровотоку, які проявляються у збільшенні показників судинної резистентності. Ці зміни залежать від рівня ураження статевих органів та калібру досліджуваних судин. Найбільш виражені зміни кровотоку спостерігалися в разі поєднання ураження запальним процесом статевих органів нижнього та верхнього рівнів (збільшення показників спостерігалися

від 31 до 39% від показників здорових жінок). У разі верхнього рівня ураження запальним процесом статевих органів ці зміни були також достатньо вираженими (збільшення показників спостерігалися від 25 до 29% від показників здорових жінок). У разі ураження тільки нижнього рівня статевих органів зміни кровотоку були збільшені від 17 до 19%.

Щодо змін кровотоку залежно від калібру судин, слід зазначити, що в спіральних судинах кровоток не визначався, що може бути результатом або їх різкого спазму, або наявності тромбів.

Подібні зміни кровотоку спостерігалися в яєчникових судинах у жінок із ХЗЗСО.

Найбільші зміни також спостерігалися в жінок з поєднаним ураженням верхнього та нижнього рівнів статевих органів.

У жінок із ЗЗСО показники судинної резистентності збільшені порівняно із показником у здорових жінок. Поряд з цим не відбувається необхідного зниження показника судинної резистентності в лютеїнову фазу циклу, що відображається на порушенні функціонування яєчників. У цих жінок достовірно збільшується частота кістоутворення на тлі подовження лютеїнової фази циклу.

Гістологічне дослідження матеріалу, отриманого при пайпель-біопсії до лікування, показало у всіх пацієнток наявність недостатності лютеїнової фази менструального циклу. У 69,3% пацієнток (n=70) не відзначалося ознак апоптозу в ендометрії; у 84,2% (n=85) виявлено збільшення діаметра залоз та зниження секреторної активності. Набряк стромы спостерігався в 74,3% випадків (n=75), у 79,2% випадків (n=80) спостерігалася лімфоцитарна інфільтрація стромы.

Корекція виявлених змін кровотоку в репродуктивних органах з успіхом може проводитися препаратом Актовегін (виробництво фірми «Nucomed»). Цей препарат є гемодіалізатом, який отримали за допомогою високоочищеної фільтрації з крові телят. Препарат містить органічні низкомолекулярні амінокислоти, олігопептиди, нуклеозиди, продукти природного та жирового обміну: олігосахариди і гліколіпіди, електроліти і мікроелементи.

Препарат випускається у формі драже, що містить 200 мг сухої речовини, та у формі розчину, 1 мл якого містить 40 мг сухої маси гемодіалізату. Наш вибір зупинився саме на цьому препараті, оскільки основою фармакологічної дії Актовегіну є його вплив на внутрішньоклітинний метаболізм.

Актовегін справляє виражену дію в разі гіпоксичного ураження тканин, а шлях реалізації цієї дії полягає в системному впливі на організм і посиленні кисневого енергообміну в клітинах усіх органів і систем. Механізм дії препарату докладно вивчено фірмою-виробником. При цьому доведено, що значне поліпшення мікроциркуляції відбувається в основному завдяки поліпшенню аеробного енергообміну в судинних клітинах і вивільненню простагліцину і оксиду азоту.

Це дозволяє досягти вазодилатації і зниження показників периферійного судинного опору.

Для лікування виявлених змін кровотоку в маткових та яєчникових судинах у жінок із ХЗЗСО та порушеннями менструальної функції, що виникли на їх підґрунті, в комплексній терапії використовувався препарат Актовегін по 200 мг тричі на добу протягом 21 дня в разі ураження статевих органів на нижньому рівні. У випадках виявлення значних гемодинамічних порушень (при верхньому і верхньому та нижньому рівнях ураження статевих органів) Актовегін призначався інфузійно: 160 мг на 200 мл ізотонічного розчину натрію хлориду 1 раз на добу, на курс – не менше 10 введень.

Результати змін кровотоку в судинах матки і яєчників після лікування свідчать про покращання прохідності судин. Важливим показником цих змін є відновлення кровотоку в спіральних судинах (табл. 6, 7).

Отже, можна з впевненістю констатувати, що при запальних захворюваннях статевих органів, що супроводжуються порушеннями менструальної функції, відбуваються зміни в кровопостачанні органів репродуктивної системи (матки та яєчників). Це може бути однією з причин неефективності протизапальних і гормональних методів лікування цих станів, оскільки до органів з кровотоком або зовсім не потрапляють етіотропні лікарські засоби, або потрапляють в незначній кількості.

Таблиця 7

Допплерометричні показники кровотоку в маткових судинах у жінок із ХЗЗСО залежно від рівня ураження статевих органів (після лікування)

Допплерометричні показники	Рівень ураження статевих органів	Досліджувані судини				
		Маткові судини	Аркуатні судини	Радіальні судини	Базальні судини	Спіральні судини
Пульсаційний індекс у жінок із ХЗЗСО	Нижній	2,25±0,02	1,42±0,01	1,08±0,08	0,91±0,01	0,49±0,09
	Верхній	3,35±0,05	1,48±0,05	1,13±0,07	0,95±0,01	0,52±0,02
	Верхній та нижній	2,45±0,02	1,54±0,08	1,18±0,06	0,99±0,02	0,54±0,05
Значення показника у здорових жінок	-	-	-	-	-	-
Індекс резистентності у жінок із ХЗЗСО	Нижній	0,89±0,09	0,67±0,07	0,59±0,09	0,51±0,01	0,36±0,06
	Верхній	0,93±0,1	0,70±0,08	0,62±0,06	0,53±0,04	0,38±0,03
	Верхній та нижній	0,98±0,01	0,73±0,08	0,65±0,04	0,55±0,06	0,39±0,09
Значення показника у здорових жінок	-	-	-	-	-	-
Систола-діастолічне відношення у жінок із ХЗЗСО	Нижній	7,03±0,07	3,30±0,08	2,45±0,03	2,16±0,05	1,86±0,05
	Верхній	7,35±0,04	3,45±0,07	2,56±0,04	2,26±0,02	1,94±0,08
	Верхній та нижній	7,67±0,02	3,60±0,06	2,67±0,04	2,35±0,09	2,03±0,03
Значення показника у здорових жінок	-	-	-	-	-	-

ВИСНОВКИ

1. У разі ХЗЗСО у жінок відбуваються зміни менструальної функції, які частіше супроводжуються недостатністю лютеїнової фази менструального циклу.
2. У жінок з цією патологією відбуваються зміни в кровопостачанні матки і яєчників.
3. Для корекції виявлених змін у кровотоці матки і яєчників може з успіхом використовуватись препарат Актювегін (виробництво фірми «Nусomed»), якій доцільно включити в комплексну терапію.

**Нарушение менструальной функции на фоне хронических воспалительных заболеваний половых органов у женщин фертильного возраста и их коррекция
Вл.В. Подольский**

В статье представлены данные клинико-эпидемиологических, ультразвуковых, доплерометрических, гистологических исследований при нарушениях менструальной функции на фоне ХВЗПО у женщин фертильного возраста. Проанализирована зависимость изменений, возникающих в органах репродуктивной системы, от уровня поражения и от срока обострения после лечения в анамнезе. Установлены наиболее частые виды нарушений менструального цикла у женщин с ХВЗПО. Выявленные изменения позволяют утверждать, что воспалительный процесс в органах репродуктивной системы приводит к изменениям микроциркуляции, которая, в свою очередь, уменьшает возможности коррекции гормональных нарушений, возникающих у женщин с ХВЗПО. Предложен метод коррекции нарушений микроциркуляции у женщин с ХВЗПО.

Ключевые слова: хронические воспалительные заболевания половых органов, нарушения менструальной функции, гормональный гомеостаз, нарушения микроциркуляции, эндометрий, гемодинамика.

**Menstrual dysfunction on a background of chronic inflammatory diseases of the genital organs in women of childbearing age and their correction
V. V. Podolsky**

Information about clinical-epidemiological, ultrasonic, dopplerometrical, histological researches in violations of menstrual function on a background of chronic pelvic inflammatory diseases for the women of fertile age is presented in the article. Dependence of changes, that are taking place in the organs of the female reproductive system from the level of inflammation and from the term of manifestation of symptoms after treatment in anamnesis is analysed. The most frequent types of violations of menstrual cycle are found for women with chronic pelvic inflammatory diseases. The exposed changes allow asserting, that an inflammatory process in the organs of the reproductive system results in changes of microcirculation which, in same queue diminishes possibilities of correction of hormonal violations, which is taking place for women with chronic pelvic inflammatory diseases.

The method of correction of violations of microcirculation is offered for women with chronic pelvic inflammatory diseases.

Key words: chronic pelvic inflammatory diseases, violations of menstrual function, hormonal homeostasis, violations of microcirculation, endometrium, hemodynamics.

ЛІТЕРАТУРА

1. Запорожан В.Н. Акушерство и гинекология. В двух книгах. – К.: Здоров'я, 2001. – 820 с.
2. Запорожан В.Н., Цегельський М.Р. Гінекологічна патологія: Атлас/ Навч. посібник. – Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2002. – 308 с.
3. Запорожан В.Н. Руководство по эндокринной гинекологии /Под ред. Е.М. Вихляевой. – М.: Мед. информ. агенство, 1997. – 764 с.
4. Подольский В.В., Туманова Л.Е., Дронова В.Л. и др. Хронические воспалительные заболевания половых органов у женщин фертильного возраста как причина осложнений в гинекологии акушерстве //Неонатология, хирургия и перинатальная медицина. – 2011. – Т. 1, № 1. – С. 127–132.
5. Подольский В.В., Дронова В.Л., Теслюк Р.С., Подольский В.В. Клініко-епідеміологічні та соціологічні дослідження щодо сучасних новітніх технологій (діагностики та лікування запальних захворювань статевих органів) з доведеною ефективністю для покращення репродуктивного здоров'я жінок фертильного віку // Здоровье женщины. – 2010. – № 4 (50). – С. 108–110.
6. Подольський В.В. Гормональні характеристики менструального циклу в жінок із хронічними запальними захворюваннями статевих органів залежно від типу статевої конституції // Здоровья женщины. – 2012. – № 2 (68). – С. 177–180.
7. Подольский В.В., Задорожная Т.Д., Подольский В.В. Гиперплазия эндометрия, возникающая на фоне хронических воспалительных заболеваний половых органов при инфицировании вирусом простого герпеса 2-го типа, как одна из причин нарушения репродуктивного здоровья у женщин фертильного возраста //Здоровье женщины. – 2011. – № 10 (66). – С. 118–120.
8. Подольский В.В., Подольский В.В. Хламидии как причина хронических воспалительных заболеваний половых органов у женщин фертильного возраста //Здоровье женщины. – 2010. – № 7 (53). – С. 54–56.
9. Митьков В.В., Медведев М.В. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике. – М., 1997.
10. Допплерография в гинекологии / Под. ред. Зыкина Б.И., Медведева М.В. – М.: РАВУЗДПГ, Реальное время, 2000. – 152 с.
11. Проскуракова О.В., Лелюк С.Э. Ультразвуковое исследование венозных сосудов неизмененных внутренних половых органов женщины // Эхография. – 2000. – Т. 1, № 1. – С. 115–122.
12. Rees D.D., Palmer R.M., Monkada S. Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of blood pressure. Pros Natl Acad Sci USA, 1989. – 86:3375–3378.
13. Zeun S., Lu M., Uddin A. et al. Pharmacokinetics of an oral contraceptive containing oestradiolvalerate and dienogest // Eur. J. Contracept. Reprod. Health Care1. – 2009. – V. 4 (3). – P. 221–232.
14. Guida M., Bifulco G., Di SpiezioSardo A. et al. Review of the safety, efficacy and patient acceptability of the combined dienogest/estradiol valerate contraceptive pill // Int. J. Womens Health. – 2010. – V. 2. – P. 279–290.
15. Ahrendt H.J., Makalova D., Parke S. et al. Bleeding pattern and cycle control with an estradiolbased oral contraceptive: a seven-cycle, randomized comparative trial of estradiol valerate/dienogest and ethinyl estradiol/levonorgestrel // Contraception. – 2009. – V. 80 (5). – P. 436–444.

Гепациф комби в комплексном лечении неспецифических бактериальных вагинитов

В.А. Бенюк, Т.Р. Никонюк

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

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что применение препарата Гепациф комби оказывает выраженный терапевтический эффект при лечении неспецифического бактериального вагинита. В практическом отношении препарат хорошо переносится больными, не вызывает аллергических реакций, что позволяет рекомендовать его для широкого применения при лечении неспецифического бактериального вагинита.

Ключевые слова: неспецифический бактериальный вагинит, микст-инфекция, воспалительные заболевания гениталий, лечение.

Проблема роста инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), и воспалительных заболеваний женских половых органов является традиционно актуальной на протяжении последних лет. Бактериальные влагалищные инфекции занимают ведущее место в структуре гинекологической заболеваемости, частота которых колеблется от 30 до 80% среди женщин репродуктивного возраста [9]. Высокий уровень данной патологии обусловлен значительным изменением этиологической структуры воспалительных процессов с преобладанием микст-форм, дисгормональными и иммунными нарушениями, неблагоприятным влиянием экологической ситуации, а также ростом соматической заболеваемости, что определяет социальную и экономическую значимость данной проблемы [1–4].

Наиболее часто среди бактериальных инфекционных заболеваний женской половой сферы встречается бактериальный вагинит (БВ) неспецифической этиологии (до 84%) [9]. Нарушение любого звена в цепи вагинальной экосистемы приводит к значительному росту условно-патогенной и патогенной микрофлоры, изменению соотношения аэробов и анаэробов, что приводит к дисбиозу вагинального биотопа с характерным симптомокомплексом. Кроме микроорганизмов, ассоциированных с бактериальным вагинозом (*Prevotella spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Mobiluncus spp.*, *Gardnerella vaginalis*, *Mycoplasma hominis* и проч.), обнаруживается целый ряд возбудителей, продуцирующих субстанции с высокой цитотоксической активностью и повреждающим воздействием на эпителиоциты, что вызывает развитие вагинитов и восходящего инфицирования [5, 6].

Современный уровень клинической микробиологии позволяет расширить представление о состоянии микробиоценоза половых путей женщины и доказать, что это, прежде всего, стабильная, саморегулируемая система, основанная на принципах взаимодействия микробных групп разнонаправленного биологического действия (сапрофитов и патогенов). С другой стороны, определены факторы, вследствие действия которых нормальная влагалищная флора может приобретать патогенные свойства и вызывать развитие острого или хронического воспаления вульвы, влагалища, шейки и тела матки. К ним следует отнести неконтролируемое или нерациональное применение антибиотиков; широкое использование средств гормональной коррекции без учета исходного состояния репродуктивной системы; неупорядоченные половые отношения; рост частоты трансмиссивного инфицирования; распростране-

ние обменных заболеваний с преимущественным поражением органов ЖКТ; хронические воспалительные процессы органов мочеполовой системы. В свою очередь, БВ значительно повышают риск развития осложненной беременности и родов (невынашивание и недонашивание, преждевременное излитие околоплодных вод, хориоамниониты), инфицирование плода и новорожденного. В послеродовой период БВ может вызывать развитие метроэндометрита, перитонита, септических осложнений [10]. В последние годы появились стертые и атипичные формы заболевания, хронические, рецидивирующие, резистентные к используемой терапии. Это обуславливает поиск новых лекарственных средств и схем терапии, воздействующих на этиологический фактор, повышающих иммунологическую резистентность организма [9,10]. Для диагностики БВ основополагающее значение имеет бактериоскопия влагалищного содержимого, а также бактериологические исследования с идентификацией возбудителя, антибиограммой.

Проблема лечения БВ остается окончательно нерешенной, что диктует необходимость поиска новых терапевтических направлений и методов, в частности, применения рациональной антибиотикотерапии [5–7]. В настоящее время существует множество синтетических, комбинированных антибактериальных препаратов, которые могут использоваться для лечения БВ как в стационарных, так и в амбулаторных условиях. Каждый из препаратов имеет свои фармакокинетические и фармакодинамические параметры, которые составляют специфичность препарата. Поэтому перед практикующим врачом стоит сложная задача в выборе терапии. Следует учитывать несколько факторов: эффективность, переносимость, токсичность, комплаентность, стоимость терапии, а также фармако-экономическую целесообразность.

Целью нашего исследования было повышение эффективности лечения БВ неспецифической этиологии с применением комбинированного антибактериального препарата Гепациф комби.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 70 женщин репродуктивного возраста с бактериальным неспецифическим вагинитом. Верификацию диагноза осуществляли на основании анамнеза, клинических данных и результатов комплексного лабораторного обследования. Для выполнения поставленной цели необходимо было решить следующие задачи:

1) оценить клиническую эффективность препарата Гепациф комби при лечении неспецифического БВ;

2) оценить переносимость и безопасность препарата на основании данных клинического и лабораторного исследований.

Больные были рандомизированы на 2 группы – основную и группу сравнения, идентичные по возрасту, степени выраженности и длительности воспалительного процесса. Обследуемые пациентки были в возрасте от 18 до 45 лет. В группу сравнения вошли 35 женщин с неспецифическим БВ, которые получали антебактериальную терапию с внутримышечным использованием цефтриаксона по традиционной методике.

Основную группу составили 35 пациенток репродуктивного возраста, которым для лечения неспецифического БВ назначал-

ся комбинированный антибактериальный препарат Гепациф комби внутримышечно по 2 г каждые 12 ч в течение 5 сут. Форма выпуска препарата – во флаконах по 2 г (цефоперазон 1 г / сульбактам 1 г) для парентерального введения. Антибактериальным компонентом Гепацифа комби является цефоперазон – цефалоспориин III поколения, оказывающий бактерицидное действие (угнетает биосинтез мукопептида клеточной мембраны). Сульбактам является ингибитором ферментов β-лактамаз, которые продуцируются микроорганизмами, резистентными к β-лактамам антибиотикам, предупреждает деструкцию пенициллинов и цефалоспоринов резистентными микроорганизмами и обладает выраженным синергизмом с пенициллинами и цефалоспорины.

Комбинация сульбактама и цефоперазона активна против таких микроорганизмов: грамположительные – *Staphylococcus aureus* (включая штаммы, продуцирующие и не продуцирующие пенициллиназу), *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes* (β-гемолитический стрептококк группы А), *Streptococcus agalactiae* (β-гемолитический стрептококк группы В), большинство других видов β-гемолитических стрептококков, а также некоторые виды *Streptococcus faecalis*. Грамотрицательные: *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, *Neisseria gonorrhoeae*, *N. meningitidis*, *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, виды *Citrobacter*, *Proteus mirabilis*, *Proteus vulgaris*, *Proteus morgani*, *Proteus rettgeri*, виды *Providencia*, *Serratia*, виды *Salmonella* и *Shigella*, *Pseudomonas*, *Acinetobacter calcoaceticus*, *Yersinia enterocolitica*. Некоторые анаэробные микроорганизмы – *Bacteroides fragilis*, *Fusobacterium spp.*, *Peptococcus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Veillonella*, *Clostridium*, *Eubacterium*, *Lactobacillum*. Большая часть сульбактама выделяется почками, цефоперазона – с желчью. После введения сульбактама/цефоперазона период полураспада сульбактама составляет 1 ч, цефоперазона – 1,7 ч. Сульбактам и цефоперазон интенсивно распределяются в тканях и жидкостях организма, включая желчь, желчный пузырь, кожу, аппендикс, яичники, матку, маточные трубы, влагалище и др.

Учитывая специфическое влияние антимикробных препаратов на организм обследуемых женщин и с целью профилактики вагинального кандидоза, пациентками групп наблюдения после окончания антибактериальной терапии дополнительно использовался противогрибковый препарат Дифлюзол однократно в дозе 150 мг внутрь. Форма выпуска – капсулы, содержащие 150 мг флуконазола – представителя класса триазольных противогрибковых средств, с мощным селективным ингибирующим воздействием на синтез стеролов в клетке грибов. Дифлюзол является высокоспецифичным к цитохрому Р450-зависимым фунгальным ферментом. После приема внутрь хорошо всасывается. Связывается с белками крови на 11–12%. Т_{1/2} составляет около 30 ч. Биодоступность после приема внутрь превышает 90%. Проникает во все жидкости организма. Выводится в основном почками.

Эффективность медикаментозной терапии оценивали в следующие сроки: через 10 сут с момента начала лечебных мероприятий, а также через 3 и 6 мес диспансерного наблюдения.

Основными критериями эффективности проводимой терапии были:

- исчезновение клинических симптомов заболевания при объективном осмотре и с учетом субъективных жалоб пациенток (зуд, боль, бели, дисурические расстройства);
- нормализация микробиоценоза влагалища по данным бактериоскопического и бактериологического исследований;
- отсутствие рецидивов заболевания при наблюдении.

При регистрации данных обследования больных учитывалась степень выраженности следующих признаков:

- Наличие выделений из половых органов:
 0 – обычное количество;
 1 – увеличенное количество;
 2 – значительно увеличенное количество.

Характер выделений:

- 0 – водянистые;
- 1 – серозные;
- 2 – гнойные;
- 3 – гнойные с примесью крови.

Зуд вульвы:

- 0 – отсутствует;
- 1 – незначительный;
- 2 – умеренный;
- 3 – выраженный.

Все полученные данные обследования были занесены в истории болезни и индивидуальные регистрационные формы больных.

В зависимости от критериев оценка эффективности препаратов определялась как «высокая», «хорошая», «умеренная», «низкая» (по шкале):

Высокая	Полная нормализация микробиоценоза влагалища, ликвидация клинических проявлений до 5 сут лечения
Хорошая	Нормализация микробиоценоза влагалища, ликвидация клинических проявлений до 6-7 сут лечения
Умеренная, низкая	Отсутствие значительных изменений показателей к концу лечения

Кроме того, пациентками проводилась субъективная оценка лечения препаратом Гепациф комби по следующей шкале:

- 1 – значительное улучшение;
- 2 – улучшение;
- 3 – без изменений;
- 4 – ухудшение.

Переносимость препарата оценивалась в баллах по шкале:

1 балл	Очень хорошая	Нет побочных эффектов
2 балла	Хорошая	Незначительные побочные эффекты, которые не создают серьезных проблем для пациентки, не требуют отмены препарата
3 балла	Удовлетворительная	Отмечены побочные эффекты, влияющие на состояние пациентки, но не требуют отмены препарата
4 балла	Неудовлетворительная	Есть нежелательные побочные эффекты, негативно влияющие на состояние больной, требующие отмены препарата
5 баллов	Крайне неудовлетворительная	Состояние требует отмены препарата и применения дополнительных медицинских мероприятий

Оценка переносимости препарата проводилась на основании клинических симптомов и субъективных ощущений больных, а также объективных данных, полученных в процессе лечения. Учитывались динамика лабораторных показателей, частота возникновения и характер побочных реакций.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст обследуемых пациенток с неспецифическим БВ составил $27,3 \pm 1,5$ года. В анамнезе среди экстрагенитальных заболеваний были выявлены хронические воспалительные процессы различной локализации (тонзиллит, гастрит, холецистит, цистит, пиелонефрит) у 45 (64,3%) пациенток групп наблюдения. Гинекологический анамнез у 42 (60%) женщин был отягощен воспалительными заболеваниями гениталий (хронический вульвовагинит, сальпингоофорит, метроэндометрит); у 28 (40%) – патологическими изменениями шейки матки (эндоцервикоз, эндоцервицит); у 24 (34,3%) – рецидивирующим кандидозным вульвовагинитом. Давность выявления воспалительного процесса в области вульвы и влагалища варьировала в пределах от 2,5 до 8 лет. Частота рецидивов 2 и более раз в год отмечалась у 42,8% обследуемых. При изучении особенностей менструальной функции было отмечено, что средняя продолжительность менструального цикла составляла $26,1 \pm 1,3$ дня. Средний возраст начала половой жизни – $18,17 \pm 0,8$ года. На раннее начало половой жизни (14–17 лет) указали более 80% пациенток, на наличие 2 и более половых партнеров на момент обследования – 36 (51,4%) женщин групп наблюдения. Роды в анамнезе отмечены у 24,2%, аборт – у 55,7% пациенток с БВ. У 7 (10%) пациенток групп наблюдения было выявлено бесплодие; 22 (31,4%) женщины страдали невынашиванием беременности в различные сроки гестации.

Наличие выделений из половых путей было отмечено у всех 70 (100%) пациенток групп наблюдения. Среди них у 36 (51,4%) – значительное количество; у 24 (34,3%) – увеличенное. По характеру выделения у 58 (82,8%) женщин были серозными, у 7 (10%) – гнойными. При осмотре в зеркалах гиперемия стенок влагалища и влагалищной части шейки матки была выявлена у 70 (100%) больных, эндоцервицит у 36 (51,4%). Гиперемия вульвы определялась у 32 (45,6%) больных, зуд и дискомфорт в области вульвы – у 25 (35,6%), дизурические расстройства у 12 (17,1%) пациенток групп наблюдения. Болезненные ощущения, локализованные в области вульвы, влагалища, нижних отделов живота, отмечали более половины обследуемых женщин.

При микробиологическом исследовании влагалищного содержимого обнаружено большое количество ассоциаций возбудителей, среди которых преобладали: *St. epidermidis* – у 13 (18,5%), *St. Aureus* – у 11 (15,7%), *E. coli* – у 18 (25,7%) обследуемых больных. *Proteus vulgaris* был выявлен у 4 (5,7%), *Klebsiella spp.* – у 2 (2,8%), грибы рода *Candida* – у 14 (20%) пациенток. Достаточно представительной по числу выделенных культур была группа энтерококков. Наибольшее количество штаммов было представлено *Enterococcus faecalis* – у 6 (8,6%) и *Streptococcus haemolyticus* – у 5 (7,1%) пациенток об-

следуемых групп. При проведении исследований высейные микроорганизмы выявлялись в диагностически значимых концентрациях – 10^4 – 10^8 КОЕ/мл, ассоциированная микрофлора определялась практически в 50% случаев.

Первичный анализ эффективности предложенной противорецидивной терапии проводился на 10-е сутки с момента начала лечебных мероприятий. Следует отметить, что у 32 (91,4%) пациенток основной группы уже на 3-й день лечения значительно уменьшилось количество патологических выделений из влагалища, гиперемия вульвы, в отличие от большинства пациенток группы сравнения (65%), у которых клинические проявления вагинита прекратились на 7-е сутки с момента начала лечения. Болезненные ощущения, дискомфорт и зуд в области влагалища и вульвы прекратились по окончании назначенного курса лечения как у пациенток основной группы, так и в группе сравнения. Лишь у 3 (8,5%) обследуемых с гнойными выделениями существенное улучшение общего состояния, уменьшение количества выделений из влагалища и субъективных жалоб произошло на 8-е сутки с момента начала лечения. Объективно обращала на себя внимание «очень хорошая» (1 балл) и «хорошая» переносимость (2 балла) препарата Гепациф комби без побочных эффектов со стороны ЖКТ и ЦНС. Только у 1 пациентки основной группы отмечалась аллергическая реакция в виде кожного зуда на 5-й день проводимой терапии, который самостоятельно прекратился после окончания лечения, не имел выраженного негативного влияния на общее состояние больной. У 4 (11,4%) пациенток группы сравнения были отмечены побочные реакции со стороны ЖКТ в виде тошноты и незначительного послабления стула на фоне приема цефтриаксона, которые прекратились после окончания лечения, не требовали отмены препарата и применения дополнительных медикаментозных средств.

Анализ клинических данных 70 пациенток свидетельствует о высокой эффективности проведенного лечения, что коррелирует с данными объективного обследования и подтверждается лабораторными показателями. После окончания терапии нормализация клинико-лабораторных данных была отмечена у 96% пациенток основной и у 91% – группы сравнения. Результаты отдаленного амбулаторного наблюдения – через 3 и 6 мес после проведенной терапии – продемонстрировали отсутствие рецидивов заболевания у 88% пациенток основной группы и у 79% группы сравнения (при условии соблюдения рекомендованного профилактического режима).

Следует отметить, что после окончания лечения у 2 (5,7%) пациенток основной группы и у 6 (17,1%) группы сравнения остались клинические проявления вагинального кандидоза, подтвержденные лабораторно. Анамнез 5 пациенток был отягощен рецидивирующим кандидозным вульвова-

Таблица 1

Показатели общего анализа крови в группах обследования

Показатели	Основная группа, n=35		Группа сравнения, n=35	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Эритроциты, $10^{12}/л$	$3,86 \pm 0,7$	$3,94 \pm 0,8$	$3,68 \pm 0,5$	$3,74 \pm 0,6$
Гемоглобин, г/л	$118,3 \pm 1,8$	$120,2 \pm 1,3$	$112,3 \pm 1,8$	$118,2 \pm 1,3$
Цветовой показатель	$0,90 \pm 0,07$	$0,91 \pm 0,06$	$0,91 \pm 0,07$	$0,93 \pm 0,06$
Лейкоциты, $10^9/л$	$11,8 \pm 0,6$	$6,6 \pm 0,7$	$10,4 \pm 0,6$	$8,5 \pm 0,7$
Эозинофилы, %	$0,91 \pm 0,21$	$0,98 \pm 0,27$	$0,90 \pm 0,21$	$1,08 \pm 0,27$
Лимфоциты, %	$29,0 \pm 0,21$	$27,2 \pm 1,2$	$30,1 \pm 0,17$	$28,1 \pm 2,2$
СОЭ, мм / ч	$13,3 \pm 3,1$	$8,1 \pm 2,4$	$12,7 \pm 3,1$	$9,2 \pm 1,3$

Примечание: $p < 0,05$ между полученными и исходными данными.

Биохимические показатели у обследуемых больных с БВ

Показатели	Основная группа, n=35		Группа сравнения, n=35	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Общий белок, г/л	67,5±7,6	66,8±9,8	68,0±8,6	64,2±8,8
АЛТ, г / л	10,8±1,8	12,6±2,6	11,2±1,8	15,9±1,6
АСТ, г / л	15,1±2,3	16,9±2,8	14,9±2,1	18,1±1,4
Билирубин, мкмоль/л	10,1±1,6	11,3±1,9	10,6±1,3	17,4±1,3
Креатинин, мкмоль/л	56,4±0,01	61,8±0,25	55,8±0,06	78,6±0,31
Мочевина, мкмоль/л	3,21±0,4	4,62±0,32	4,17±0,2	7,812±0,321

Примечание: $p < 0,05$ между полученными и исходными данными.

гинитом, у 2 пациенток – хроническим гастритом. Это подтверждает необходимость применения препаратов фунгицидного действия в комплексной терапии БВ неспецифической этиологии и профилактике вагинальных кандидозов (с учетом консультации гастроэнтеролога и его рекомендаций).

Об отсутствии неблагоприятного воздействия на организм пациенток основной группы препарата Гепациф комби по предложенной схеме свидетельствовали показатели общего анализа крови, которые приведены в табл. 1.

В процессе лечения отмечена положительная динамика в показателях, отражающих наличие воспалительного процесса в организме обследуемых женщин. Количество лейкоцитов до лечения составляло $11,8 \pm 0,6 \times 10^9$ /л, после лечения – $6,6 \pm 0,7 \times 10^9$ /л ($p < 0,05$) у пациенток основной группы и $10,4 \pm 0,6 \times 10^9$ /л до и $8,5 \pm 0,7 \times 10^9$ /л после проведенного лечения в группе сравнения.

Об отсутствии токсического воздействия предложенной терапии свидетельствовали показатели биохимического анализа крови. Общий белок, АЛТ, АСТ, билирубин, мочевина, креатинин были в пределах возрастной нормы. У пациенток группы сравнения отмечалась тенденция к некоторому повышению активности печеночных трансаминаз, концентрации мочевины и гипербилирубинемии (табл. 2).

В общеклиническом анализе мочи существенных изменений в процессе лечения не выявлено.

ВЫВОДЫ

Таким образом, результаты проведенных исследований позволяют сделать вывод, что препарат Гепациф комби оказывает выраженный терапевтический эффект при лечении рецидивирующих неспецифических БВ. В практическом отношении препарат обладает широким спектром действия, обеспечивает выраженный бактерицидный эффект, хорошо переносится больными, не вызывает аллергических реакций, что позволяет рекомендовать его для широкого применения с целью лечения неспецифических БВ.

Гепациф комбі в комплексному лікуванні неспецифічних бактеріальних вагінітів В.О. Бенюк, Т.Р. Никонюк

Результати проведених досліджень дозволяють зробити висновок, що застосування препарату Гепациф комбі має виражений терапевтичний ефект при лікуванні неспецифічного бактеріального вагініту. У практичному відношенні препарат добре переноситься хворими, не викликає алергічних реакцій, що дозволяє рекомен-

дувати його для широкого застосування при лікуванні неспецифічного бактеріального вагініту.

Ключові слова: неспецифічний бактеріальний вагініт, мікст-інфекція, запальні захворювання геніталій, лікування.

Clinical experiment of nonspecific bacterial vaginitis treatment using antibacterial medicin Gepacef combi V.O. Benyuk, T.R. Nikonyuk

Results of the lead (the carried out) researches testify, that combined use of preparat Gepacef combi shows an acute therapeutic effect in curing of nonspecific bacterial vaginitis against the background of the given therapy. Besides in practice the preparat are easy to use, show a good tolerance and do not cause any allergic reactions. It allows recommending Gepacef combi wide use for the treatment of nonspecific bacterial vaginitis.

Key words: nonspecific bacterial vaginitis, a mixt-infection, inflammatory diseases of genitals, treatment.

ЛИТЕРАТУРА

1. Анкирская А.Е. Бактериальный вагиноз // Акушерство и гинекология. – 1995. – № 6. – С. 13–16.
2. Борисюк О.Ю. Комплексне лікування вагінозу та бактеріального вульвовагініту у жінок фертильного віку // Репродуктивне здоров'я жінки. – 2005. – № 1 (21). – С. 205–207.
3. Бочарова Е.Н., Макарова Л.Н., Бакалова Л.А. Современная лабораторная идентификация возбудителей урогенитального тракта // Вестник дерматологии и венерологии. – 2001. – № 6. – С. 12–14.
4. Вдовиченко Ю.П., Голчук Е.Н. Базовая терапия рецидивирующих сальпингоофоритов в амбулаторных условиях // Здоровье женщины. – 2010. – № 6 (52). – С. 31–32.
5. Кира Е.Ф. Инфекции и репродуктивное здоровье. Клиническое проявление инфекционных заболеваний влагалища, включая СТЗ // Журнал акушерства и женских болезней. – 1999. – № 3. – С. 51–53.
6. Леуш С.С., Олійник Ю.В. Антигомотоксична терапія гінекологічних захворювань: Метод. рекомендації. – К., 2006. – 300 с.
7. Подольский В.В., Дронова В.П. Хронические воспалительные заболевания половых органов – основная угроза репродуктивному здоровью // Doctor. – 2001. – № 5 (9). – С. 18–20.
8. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Современные представления о вагинальном кандидозе // Русский медицинский журнал. – 1998. – Т. 6, № 5. – С. 1–9.
9. Саидова Р.А. Лечение рецидивирующих вульвовагинитов // Русский медицинский журнал. – 2000. – Т. 8, № 5. – С. 1–5.
10. Сметник В.П., Тумилович Л.Г. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. – М.: Мед. Информ. Агентство, 1997.
11. Elmer G.W., McFarland L.V., Suwaricz C.M. Bioterapeutic Agents and Infections Diseases. Humana Press. Totowa, New Jersey; 1999.
12. Sweet R.I. New approaches for the treatment of bacterial vaginosis // Am J Obstet gynecol. – 1993. – V. 69 (2.pt.2). – P. 479–482.

Репродуктивное здоровье женщин после внематочной беременности

Ю.П. Вдовиченко, П.Р. Волосовский

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

Результаты проведенных исследований свидетельствуют о высокой актуальности изучаемой научной проблемы – репродуктивное здоровье женщин после ВБ. Усовершенствованный нами алгоритм диагностических, лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий позволяет повысить эффективность диагностики данной патологии, своевременно провести оперативное лечение с оптимальным объемом, снизить частоту ранних отдаленных послеоперационных осложнений, восстановить репродуктивную функцию пациенток и улучшить акушерские и перинатальные исходы родоразрешения. Полученные результаты являются основанием для широкого внедрения усовершенствованного алгоритма в практическое здравоохранение.

Ключевые слова: внематочная беременность, репродуктивное здоровье.

В настоящее время проблема внематочной беременности (ВБ) является одной из наиболее актуальных в современной репродуктологии. Несмотря на внедрение в медицинскую практику новых технологий, своевременная диагностика данной патологии нередко остается затруднительной, а отсутствие эффективных реабилитационных мероприятий приводит к серьезным нарушениям репродуктивного здоровья [1–6].

На сегодняшний день ВБ является одним из наиболее часто встречающихся неотложных состояний в гинекологической практике, требующих срочного хирургического вмешательства [1, 4]. Эта патология встречается преимущественно в молодом возрасте, имеет не только медицинское, но и социальное значение, что диктует необходимость поиска таких методов хирургического лечения, которые бы позволили максимально сохранить пораженный орган, предотвратить развитие выраженного спаечного процесса в брюшной полости и, таким образом, сохранить репродуктивную функцию женщины. Немаловажное значение для данной категории пациенток имеет и косметический результат операции.

Внедрение в клиническую практику эндоскопических методов позволило существенно изменить диагностическую и лечебную тактику при многих гинекологических заболеваниях, особенно при состояниях, сопровождающихся внутрибрюшными кровотечениями, в частности ВБ [2, 3].

На сегодня в литературе проблема ВБ достаточно широко освещена. Вместе с тем существует еще целый ряд не полностью решенных моментов: развитие ВБ после вспомогательных репродуктивных технологий; повторная ВБ и особенно – клиническое течение беременности и родов у женщин, перенесших данную патологию.

Таким образом, в настоящее время проблема репродуктивного здоровья у женщин, перенесших ВБ, решена не полностью, что диктует необходимость проведения исследований в данном научном направлении.

Целью научной работы является снижение частоты нарушений репродуктивной функции и гестационных осложнений у женщин после ВБ за счет изучения новых аспектов патогенеза данной патологии, а также разработка усовершенствованного алгоритма диагностических, лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Согласно поставленной цели на I этапе проведен ретроспективный анализ болезни. Ретроспективное исследование включало обследование и лечение больных с ВБ (I группа, n=330) традиционными методами.

На I этапе не были внедрены тесты усовершенствованного алгоритма (определение β -хорионического гонадотропина человека – ХГЧ) и поиск трофобласта с 18-го дня задержки менструации абдоминальным и трансвагинальным датчиками, использованными амбулаторно в день обращения. Поэтому 330 женщин с подтвержденной ВБ рассматривались нами как группа сравнения.

Проспективный анализ включал обследование и лечение 350 женщин с ВБ (II группа) с использованием современных медико-организационных технологий и дополнительным использованием после оперативного лечения антигемотоксической терапии (АТ) и плазмафереза (по показаниям).

II этап исследований проводился проспективно после внедрения в лечебно-профилактических учреждениях усовершенствованного алгоритма диагностических, лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий.

На III этапе проведено комплексное обследование 50 беременных после ВБ (III группа), причем 25 пациенток забеременели самостоятельно (подгруппа 3.1.) и 25 – с помощью вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) (подгруппа 3.2.) В контрольную группу II вошли 50 здоровых женщин с нормально протекающей беременностью, которая закончилась срочными родами через естественные родовые пути.

Программа исследований включала:

- клинико-статистический анализ;
- исследование в периферической крови β -ХГЧ;
- определение содержания гемоглобина, гематокрита и эритроцитов;
- исследование биохимических и гемостазиологических показателей;
- ультразвуковое исследование органов малого таза;
- оценка функционального состояния фетоплацентарного комплекса;
- статистическая обработка полученных результатов.

Усовершенствованный нами алгоритм включал следующие моменты:

- для эффективной и своевременной диагностики ВБ необходимо определять содержание β -ХГЧ в сыворотке крови, трансвагинальное (ТВ) УЗИ и лапароскопию (ЛС). В то же время самостоятельное использование только одного из данных методов не способствует правильной и своевременной постановке диагноза. Диагностическое значение каждого метода зависит от срока беременности. При сроке ВБ до 3–4 нед наиболее информативным является мониторинг β -ХГЧ в сыворотке крови с ТВ УЗИ. При сроке ВБ более 4 нед сохраняется высокая диагностическая ценность мониторинга β -ХГЧ, а также повышается значимость ТВ УЗИ и лапароскопии. Сочетанное использование вышеописанных методов позволяет не только поставить диагноз, но и проводить динамический мониторинг за течением ВБ и эффективностью лечения;

- методом оперативного лечения ВБ является лапароскопия, при этом лапаротомия проводится в единичных случаях

при наличии тяжелого геморрагического шока, выраженного спячного процесса в малом тазу, при наличии сопутствующей генитальной и хирургической патологии;

- с целью профилактики послеоперационных осложнений и восстановления репродуктивной функции необходимо дополнительное использование после оперативного лечения АТ и плазмафереза, частота и количество курсов зависят от клинико-лабораторных и функциональных показателей;

- при ведении беременности у женщин с ВБ в анамнезе необходимо учитывать вариант наступления беременности (ДРТ), а также проводить дополнительное использование АТ в течение гестации с учетом клинико-лабораторных и функциональных показателей.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что основными факторами риска ВБ являются:

- раннее начало половой жизни;
- высокая частота экстрагенитальных заболеваний;
- перенесенные или существующие гинекологические заболевания;
- оперативные вмешательства как абдоминальные (тубэктомия), так и внутриматочные (гистероскопия, артифициальные аборты и раздельное диагностическое выскабливание).

ВБ развивается на фоне высокой частоты сопутствующих гинекологических заболеваний (84,7%), причем сочетание двух и более заболеваний имеется у 27,2% женщин, а в структуре преобладают хронические воспалительные процессы гениталий – 71,9%. Частота различных форм бесплодия составляет 33,7% при средней длительности его лечения $5,4 \pm 0,4$ года.

Наиболее типичными жалобами для пациенток с ВБ являются: задержка менструации (95,3%), периодически возникающая боль тянущего характера внизу живота (55,4%); болезненность внизу живота с иррадиацией в прямую кишку (35,3%); кровянистые выделения из половых путей (29,3%) и схваткообразная боль внизу живота различной интенсивности (16,1%).

Наиболее информативными критериями ультразвуковой диагностики ВБ являются:

- образования в области придатков неоднородной или повышенной эхогенности и наличие свободной жидкости в брюшной полости – 35,4%;
- образования в области придатков неоднородной или повышенной эхогенности без свободной жидкости – 25,7%;
- эктопично расположенное плодное яйцо с живым эмбрионом (с/б+) – 22,3%;
- эктопично расположенный эмбрион (с/б-) – 15,7%.

Информативность пункции через задний свод при диагностике ВБ является достаточно низкой – 54,5%, но одновременно обладает высокой степенью травматичности (100%), что позволяет ее рекомендовать только при отсутствии современных методов диагностики.

Применение современных медицинских технологий (УЗИ-мониторинг β -ХГЧ-мониторинг и лапароскопия) позволили сократить длительность догоспитального (с $36 \pm 0,5$ до $7,3 \pm 0,6$ ч) и госпитального обследования (с $35 \pm 0,4$ до $1,2 \pm 0,3$ ч); частоту диагностических ошибок на догоспитальном этапе (с 20% до 5,1%) и в стационаре (с 9,1% до 0,9%), а также избежать значительной кровопотери у 78,9% и обеспечить условия для органосохраняющих операций у 85,1% женщин.

Использование усовершенствованного алгоритма диагностических, лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий позволяет улучшить качество жизни пациенток: общее плохое самочувствие снизилось с 21,5 до 1,8%, а хорошее – увеличилось с 21,5 до 52,7% соответственно. Частота наступления желанной беременности возросла с 18,6 до 30% при одновременной коррекции дисгормональных и дисметаболических нарушений.

Частота акушерских и перинатальных осложнений у пациенток после ВБ зависит от состояния репродуктивного здоровья и необходимости использования ВРТ. При этом отмечается высокая частота угрозы прерывания беременности (32% после естественного наступления беременности и 60% – после ДРТ); плацентарной дисфункции (56% и 72%); преждевременных родов (12% и 16%) и задержки развития плода (24% и 36%).

Функциональное состояние фетоплацентарного комплекса у женщин после ВБ и особенно в случае использования ВРТ характеризуется накануне родоразрешения высоким уровнем нарушений со стороны функционального состояния плода (68% после естественного наступления беременности и 96% – после ДРТ), плаценты (20% и 36%) и объема околоплодных вод (20% и 32%) на фоне выраженных гемодинамических и эндокринологических нарушений, в основном субкомпенсированного характера, но в ряде случаев и декомпенсированными изменениями (22% и 38%), что приводит к высокой частоте оперативного родоразрешения (60% и 100%).

ВЫВОДЫ

Таким образом, результаты проведенных исследований свидетельствуют о высокой актуальности изучаемой научной проблемы – репродуктивное здоровье женщин после ВБ. Усовершенствованный нами алгоритм диагностических, лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий позволяет повысить эффективность диагностики данной патологии, своевременно провести оперативное лечение с оптимальным объемом, снизить частоту ранних отдаленных послеоперационных осложнений, восстановить репродуктивную функцию пациенток и улучшить акушерские и перинатальные исходы родоразрешения. Полученные результаты являются основанием для широкого внедрения усовершенствованного алгоритма в практическое здравоохранение.

Reproductive health of women after extra-uterine pregnancy

J.P. Vdovychenko, P.R. Volosovsky

Results of the spent researches testify to a high urgency of a studied scientific problem – reproductive health of women after extra-uterine pregnancy. The algorithm of diagnostic, treatment-and-prophylactic and rehabilitation actions improved by us allows to raise efficiency of diagnostics of the given pathology, in due time to spend operative treatment with optimum volume, to lower frequency of the early remote postoperative complications, to restore reproductive function of patients and to improve obstetrical and perinatal outcomes of delivery. The received results are the basis for wide introduction of advanced algorithm in practical public health services.

Key words: extra-uterine pregnancy, reproductive health.

ЛИТЕРАТУРА

1. Використання сучасних технологій у діагностиці та лікуванні поєднаних форм неплідності / [Іванюта Л.І., Беліс Н.І., Кондратюк В.К. та ін.] // Клінічна хірургія. – 2002. – № 4. – С. 33–35.
2. Гладчук І.З. Оперативна лапароскопія в лікуванні безплідних хворих з дистальними трубними оклюзіями / І.З. Гладчук, А.В. Шитова // Український журнал малоінвазивної та ендоскопічної хірургії. – 2009. – № 3. – С. 32–34.
3. Грищенко В.І. Лечение и реабилитация больных с трубно-перитонеальным бесплодием / В.И. Грищенко, Н.И. Козуб, А.И. Довгаль // Международный медицинский журнал. – 2001. – № 2. – С. 34–37.
4. Диагностика, лечение и реабилитация репродуктивной функции при вне-маточной беременности: 36. науч. праця Асоціації акушерів-гінекологів України / [Чайка А.В., Носенко Е.Н., Туреев А.Н., Корниенко С.М.]. – К.: «ТМК», 2005. – С. 457–460.
5. Жук С.І. Консервативне лікування прогресуючої трубної вагітності в практиці лікарів Індії: 36. наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України / С.І. Жук, Сіма Мунджал. – К.: «ТМК», 2005. – С. 270–271.
6. Запорожан В.М. Основні компоненти мультифакторіальної безплідності у жінок / В.М. Запорожан, Р.В. Соболев // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2003. – № 1. – С. 101–103.

Воспалительные заболевания тазовых органов. Диклоберл – терапевтическая эффективность

А.А. Суханова, Е.Н. Голчук

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика

В статье приведена информация об эффективности и безопасности применения нестероидного противовоспалительного препарата Диклоберл (ректальные свечи) в комплексе лечения пациенток с обострением хронических воспалительных заболеваний органов малого таза в амбулаторных условиях. Исследование подтвердило эффективность и безопасность препарата Диклоберл. Широкий терапевтический спектр позволяет рекомендовать его к применению в составе комплексной терапии у пациенток с обострением воспалительных заболеваний органов малого таза как в амбулаторных, так и в стационарных условиях.

Ключевые слова: воспалительные заболевания органов малого таза, диклофенак натрия, Диклоберл, лечение.

Воспалительные заболевания продолжают лидировать по количеству обращений за помощью, привлекая внимание специалистов всех медицинских специальностей. Воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ) – актуальная проблема, решением которой акушеры-гинекологи занимаются на протяжении многих десятилетий. Обычно ВЗОМТ развиваются как восходящая инфекция, распространяющаяся из половых путей. В последние годы в Украине, по данным Министерства здравоохранения, было зарегистрировано около 400 тыс. новых случаев инфекций, передающихся половым путем (ИППП). Учитывая, что статистика отражает от 10 до 40% реального количества случаев ИППП, можно говорить о 2 млн новых случаев инфицирования в Украине ежегодно [1–3].

Согласно результатам последних исследований, ВЗОМТ имеют полимикробную этиологию. Основной спектр таких микроорганизмов представлен преимущественно смешанной микробно-протозойно-вирусной инфекцией; концепция об одном возбудителе заболевания утратила свое значение. Преобладают возбудители, передаваемые половым путем, – *Neisseria gonorrhoeae* (25–50%) и *Chlamydia trachomatis* (25–30%) [4]. У женщин с ВЗОМТ также выделяются *Peptococcus*, *Peptostreptococcus*, *Bacteroides*, *Gardnerella vaginalis*, *Haemophilus influenzae* и другие грамотрицательные бактерии, *Streptococcus agalactiae*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium* и *Ureaplasma urealyticum* [5].

Микст-инфекции – результат микробного взаимодействия с возможным вовлечением в процесс сапрофитной аутофлоры. Микробные ассоциации более вирулентны, обладают активными патогенными свойствами, по сравнению с монокультурами. Нормальная микрофлора влагалища достаточно часто становится «соучастником» этиологии микст-инфекций, а иногда – и основной причиной воспаления [3].

ВЗОМТ негативно влияют на репродуктивную функцию женщины, являются причиной инфицирования плода и новорожденного.

Установить точную частоту и распространенность, а также диагностировать ВЗОМТ трудно в связи с частым отсутствием симптомов и разнообразием клинической картины. Кроме того, важную роль в развитии микст-инфекций играют сексуально-трансмиссивные возбудители (особенно в случаях наличия у женщины более одного полового партне-

ра), способные поражать неповрежденный эпителий цервикального канала, эндометрия, маточных труб, создавая условия для инвазии менее вирулентных условно-патогенных микроорганизмов.

Клиническая симптоматика ВЗОМТ не является специфичной. Предварительно установленный диагноз на основании клинических проявлений достоверен в 65–90% случаев по сравнению с лапароскопической диагностикой (однако лапароскопия также может иметь недостаточную чувствительность). Повышенный уровень лейкоцитов при микроскопии вагинального мазка ассоциируется с ВЗОМТ, но также может наблюдаться и у женщин с изолированной инфекцией нижних половых путей [2].

Восстановление тканей в очаге воспаления и завершенность воспалительного процесса могут быть полными и неполными. В последнем случае в сформированной рубцовой ткани могут оставаться осумкованные или депонированные жизнеспособные микроорганизмы. При благоприятных условиях возникает рецидив, обострение воспалительного процесса. Кроме того, при наличии неполноценной регенерации слизистых оболочек (эрозии, псевдоэрозии, эктропионы и т.п.) отсутствует целостный физиологический барьер, стоящий на пути внедрения микробов. В результате этого в верхние отделы половых органов поступает микрофлора влагалища, с которой иммунной системе приходится бороться, а при неблагоприятных ситуациях (переохлаждения, хирургические вмешательства и т.п.) нарушается целостность иммунных барьеров, что приводит к обострению заболевания [3].

Большинство больных с ВЗОМТ при своевременном обращении могут лечиться в амбулаторных условиях, поскольку примерно в 60% случаев наблюдается субклиническое течение заболевания, в 36% – легкое или средней степени тяжести и лишь в 4% – тяжелое [4].

Одна из групп лекарственных средств, к которой привлечено внимание специалистов, – нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), характерными свойствами которых являются [5]: уменьшение проницаемости капилляров (ограничение экссудативного компонента воспаления); стабилизация лизосом (предотвращение выхода в цитоплазму и внеклеточное пространство лизосомальных гидролаз, способных повреждать ткани); торможение продукции макроэргических фосфатов (прежде всего АТФ). Уменьшение количества АТФ приводит, в определенной степени, к подавлению воспалительного процесса; торможению синтеза медиаторов воспаления или их инактивации; к торможению пролиферативной фазы воспаления и уменьшению противовоспалительного склеротического процесса. Из традиционных НПВП основные позиции занимает диклофенак натрия, считающийся по праву «золотым стандартом» по соотношению обезболивающего и противовоспалительного эффектов, по частоте развития побочных эффектов и стоимости. Большое количество исследований подтвердили его высокое анальгетическое и противовоспалительное действие. Применение НПВП в виде ректальных свечей имеет преимущества в группе пациенток с противопоказаниями перорального применения препаратов данной группы. В

связи с тем что в протоколе лечения ВЗОМТ обязательным является прием НПВС, перед врачом всегда стоит вопрос выбора препарата.

Цель исследования – оценка эффективности терапии обострения ХВЗОМТ в амбулаторных условиях у женщин репродуктивного возраста при включении в комплекс терапии препарата Диклоберл в форме свечей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под нашим наблюдением находились 40 женщин в возрасте 18–45 лет с ВЗОМТ в стадии обострения с разной локализацией воспалительного процесса.

Были использованы общепринятые клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования.

Заключительный диагноз устанавливался на основании анамнеза, клинических данных и результатов комплексных лабораторных исследований с применением общепринятых методов диагностики, в том числе световой микроскопии, иммуноферментного анализа (ИФА) и полимеразной цепной реакции (ПЦР).

К критериям исключения из исследования были отнесены женщины с наличием воспалительных заболеваний, требующих госпитализации (тубоовариальные образования, состояния, развившиеся на фоне наличия ВМК, после родов, аборт, а также после любых внутриматочных вмешательств; при наличии послеоперационных инфекционных осложнений, а также патологии, нуждающейся в проведении дифференциального диагноза с острыми хирургическими заболеваниями). Также были исключены пациентки с тяжелой экстрагенитальной патологией и больные с повышенной чувствительностью к назначаемым препаратам или их компонентам.

Всем женщинам была проведена комплексная противовоспалительная терапия. В комплексе лечения мы применяли препарат Диклоберл, суппозитории ректальные (50 мг диклофенака натрия в 1 свече) в суточной дозе 50–100 мг.

Основными критериями эффективности терапии считали:

- купирование клинических симптомов заболевания;
- отсутствие этиологического возбудителя;
- отсутствие рецидивов заболевания в динамике наблюдения.

Диклоберл (Berlin-Chemie AG, Menarini Group) – производное фенилуксусной кислоты, активным веществом препарата является диклофенак натрия (производное арилуксусной кислоты). Механизм его действия обусловлен подавлением активности фермента ЦОГ, в результате чего ингибируются реакции метаболизма арахидоновой кислоты и нарушается синтез простагландинов E2 и F2α, тромбоксана A2, простаглицлина, лейкотриенов и выброс лизосомальных ферментов, которые играют главную роль в патогенезе воспаления, боли и лихорадки. Как известно, уменьшение концентрации простагландина E2 – ключевого медиатора воспаления приводит к снижению степени активации простагландинных рецепторов EP-типа, что обеспечивает выраженный анальгетический и противовоспалительный эффект препарата. Наступление быстрого и длительного клинического эффекта связано со способностью молекулы диклофенака натрия связываться с белками плазмы крови и накапливаться в очаге воспаления. Антиагрегантный эффект обеспечивает снижение экссудации, резкое уменьшение перемещения плазматических факторов крови в паренхиматозную и стромальную ткани, снижение продукции гуанилатциклазы, что активизирует синтез коллагена фибробластами. Не исключено также влияние диклофенака натрия на выраженность поствоспалительного фиброза и склероза аутоиммунного генеза.

При лечении диклофенаком быстро достигаются максимальные концентрации его в крови и, что особенно важно, поддерживаются высокие концентрации в синовиальной жидкости и синовиальной ткани, что обуславливает развитие быстрого клинического эффекта, который сохраняется длительное время. Большим преимуществом диклофенака натрия является низкий процент побочных реакций по сравнению с родственными препаратами. Одним из наиболее существенных осложнений при применении НПВП является возникновение гастропатий и желудочно-кишечных кровотечений. Диклофенак среди неселективных НПВП по своей безопасности занимает второе место после ибупрофена, но значительно превосходит его по анальгетическому и жаропонижающему действию. Отсутствие кумуляции и энтеропеченочной рециркуляции также является преимуществами этого препарата [2, 5].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст женщин в исследовании составил 24,3±1,36 года.

При изучении особенностей менструальной функции установлено, что средняя длительность цикла – 27,3±1,2 дня. Средний возраст начала половой жизни составил 18,14±0,6 года. При этом ее раннее начало (14–17 лет) отмечено у 73% исследуемых. К моменту обследования 43% пациенток указывали на наличие двух и более половых партнеров. Анализ репродуктивной функции показал, что одну беременность и более имели 35% больных. Роды в анамнезе установлены у 15% женщин; аборты – в 56%, среди них 4,6% составили самопроизвольные выкидыши.

Контрацепция: 68% использовали спермициды, 23% – внутриматочную контрацепцию, длительность применения внутриматочных средств не превышала 3 лет.

Среди ВЗОМТ преобладали воспалительные заболевания матки и придатков – сальпингоофорит – в 64% случаев; эндометрит после родов и абортов диагностирован у 12% женщин. Давность установления сальпингоофорита варьировала от 2 до 7 лет. Частота рецидивов 2 раза в год – у 44%, 3 раза в год – у 36%, 4 раза в год и больше – у 17% пациенток. Основными жалобами и клиническими проявлениями были боль разной интенсивности, локализованная в нижних отделах живота (100%), лихорадка субфебрильного типа в период обострения (81%), нарушения менструальной функции по типу мено- и метроррагии (24%), дисурические расстройства (21%).

Жалобы на обильные гнойные выделения из половых путей предъявляли 22% женщин. При изучении морфологии крови изменение острофазных показателей (нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, увеличенная СОЭ) обнаружено в 31% женщин. Анализ мочи у 23% женщин имел патологический характер – выявлены нейтрофилы, эритроциты и другие патологические примеси.

Методом ПЦР обнаружено наличие уреоплазм в 16% случаев и хламидиоза – в 6% случаев. Эти женщины были переведены на специфическую схему лечения и исключены из исследования.

По бактериологическом исследовании отделяемого из влагалища, шейки матки и уретры обнаружено преобладание ассоциируемых возбудителей, среди которых преобладали *E.coli*, *St.aureus*, *St. Epidermidis* с преобладанием смешанной флоры.

При гинекологическом и инструментальном исследовании выявлены признаки обострения воспалительного процесса разной локализации у 100% женщин. Исходно средний уровень боли у пациенток составил 6,8±1,2 балла.

Анализ эффективности предложенной схемы противовоспалительной терапии определяли через 10 дней лечения.

Все женщины прошли курс противовоспалительной терапии в полном объеме. Обращала на себя внимание хорошая переносимость препарата Диклоберл без возникновения побочных эффектов со стороны пищеварительного тракта. Нормализация клинико-лабораторных данных и данных объективного обследования наблюдалась в 98% случаев.

Терапия препаратом Диклоберл в составе комплексного лечения способствовала полной редукции болевого синдрома. Через 7 дней после начала проведения комплексной терапии тазовая боль пациенток не беспокоила. Результаты отдаленного амбулаторного наблюдения показали отсутствие рецидива в 88% случаев в течение последующих 6 мес при соблюдении профилактического режима.

Выводы

Полученные результаты исследований позволяют рекомендовать препарат Диклоберл в форме суппозитория в составе патогенетической терапии больных острыми и/или обострением хронических ВЗОМТ. Включение в комплексную терапию обострений ВЗОМТ препарата Диклоберл позволило добиться снижения интенсивности болевого синдрома и признаков воспаления уже в первые дни терапии. Учитывая данные доказательной медицины об эффективности использования диклофенака натрия, такой препарат, как Диклоберл в виде ректальных свечей, продемонстрировавший в т.ч. и в нашем исследовании хорошую эффективность и переносимость, может быть рекомендован к применению в составе комплексной терапии у пациенток с ВЗОМТ и перспективен для применения в амбулаторных и стационарных условиях.

Запальні захворювання тазових органів. Диклоберл – терапевтична ефективність А.А. Суханова, О.М. Голчук

У статті наведено інформацію про ефективність і безпеку застосування нестероїдного протизапального препарату Диклоберл (ректальні свічки) у комплексі лікування пациенток із загостреннями

хронічних запальних захворювань органів малого таза в амбулаторних умовах. Дослідження підтвердило ефективність і безпеку препарату Диклоберл. Широкий терапевтичний спектр препарату дозволяє рекомендувати його до застосування в складі комплексної терапії в пацієнток із загостреннями запальних захворювань органів малого таза як в амбулаторних, так і в стаціонарних умовах.
Ключові слова запальні захворювання органів малого таза, Диклофенак натрію, Диклоберл, лікування.

Inflammatory diseases of pelvic organsю Dicloberl – therapeutic efficiency A.A. Syhanova, E.N. Gopchuk

Information about efficiency and safety of application of nonsteroid antiinflammatory preparation Dicloberl (rectal suppositories) in the complex of treatment of patients with inflammatory diseases of small pelvis organs in ambulatory terms is brought over in the article . Research confirmed efficiency and safety of preparation Dikloberl. A wide therapeutic spectrum allows to recommend him to application in composition complex therapy for patients with intensifying of inflammatory diseases of organs of small pelvis both in ambulatory and in stationary terms.

Key words are inflammatory diseases of organs of small pelvis, natrium diclophenac, Dicloberl, treatment.

ЛИТЕРАТУРА

1. Буянова С.Н., Щукина Н.А. Антибактериальная терапия в гинекологии // Фарматека. – 2002, № 2 [65]. – С. 68–72.
2. Buchan H., Vessey M., Goldacre M., Fairweather J. Morbidity following pelvic inflammatory disease // Br. J. Obstet. Gynaecol. – 2008. – V. 100, N 6. – P. 558–562.
3. Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Современные принципы профилактики и лечения воспалительных заболеваний женских половых органов в оперативной и неоперативной гинекологии: Метод. рекомендации. – М., 2005. – 240 с.
4. Velebil P., Wingo P.A., Xia Z. et al. Rate of hospitalization for gynecologic disorders among reproductive-age women in the United States // J. Obstet. Gynecol. – 2007. – V. 86 (5). – P. 764–769.
5. Wolner-Hanssen P., Kiviat N.B., Holmes K.K. Atypical pelvic inflammatory disease: subacute, chronic, or subclinical upper genital tract infection in women. In: Holmes KK, March P-A, Sparking PF, eds. Sexually Transmitted Diseases. 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 2008. – P. 614–620.

Особливості стану молочних залоз у жінок з нереалізованою вагітністю в анамнезі

О.Д. Дубенко

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

Відомо, що молочні залози (МЗ) належать до репродуктивної системи і є органами-мішенями для стероїдних гормонів, гормонів кори надирників, щитоподібної залози, гіпофіза, простагландинів, різноманітних факторів росту та ін. Патологічні імпульси, які виникають в результаті порушень у складному ланцюгу гормональних співвідношень, можуть сприяти розвитку як гіпер-, так і гіпопластичних змін, що свідчить про поліетіологічність їх виникнення [1].

Повне диференціювання МЗ – це послідовний процес, який продовжується кілька років, і в деяких випадках, якщо вагітність не настала, ніколи не доходить до кінця. Отже, настання вагітності, закінчення її пологам та наступна лактація сприяють завершеному диференціюванню часточок МЗ [2].

За літературними даними, переривання вагітності в I та II триместрах значно підвищує ризик розвитку патології МЗ. За наявності в анамнезі жінок 3 і більше абортів ризик розвитку мастопатії в 7,2 разу вище, ніж у жінок, що не мали абортів [3]. Переривання вагітності зупиняє проліферативні процеси в МЗ, гіперплазована залозиста тканина піддається зворотному розвитку, частково заміщується жировою й сполучною тканиною, зменшується її васкуляризація і гідрофільність. Регресивні процеси в МЗ відбуваються не завжди одночасно та рівномірно, що може стати пусковим моментом для формування дифузних або вузлових змін тканини МЗ [4]. Важливе значення мають терміни переривання вагітності, гормональний гомеостаз, психосоматичний стан та ін. [5]. Штучний аборт у віці 20–24 роки збільшує ризик виникнення рака молочної залози (РМЗ) у 2 рази [6]. До 30 років кожна вагітність захищає жінку від виникнення РМЗ, тоді як кожна вагітність після цього віку збільшує ризик виникнення даного захворювання [7]. Вивчаючи вплив термінів переривання вагітності на стан МЗ, Л.М. Бурдина [1] виявила, що безпечніше є ранній термін, тому що проліферативні процеси в ці терміни ще не настільки інтенсивні. Переривання вагітності в пізні терміни може призвести до дегенеративних змін МЗ [1]. Хоча когортне дослідження 1,5 млн жінок, виконане датськими вченими, показало, що штучний аборт у цілому не впливає на ризик розвитку РМЗ [5].

За матеріалами численних досліджень можна зробити висновок, що багато чинників репродуктивного анамнезу жінки мають достовірний зв'язок із ризиком розвитку доброякісних захворювань молочних залоз (ДЗМЗ). Проте систематизовані дані про залежність ризику виникнення і розвитку захворювань МЗ від виду та терміну ранніх репродуктивних втрат у доступній літературі незначні та суперечливі.

Мета дослідження – встановити клініко-анамнестичні особливості та стан МЗ у жінок з невиношуванням в анамнезі.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 69 жінок віком від 20 до 45 років з ранніми репродуктивними втратами в анамнезі, які лікувалися та обстежувалися у відділенні реабілітації репродуктивної функції. Жінок було розподілено на 3 групи після завершення останньої вагітності: I група – жінки з мимовільним викиднем (n=22); II група – жінки з вагітністю, що не розвива-

лася (n=26); III група – жінки з позаматковою трубною вагітністю (n=21). Дослідження проводилося за розробленою єдиною програмою, яка включала як гінекологічне, так і мамологічне дослідження – обов'язковий огляд і мануальне дослідження МЗ, під час якого вивчалися ступінь розвитку, форма, розміри, стан шкіряного покриву, сосків і регіональних лімфатичних вузлів. Визначалася наявність виділень із соска з цитологічним його дослідженням. Визначали стан щитоподібної залози. За наявності виявленої патології жінок консультували мамолог та ендокринолог.

Із анамнезу життя пацієнток звертали увагу на сімейний анамнез, наявність порушень менструальної та репродуктивної функцій, гінекологічних захворювань та захворювань МЗ. УЗД МЗ проводилося з використанням датчика з частотою 7,5 МГц на 5–11-й день менструального циклу.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Було обстежено 69 жінок, середній вік яких становив $29,1 \pm 4,1$ року (від 20 до 45 років), що відповідає активному репродуктивному вікові.

За віком менархе достовірної різниці між групами не визначено. У 65 (94,2 %) жінок був регулярний менструальний цикл. Значних зрушень у характері менструальної функції не визначено.

У жінок I та III груп у більшості випадків основним діагнозом був хронічний сальпінгіт: у 12 (57,1 %) та 16 (76,2 %) випадках; у II групі – у 6 (23,1%).

Репродуктивні втрати в анамнезі в більшому відсотку спостерігалися у жінок I групи – у 20 (92,9%) та II групи – у 22 (84,6%). Патологія шийки матки (дисплазія) частіше визначалася у жінок I групи – у 6 (28,6%) порівняно з жінками III групи, в яких вона визначалася тільки в 1 (4,8%).

У жінок I групи достовірно частіше перша вагітність закінчилася мимовільним викиднем – у 12 (54,6%) та пологам – у 5 (23,1%), у II групі – вагітністю, що не прогресувала, – у 10 (38,5%) жінок та у 7 (26,9%) – пологам. Слід зазначити, що в 16 (76,2%) жінок III групи позаматкова була першою вагітністю. У 5 (19,2%) жінок II групи в анамнезі був артіфіційний аборт, у 2 (7,7%) він був повторним. У загальній кількості обстежених жінок найчастіше – у 20 (29%) – виявилася позаматкова вагітність.

У I групі переважали жінки, які мали в анамнезі більше 1 вагітності, – 18 (81,8%), яка в 11 (50%) випадках закінчилася мимовільними викиднями, 9 (34,6%) жінок мали повторну завмерлу вагітність. У 15 (71,4%) жінок III групи була одна трубна вагітність і тільки 2 (9,5%) мали повторну позаматкову вагітність ($p_{2,3} < 0,05$).

За даними дослідження ми намагалися визначити залежність стану МЗ від терміну останньої вагітності. За співставленням термінів, які пройшли після останньої вагітності, зі станом МЗ встановлено, що в жінок, в яких пройшло більше 1 року після останньої вагітності, у 56,3% випадках діагностовано ДЗМЗ, в яких пройшов 1 рік – в 25%, в яких обстежували МЗ під час госпіталізації з приводу репродуктивної втрати, у 18,8% визначалася мастопатія. ДЗМЗ у всіх обстежених жінок визначались у 22

(31,9%). Відсоток ДЗМЗ по групах хворих майже не відрізнявся і становив: у I – 8 (36,4%), у II – 9 (34,6%), у III – 5 (23,8%). Галакторея визначалась у 5 (7,3%) обстежених жінок.

Головним клінічним проявом ДЗМЗ був біль або больові відчуття в МЗ, які посилювалися за кілька днів до менструації і припинялися або зменшувалися після її закінчення. Біль мав різну інтенсивність і характер. У частини з них біль іррадіював у пахвову впадину, плече, лопатку. Одним з проявів захворювання був синдром передменструального напруження, який виявлявся нагрудним залоз, збільшенням кровонаповнення, появою ущільнень у МЗ у лютеїнову фазу менструального циклу. У I групі він спостерігався в 9 (40,9%), у II – у 8 (30,8%), у III – 10 (47,6%) жінок.

В обстежених жінок, що під час госпіталізації мали вагітність, що не розвивається, самовільні викидні та позаматкову вагітність, у 35% випадках спостерігався помірний біль, у 65% – незначний, але його зникнення в більшості випадків свідчило про відсутність прогресування вагітності.

Виділення із сосків спостерігалися в 5 (7,3%) жінок. Вони були серозними (75%) чи молочними (25%). У 18 (81,8%) жінок під час обстеження виявлялися дифузні форми ДЗМЗ, вузлова патологія була верифікована у 4 (18,2%) жінок і була представлена кістами, фіброаденомами та ліпомами.

Отже, на підставі проведеного аналізу генеративної функції встановлено, що характерними для пацієнток із

ДЗМЗ є такі особливості: ранні репродуктивні втрати в анамнезі – у 55 (79,7%); відношення пологів і абортів – 1:2; жінки з нереалізованою вагітністю – позаматкова вагітність – 20 (29%), мимовільні викидні – 14 (20,3%), вагітності, що не розвивалися, – 11 (15,9%), аборти – 10 (14,5%). Жінки з порушеною репродуктивною функцією на тлі ранніх репродуктивних втрат становлять групу високого ризику щодо виникнення дисгормональних захворювань МЗ, що вимагає подальшого вивчення з метою диференційованого підходу до лікування репродуктивних порушень та профілактики мамологічної патології.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурдина Л.М. Мастодинон и его роль в лечении доброкачественных заболеваний молочных желез // Бурдина Л.М., Бурдина И.И. // Маммология. – 1998. – № 4. – С. 28–57.
2. Russo I.H. IV Europ congress on menopause / Russo I.H., Russo J.J. Eds. – М. Birkhauser, N. Rosenbaum. – Vienna: ESKA, 1998. – 133–142 p.
3. Сметник В.П. Половые гормоны и молочная железа // Гинекология. – 2000. – № 2(5). – С. 133–136.
4. Алиева С.К. Клиническое значение фактора роста эндотелия сосудов при раке молочной железы: Дис. ... канд. мед. наук. – М., 2003.
5. Хамитова Г.В. Комплексное обследование и патогенетическая терапия больных с дисгормональными заболеваниями молочных желез: Дис. ... канд. мед. наук. – Казань, 1997.
6. Харченко В.П. Клиническая маммология. / Харченко В.П., Рожкова Н.И. (Тематический сборник). – 2005. – 28 с.
7. Корнацька А.Г. Ідентифікація чинників ризику розвитку доброякісної патології у жінок з безплідністю // Корнацька А.Г., Дубенко О.Д., Баранецька І.О. – Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2009. – Т. 14, № 4. – С. 79–83.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

СТИМУЛЯЦИЯ РОДОВ СНИЖАЕТ РИСК ДЕТСКОЙ СМЕРТНОСТИ БЕЗ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

Стимуляция родов после 37 недели беременности способна снизить риск смерти ребенка до, во время и после родов. При этом необходимость проведения кесарева сечения не возникает.

Однако стимуляция родов связана с риском поступления ребенка в отделение интенсивной терапии. Ее применяют, если срок беременности превышает 41 неделю для снижения риска смерти ребенка. Стимуляция родов на 37 неделе беременности уменьшает риск осложнений, если у матери присутствуют проблемы со здоровьем. Например, высокое артериальное давление. Ученые еще не изучали риски и выгоды сти-

муляции родовой деятельности.

Команда исследователей из Шотландии сравнила частоту детской смертности и осложнений у матерей при стимуляции родовой деятельности и выжидательной тактике. Они проанализировали данные 1,2 миллионов женщин, которые родили детей после 37 недели беременности с учетом факторов, таких как возраст роженицы, первые или вторые роды, вес ребенка при рождении.

Выяснилось, что стимуляция родов между 37 и 41 неделями беременности снижала риск детской смерти по сравнению с выжидательной тактикой и не приводила к не-

обходимости кесарева сечения. Например, при стимуляции родов на 40 неделе беременности, смерть произошла в 37 из 44 764 (0,08%) случаев, а в группе выжидательной тактики в 627 из 350 643 (0,18%) случаев.

Однако стимуляция родовой деятельности чаще приводила к тому, что ребенок попадал в отделение для новорожденных: в 8% случаев после стимуляции и в 7,3% случаев при выжидательной тактике.

Таким образом, для каждой 1040 женщины стимуляция родов до 40 неделе беременности предотвращала смерть одного новорожденного.

Источник: Medicalxpress

Молекулярно-генетичні детермінанти синдрому полікістозних яєчників

В.М. Запорожан, Є.А. Полякова

Одеський національний медичний університет

Метою дослідження була оцінка поширеності функціональних поліморфізмів генів системи детоксикації ксенобіотиків (*GSTM1*, *GSTT1* та *CYP19*), *PPARG2*, *FTO* у жінок, хворих на СПКЯ.

Показано, що ризик виникнення СПКЯ у жінок з генотипом *GSTM1* 0/0 зростає в 3,7 разу (OR=3,7; CI 95% 2,8; 4,9), а в разі сполучення делецій за генами *GSTM1* і *GSTT1* – у 34,5 разу (OR=34,5; CI 95% 20,1; 59,4). Визначено, що наявність гомозиготного генотипу GG гену *PPARG2* (rs1801282) збільшує ризик виникнення СПКЯ втричі (OR=3,2; CI 95% 1,8; 5,6). Середня кількість повторів триплету (*CAG*)_n в екзоні 1 гена *AR* у контрольній групі становила 20±0,4, а в основній – 19,4±0,5 (p>0,05). У жінок із СПКЯ відзначається сильна негативна кореляція між показником функціонального поліморфізму гена *CYP19* (rs129078660) й рівнем гіперандрогенії. Наявність функціональних поліморфізмів за генами *PPARG* та *FTO* не впливає на число повторів *CAG* у гені *AR* та на гормональний профіль у хворих на СПКЯ. Обговорюється можливість застосування дослідження функціональних поліморфізмів генів, асоційованих з ризиком СПКЯ, під час вибору схеми лікування даної патології.

Ключові слова: синдром полікістозних яєчників, генетика, діагностика, прогнозування.

Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) – один з найбільш частих ендокринопатій жінок репродуктивного віку. Частота синдрому в популяції дорівнює 5–10%, що становить 1,4–3% від усіх гінекологічних захворювань [8, 12, 14]. У значній частині хворих на СПКЯ спостерігають порушення репродуктивної функції. За оцінками фахівців, СПКЯ відзначається в 73–75% пацієнток з ановуляторним безпліддям [12, 14]

Незважаючи на значний масив досліджень, спрямованих на виявлення молекулярно-генетичних маркерів, до сьогодні у світі не існує уніфікованих алгоритмів оцінки генетичної схильності до СПКЯ, а відтоді й прогнозування виникнення цієї патології. Найчастіше різні дослідники в якості предикторів виникнення СПКЯ розглядають аномальні алелі гена рецепторів андрогенів (*AR*), а саме «довгих форм» поліморфізму (повтори триплету (*CAG*)_n в екзоні 1 числом 20R/22R або більше); гена цитохрому P450scc (*CYP11A*), який відповідає за біосинтез статевих гормонів, а саме поліморфізму (*TAAAA*) у промоторній зоні при кількості повторів 4R/6R; гена *INS-VNTR*, що контролює біосинтез інсуліну та метаболізм глюкози (варіант 23Nrh (rs689) при гомозиготному стані відносно I/I до нормально-го гена *VNTR* клас I/III; та поліморфізму гена рецепторів активатора пероксисом *PPARG*, який асоціюється із виникненням метаболічного синдрому (поліморфізм C/G у ділянці *Pro12Ala*) [7, 9, 11, 13]. Проте список генів-кандидатів, функціональні поліморфізми яких можуть виступати в ролі маркерів схильності й прогнозу, не обмежується вище зазначеними генами [9].

На думку російських вчених, ключові гени, що мають відношення до розвитку клінічних проявів СПКЯ, представлені двома основними групами. У першу групу включені ге-

ни, що контролюють метаболічні процеси обміну глюкози і, відповідно, стану гиперінсулінемії та інсулінорезистентності. У другу групу включені гени, відповідальні за синтез стероїдних гормонів і індивідуальну чутливість тканин до андрогенів. Зміни в структурі одного або кількох із цих генів можуть викликати розвиток клінічних симптомів, характерних для СПКЯ. Розмаїтість клінічних і біохімічних проявів СПКЯ пояснюється взаємодією між невеликим числом ключових генів і зовнішніх факторів [2, 9]. Інформація про генетичну схильність до СПКЯ дозволяє лікарю виявити причинно-наслідковий зв'язок виникнення різних клінічних проявів СПКЯ й може бути корисна під час вибору методів лікування [5, 7, 9].

Проте незважаючи на успіхи в дослідженні проблеми молекулярно-генетичної схильності до СПКЯ та прогнозу захворювання, в Україні до останнього часу дослідження поширеності алельних варіантів генів-кандидатів, що контролюють метаболічні процеси, синтез андрогенів та функціональний стан рецепторного апарату у хворих жінок, не проводилося.

Метою дослідження була оцінка функціональних поліморфізмів генів системи детоксикації ксенобіотиків (*GSTM1*, *GSTT1* та *CYP19*), *PPARG2*, *FTO* у жінок, хворих на СПКЯ

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проводили на клінічній базі кафедри акушерства і гінекології №1 ОНМедУ, у НДІ НТПЗ ОНМедУ та гінекологічному відділенні МКЛ № 9 м. Одеси. За період 2007–2011 р. під спостереженням перебувало 130 пацієнток, які були розподілені у дві клінічні групи: I група – пацієнтки репродуктивного віку із верифікованим СПКЯ з ановуляторним безпліддям (n=80), II група – 50 здорових жінок того ж самого віку, що проходили медичне обстеження в рамках підготовки до застосування допоміжних репродуктивних технологій у зв'язку з чоловічим фактором безпліддя.

Усі хворі були обстежені відповідно до діючих клінічних протоколів (накази МОЗ України від 15.12.2003 № 582 і від 31.12.2004 № 676) [3, 4]. Оцінювали гормональний стан пацієнток шляхом визначення в плазмі крові рівня тестостерону, естріолу, естрадіолу, гонадотропних гормонів, ТТГ, пролактину, андростендіону, ДЕА-сульфату імуноферментним методом (діагностична система «Хема-Медика», Росія). УЗД органів малого таза проводили на апараті Sonoline-400 (Siemens, Німеччина) у ранню фолікулінову фазу (3–5-й день менструального циклу) [3].

Для одержання зразків ДНК використовували букальний зішкребок. Для виділення ДНК використовували набори реактивів «DNA Prep» (QIAGEN). Досліджували делеційні поліморфізми генів глутатіон-S-трансфераз типів μ та τ (*GSTM1*, *GSTT1*), функціональні однонуклеотидні поліморфізми заміни основ у регіоні, що кодує гени *PPARG* (rs1801282), *FTO* (rs939609) та *CYP19* (rs12907866), та кількості *CAG* повторів в екзоні 1 числом 20R/22R у гені *AR*.

Функціональні поліморфізми генів *PPARG2*, *FTO* та *CYP19* визначали за допомогою діагностичних наборів «SNP-експрес» виробництва НПФ «Літех» (Москва, 2010)

Частота делеційних поліморфізмів генів *GSTT1* та *GSTM1* в обстежених жінок

Генотип		Контрольна група (n=50)		Основна група (n=80)	
		Абс. число	%	Абс. число	%
GSTT1	"дикий тип"	29	58	44	55
	делеція	21	42	36	45
GSTM1	"дикий тип"	30	60	23	28,8
	делеція	20	40	57	71,2
GSTM1del+GSTT1del		6	12	66	82,5
CYP19	AA	10	20	24	30
	AG	23	46	32	40
	GG	17	34	24	30

для виявлення точкових мутацій методом ПЛР. Паралельно проводили дві реакції ампліфікації з двома парами алей-специфічних праймерів [1, 6] з подальшою електрофоретичною детекцією результатів.

Кількість *CAG*-повторів гена *AR* досліджувалася методом ПЛР на ампліфікаторі *TC-E*, «GenePro» (Китай) з наступним секвенуванням із використанням автоматичного секвенатора Applied Biosystems 3130 (США) [1].

Фрагменти генів *GSTM1* і *GSTT1* були ампліфіковані в мультиплексному форматі (набір реагентів для ПЛР ампліфікації ТОВ «Центр Молекулярної Генетики», м. Москва). Продукти ампліфікації аналізувалися у 2% агарозному гелі, що містив 0,5 мкг/мл етидіуму броміду. Нормальні «+» алелі визначалися за наявності амплікону 213 п.н. для *GSTM1* і 459 п.н. – для *GSTT1*. Як внутрішній контроль ампліфікувався фрагмент гена β -глобіну розмірами 375 п.н. За відсутності ампліконів 213 п.н. або 459 п.н. препарат ДНК типувався як *GSTM1* 0/0 і *GSTT1* 0/0 відповідно. Гетерозиготи +/- даною системою типування не розрізняються від гомозигот +/-.

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою пакета програм Statistica 8,0 (StatSoft Inc., США) [14]. Характер розподілу оцінювали за тестами Колмагорова–Смірнова, Лільєфорса, Шапіро–Уїлкі й зі статистичними характеристиками асиметрії й ексцесу. Для оцінки вірогідності розходжень кількісних нормально розподілених показників застосовували параметричний *t*-критерій Стюдента, непараметричні критерії Манна–Уїтні та Крускал–Уолліса, для якісних показників – показник відповідності χ^2 з корекцією на безперервність за Йетсом та подвійний точний метод Фішера.

Кількісні показники представлені значеннями середнього математичного очікування, дисперсії, медіани із зазначенням 95% довірчого інтервалу. Усі якісні показники були трансформовані у бінарні перемінні для чотирипільної таблиці спряженості для наступного використання подвійного точного методу Фішера й методу найменших квадратів. Розходження порівнюваних результатів вважали статистично значущими при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік пацієнток становив $24,1 \pm 0,8$ року в основній та $25,1 \pm 0,9$ року – у контрольній групі. За аналізом клініко-анамнестичних даних встановлено, що в обстежених пацієнток основної групи з ХГА перебіг захворювання відзначався певною стереотипністю. Порушення менструального циклу відзначалося у 97,5% пацієнток, з них у 75% – у формі олігоменореї (II–III ст. за E. Treloar і співавт.), а у 12,5% – у формі аменореї. ІМТ у жінок основної групи становив $27,9 \pm 0,3$ кг/м², тобто надлишкова маса тіла була у третини пацієнток. У конт-

рольній групі середній ІМТ становив $26,0 \pm 0,4$ кг/м² ($p < 0,05$). Гірутне число в середньому становило $12,8 \pm 0,3$ бала, у значної кількості обстежених (81,3%) були шкірні прояви гіперандрогенії, в тому числі у формі гірсутизму, акне і себореї.

За даними УЗД у жінок визначалися зміни, характерні для СПКЯ, зокрема збільшення об'єму яєчників з гіперехогенною строюю ($11,3 \pm 0,5$), наявність множинних кистозних утворень ($12,1 \pm 0,6$).

За дослідженням генотипів обстежених пацієнток з'ясовано (табл. 1), що статистично достовірні відмінності між основною та контрольною групою спостерігалися за частотою делеції гена *GSTM1* ($\chi^2 = 11,18$ $p = 0,0008$) та частотою поєднання делецій за генами *GSTT1* та *GSTM1* ($\chi^2 = 59,07$ $p < 0,0001$), але не за частотою функціональних поліморфізмів гена *CYP19*.

Отже, ризик виникнення СПКЯ у жінок з делецією за геном *GSTM1* зростає в 3,7 разу – OR=3,7 СІ95% (2,8; 4,9), а в разі сполучення делецій за генами *GSTM1* і *GSTT1* – у 34,5 разів (20,1; 59,4).

Натомість за частотою інших генів-кандидатів, обраних для дослідження, суттєвих відмінностей між групами не було (табл. 2). Частота гомозиготного варіанта *CC* за функціональним поліморфізмом 1801282 (ген *PPARG2*) становила 40% в контрольній групі та 25% – в основній. Проте частота гомозиготного варіанта *AA* за функціональним поліморфізмом rs939609 (ген *FTO*) становила 28% у контрольній групі та 33,3% – в основній.

Утім, у здорових жінок набагато рідше виявлявся гомозиготний генотип *GG* гена *PPARG2* за rs1801282 ($\chi^2 = 4,11$; $p = 0,04$). Виявляємість гомозиготного генотипу *TT* гена *FTO* (rs939609) в обох групах була порівнюваною ($\chi^2 = 2,49$; $p = 0,11$). Отже, наявність гомозиготного генотипу *GG* гена *PPARG2* за rs1801282 збільшує ризик виникнення СПКЯ втричі (OR=3,2; СІ95% 1,8; 5,6).

З наведеної табл. 2 видно, що в контрольній групі розподіл гомозиготних та гетерозиготних варіантів *PPARG2* за поліморфізмом rs1801282 не був рівноважним – співвідношення алелів *G* та *C* становило 1:1,5, що може пояснюватися значною неоднорідністю групи. У жінок, хворих на СПКЯ, співвідношення алелів *G* та *C* становило 1:1,1, тобто було більш рівномірним.

За поліморфізмом rs9939609 гена *FTO* співвідношення частоти виявлення алелів *T* і *A* в контрольній та основній групі було відповідно 1:1 й 1:1,1, тобто практично не відрізнялося.

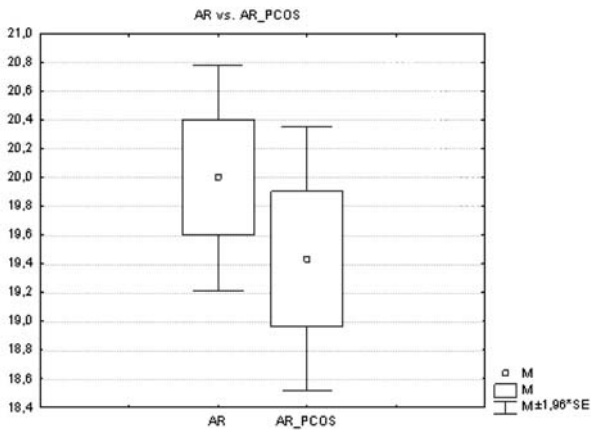
За оцінкою частоти *CAG*-повторів встановлено, що статистично значущих відмінностей між групами порівняння не було (мал. 1). При цьому середня кількість повторів у контрольній групі становила $20 \pm 0,4$, а в основній – $19,4 \pm 0,5$ ($p > 0,05$).

Це свідчить про те, що випадків генетично детерміновано-

Таблиця 2

Функціональні поліморфізми генів-кандидатів
PPARG2 й FTO

Генотипи		Клінічні групи			
		Контрольна група (n=50)		Основна група (n=80)	
Ген	Алелі	Абс. число	%	Абс. число	%
PPARG2	GG	5	10	21	26,3
	GC	25	50	39	48,8
	CC	20	40	20	25
FTO	TT	14	28	12	10
	AT	22	44	59	56,7
	AA	14	28	9	33,3



Мал. 1. Частота CAG повторів у гені AR

го зниження чутливості рецепторів до андрогенів в обох групах не було, що вимагає в умовах гіперандрогенії впливу насамперед на гормональний стан, а не на модуляцію функціонального стану рецепторів органів-мішеней.

Результати дослідження гормонального профілю свідчать про стереотипність виявлених порушень у жінок із СПКЯ (табл. 3), що відповідали даним інших дослідників – для всіх пацієнок було характерним суттєве зростання співвідношення ЛГ/ФСГ (в середньому $2 \pm 0,1$ проти $1 \pm 0,1$ у контролі) за рахунок зростання вмісту ЛГ (до $12,8 \pm 0,7$ мМО/л) та зменшення вмісту ФСГ (до $6,7 \pm 0,3$ мМО/л); виражена гіперандрогенія ($2,7 \pm 0,2$ vs $1,7 \pm 0,2$ нмоль/л) та гіпопрогестеронемія ($8 \pm 0,8$ vs $29,8 \pm 2,1$ нмоль/л) на тлі помірної гіпоестрогенемії ($45,4 \pm 0,1$ vs $70,7 \pm 5,2$ пг/мл).

Проведений кореляційний аналіз (мал. 2.) показав наявність негативного кореляційного зв'язку середньої сили між показниками делеційного поліморфізму за геном *GSTT1* та вмістом гормону ФСГ ($R = -0,43$ $p < 0,05$) та позитивного кореляційного зв'язку середньої сили між показниками делеційного поліморфізму за геном *GSTT1* та вмістом естрадіолу ($R = 0,57$ $p < 0,05$).

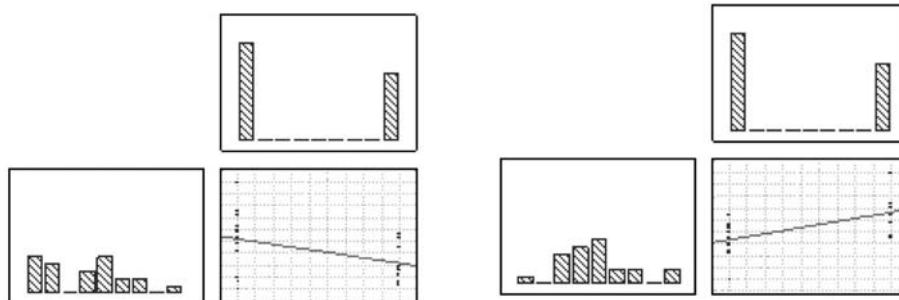
Натомість у жінок із СПКЯ відзначалася негативна кореляція середньої сили (табл. 4) між показниками делеційного поліморфізму за геном *GSTT1* та вмістом естрадіолу ($R = -0,43$ $p < 0,05$), позитивна кореляція середньої сили між показниками делеційного поліморфізму за геном *GSTM1* та вмістом прогестерону ($R = 0,49$ $p < 0,05$) та позитивна кореляція середньої сили між показниками функціонального поліморфізму *rs1801282* за геном *PPARG2* та вмістом ФСГ ($R = 0,37$ $p < 0,05$). Крім того, відзначалася сильна негативна кореляція між показником функціонального поліморфізму *rs12907866* за геном *CYP19* й рівнем гіперандрогенії. Це свідчить про можливість врахування генетичної детермінації експресії ароматази при виборі методу лікування, в тому числі в разі призначення гормональної терапії.

Отже, навіть за наявності подібних генотипів при виникненні СПКЯ показники гормонального статусу змінюються, що свідчить про наявність додаткових значущих факторів, які не залежать від генотипу за генами *GSTT1*, *GSTM1*, *AR*, *PPARG2* та *FTO*.

Таблиця 3

Гормональний профіль обстежених жінок

Показники	Контрольна група, (n=50)	Основна група, (n=80)	p
ЛГ, мМО/л	$7 \pm 0,7$	$12,8 \pm 0,7$	$< 0,001$
ФСГ, мМО/л	$7,2 \pm 0,4$	$6,7 \pm 0,3$	0,32
ЛГ/ФСГ	$1 \pm 0,1$	$2 \pm 0,1$	$< 0,001$
Естрадіол, пг/мл	$70,7 \pm 5,2$	$45,4 \pm 0,1$	$< 0,001$
Тестостерон, нмоль/л	$1,7 \pm 0,2$	$2,7 \pm 0,2$	$< 0,01$
Прогестерон, нмоль/л	$39,8 \pm 2,1$	$8,9 \pm 0,8$	$< 0,001$



Мал. 2. Кореляційні співвідношення між показниками делеційного поліморфізму за геном *GSTT1* та вмістом ФСГ (а) та естрадіолу (б)

Зв'язок генетичних характеристик та показників гормонального статусу пацієнток із СПКЯ

Гени	ЛГ	ФСГ	ЛГ/ФСГ	Естрадіол	Тестостерон	Прогестерон
GSTT1	0,34	-0,16	0,28	-0,43	-0,24	-0,26
GSTM1	-0,14	0,11	-0,14	-0,10	-0,21	0,49
AR	0,14	-0,06	0,15	0,10	0,02	0,02
PPARG2	0,18	0,37	-0,06	0,02	0,12	-0,22
FTO	0,25	0,22	0,10	-0,34	-0,29	0,05
CYP19	0,29	0,24	0,11	0,41	-0,69	0,13

Дисперсійний аналіз в однофакторному комплексі підтвердив це припущення – за нашими даними наявність патологічно обтяжених алелів за генами *PPARG2* та *FTO* не впливала на число повторів *CAG* у гені *AR* та рівень ЛГ. Це свідчить про необхідність враховувати названі показники як незалежні при проведенні діагностичних заходів та контролі ефективності лікування.

ВИСНОВКИ

1. Ризик виникнення СПКЯ у жінок з генотипом *GSTM1* 0/0 зростає в 3,7 разу (OR=3,7; CI95% 2,8; 4,9), а в разі сполучення делецій за генами *GSTM1* і *GSTT1* – у 34,5 разу (OR=34,5; CI95% 20,1; 59,4)
2. Наявність гомозиготного генотипу GG гена *PPARG2* (*rs1801282*) збільшує ризик виникнення СПКЯ втричі (OR=3,2; CI95% 1,8; 5,6)
3. Статистично значущих відмінностей генетично детермінованого зниження чутливості рецепторів до андрогенів між групою контролю (середня кількість повторів триплету (*CAG*)_n в екзоні 1 гена *AR* становила 20±0,4) та групою хворих (19,4±0,5) немає (p>0,05).
4. У жінок із СПКЯ відзначається сильна негативна кореляція (r=-0,69 p<0,01) між показником функціонального поліморфізму *rs12907866* за геном *CYP19* й рівнем гіперандрогенії.

Молекулярно-генетические детерминанты синдрома поликистозных яичников
В.Н. Запорожан, Е.А. Полякова

Целью исследования была оценка распространенности функциональных полиморфизмов генов системы детоксикации ксенобиотиков (*GSTM1*, *GSTT1* и *CYP19*), *PPARG2*, *FTO* у женщин, больных СПКЯ. Показано, что риск возникновения СПКЯ у женщин с генотипом *GSTM1* 0/0 возрастает в 3,7 раза (OR=3,7; CI95% 2,8; 4,9), а при сочетании делеций по генам *GSTM1* и *GSTT1* – в 34,5 раза (OR=34,5; CI 95% 20,1; 59,4). Определено, что наличие гомозиготного генотипа GG *PPARG2* (*rs1801282*) увеличивает риск возникновения СПКЯ втрое (OR=3,2; CI95% 1,8; 5,6). Среднее количество повторов триплетта (*CAG*)_n в экзоне 1 гена *AR* в контрольной группе составило 20±0,4, а в основной – 19,4±0,5 (p>0,05). У женщин с СПКЯ отмечалась сильная отрицательная корреляция между показателем функционального полиморфизма гена *CYP19* (*rs12907866*) и уровнем гиперандрогении. Наличие функциональных полиморфизмов генов *PPARG* и *FTO* не влияет на число повторов *CAG* в гене *AR* и на гормональный профиль у больных с СПКЯ. Обсуждается возможность применения исследования функциональных полиморфизмов генов, ассоциированных с риском СПКЯ, при выборе схемы лечения данной патологии.
Ключевые слова: синдром поликистозных яичников, генетика, диагностика, прогнозирование.

Molecular-genetical determinants of PCOS.
V.M. Zaporozhan, Y.A. Polyakova

The study was aimed to assess the prevalence of functional polymorphism of the genes of xenobiotic detoxycation system (*GSTM1*, *GSTT1* and *CYP19*), *PPARG2*, *FTO* amongst females suffering PCOS.

There was demonstrated that the risk of PCOS occurrence is increases in 3.7 folds (OR=3,7; CI 95% 2,8; 4,9) amongst females with *GSTM1* 0/0 genotype. The combination of deletions by the genes *GSTM1* and *GSTT1* – in 34.5 folds (OR=34,5; CI 95% 20,1; 59,4). There was determined the homozygote genotype GG *PPARG2* (*rs1801282*) increases the risk of PCOS occurrence in three folds (OR=3,2; CI 95% 1,8; 5,6). The average number of the repeats of (*CAG*)_n triplets in the exon 1 of *AR* gene in the control group was 20±0,4, and in the group of PCOS patients – 19,4±0,5 (p>0,05). There was found the strong negative correlation between the functional polymorphism by gene *CYP19* (*rs12907866*) and the level of hyperandrogeny amongst females with PCOS. The presence of functional polymorphisms by *PPARG* and *FTO* genes does not impact on the number of *CAG* repeats in the *AR* gene and on the hormonal profile of the patients with PCOS. There was discussed the possibility of the use of the functional polymorphisms of genes associated with the risk of PCOS for choosing the scheme of the treatment of this pathology.

Key words: polycystic ovarian syndrome, genetics, diagnosis, prognosis

ЛІТЕРАТУРА

1. Генетическая медицина [Текст] / [В.Н. Запорожан, В.А. Кордюм, Ю.Н. Бажора и др.]/ Под ред. В.Н. Запорожан. – Одесса : ОГМУ, 2008. – 431 с.
2. Молекулярна епідеміологія [Текст] / [В. М. Запорожан, Ю. І. Бажора, В. Й. Кресюн та ін.]/ За ред. В.М. Запорожан. – Одеса : ОДМУ, 2010. – 314 с.
3. Наказ від 03.11.2008 № 624 «Про внесення змін до наказу МОЗ України від 15 грудня 2003 року № 582 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги», наказу МОЗ від 31.12.2004 року № 676 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» Електронний курс. Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20081103_624.html
4. Наказ МОЗУ від 15.12.2003 № 582 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги». Електронний курс. Режим доступу: http://www.moz.gov.ua/ua/portal/dn_20031215_582.html
5. Особенности клинических проявлений синдрома поликистозных яичников у больных с полиморфизмом в гене инсулина INS VNTR / Е.Н. Андреева, А.Ф. Веснина., Т.В. Семичева [и др.] // Проблемы репродукции. – 2008. – № 1. – С. 52–60.
6. Халафян А.А. Статистика 6. Статистический анализ данных – М: Изд-во Бинном, 2007. – 512 с.
7. A common polymorphism in the human aromatase gene alters the risk for polycystic ovary syndrome and modifies aromatase activity in vitro. / H. Wang, Q. Li, T. Wang [et al.] // Mol Hum Reprod. – 2011. – Vol. 17(6). – P. 386–391.
8. Badawy A. Treatment options for polycystic ovary syndrome. / A. Badawy, A. Elhashar // Int J Womens Health. – 2011. – Vol. 3. – P. 25–35.
9. Chen Z.J., Shi Y. Polycystic ovary syndrome. / Z.J. Chen, Y. Shi // Front Med China. – 2010. – Vol. 4(3). – P. 280–284.
10. Franks S. Does PCOS have developmental origins? / S. Franks, S.L. Berga // Fertil Steril. – 2012. – Vol. 97(1). – P. 2–6.
11. FTO and MC4R gene variants are associated with obesity in polycystic ovary syndrome / K.G. Ewens, M.R. Jones, W. Ankener [et al.] // PLoS One. – 2011. – Vol. 6(1). – e 16390.
12. Homburg R. Polycystic ovary syndrome. / R. Homburg // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. – 2008. – Vol. 22(2). – P. 261–274.
13. Mendoza N. Common genetic aspects between polycystic ovary syndrome and diabetes mellitus. / N. Mendoza // Curr Diabetes Rev. – 2011. – Vol. 7(6). – P. 377–391.
14. Syndrome des ovaires polykystiques avec infertilité. / M. Mourali, C. Fkih, J. Essoussi-Chikhaoui [et al.] // Tunis Med. – 2008. – Vol. 86(11). – P. 963–972.

Прогнозування і рання діагностика патології молочних залоз у жінок з генітальним ендометріозом

Ю.М. Негребецька

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

Результати проведених досліджень показали, що наукове завдання підвищення ефективності діагностики і лікування доброякісної патології молочних залоз на тлі генітального ендометріозу є досить актуальним і вимагає індивідуалізованого комплексного підходу з урахуванням даних додаткових методів дослідження. Пропонований нами алгоритм дозволяє підвищити ефективність діагностики і лікування даної поєднаної патології і знизити захворюваність жінок репродуктивного віку.

Ключові слова: генітальний ендометріоз, патологія молочних залоз, діагностика, прогнозування.

Серед основної патології репродуктивної системи в умовах сьогодення одне з основних місць посідає ендометріоз [1–5]. Основними причинами розвитку даної патології є високий рівень дисгормональних порушень у репродуктивному періоді, значна частота запальних змін органів малого таза, несприятливий вплив екологічних чинників, істотний рівень супутньої соматичної захворюваності тощо [1, 5].

У даний час фіброзно-кістозне ураження молочних залоз є патологією, що досить часто виявляється в жінок репродуктивного віку, а в структурі смертності жінок рак молочної залози посідає одне з перших місць [2, 3]. Із широкого спектра причин такої несприятливої ситуації виділяють початкові дисгормональні порушення, які можуть починатися з пубертатного періоду, обтяжений репродуктивний анамнез, медико-соціальні причини та ін. [1–5].

Незважаючи на значне число наукових публікацій по проблемах генітального ендометріозу і фіброзно-кістозного ураження молочних залоз окремо, наукові дослідження, що стосуються взаємозв'язку цих двох патологій, практично відсутні, а наявні в даному напрямку поодинокі публікації мають фрагментарний характер. Усе вищевикладене свідчить про актуальність наукового завдання, що піднімається.

Метою роботи було підвищення ефективності діагностики і прогнозування патології молочних залоз у жінок з генітальним ендометріозом на підставі вивчення клініко-ехографічних, доплерометричних і ендокринологічних особливостей, а також удосконалення і впровадження алгоритму діагностичних і прогностичних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено обстеження 50 жінок з генітальним ендометріозом (основна група) і 50 практично здорових жінок (контрольна група) з регулярним менструальним циклом.

Критерієм включення в дослідження була наявність ендометріозу, а критерієм виключення – поєднання ендометріозу з лейоміомою матки, гіперплазією ендометрія і придатковими утвореннями. Дослідження проводилися до лікування ендометріозу на 5–7-й і 21–23-й дні менструального циклу дворазово, потім після лікування в ці ж дні через 1, 3, 6, 9 міс після завершення курсу лікування.

Підбір у групи здійснювали методом порівняних пар. Усі групи рандомізовані за віком і паритетом.

У кожній з включених у дослідження груп використовувалися загальноклінічні, гормональні, ультразвукові, рентгенологічні, ендоскопічні і гістологічні методи дослідження. У всіх жінок в основній групі ендометріоз підтверджений лапароскопічним методом дослідження.

Загальноклінічне обстеження включало:

- анамнез: досліджувалися скарги з боку молочних залоз (біль, виділення, наявність вогнищевих утворень); вивчалися дані про травми, оперативне лікування молочних залоз; акушерський анамнез (кількість пологів, абортів, тривалість лактації); гінекологічний анамнез (захворювання матки і придатків, порушення менструального циклу), дані про наявність соматичних захворювань;

- огляд молочних залоз проводився у вертикальному положенні спочатку з опущеними, потім з підведеними руками. Оцінювали контури і величину залоз, симетричність, стан шкірних покривів, рівні розташування сосків;

- пальпація молочних залоз здійснювалася у вертикальному і горизонтальному положенні жінок при піднятих і опущених руках з послідовним дослідженням усіх квадрантів залози, а також з пальпацією пахвових, надключичних і підключичних лімфатичних вузлів як регіональних зон лімфовідтікання.

Із додаткових методів дослідження були використані ендокринологічні, ехографічні та доплерометричні.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що розвиток поєднаної патології характеризувався такими формами генітального ендометріозу:

- ендометріоми – 48%;
- аденоміоз – 44%;
- поєднання внутрішнього і зовнішнього ендометріозу – 12%;
- і патології молочних залоз:
 - фіброзно-кістозна мастопатія – 64%;
 - дифузний фіброаденоматоз – 22%;
 - фіброаденома – 12%;
 - вогнищевий фіброаденоматоз – 2%.

Сумарна частота екстрагенітальної патології в пацієнток з поєднанням генітального ендометріозу і патології молочних залоз становила 91,6%, а в її структурі переважали захворювання травного тракту (70,3%) і тиреоїдна патологія (40,1%) порівняно з хворобами нирок (16,4%), аліментарним ожирінням (10,5%) і серцево-судинними захворюваннями (6,2%), при цьому рівень різних поєднаних форм становив 51,9%.

Поєднання генітального ендометріозу і патології молочних залоз є однією з причин високого рівня невиношування (24,3%) і порушень репродуктивної функції (90,7%) з переважанням вторинного безпліддя (52,6%) порівняно з пер-

винним (38,1%) при середній його тривалості $5,67 \pm 0,54$ року.

Основними клінічними проявами поєднаної патології геніталій і молочних залоз є масталгія (82,3%); альгодисменорея (76,4%); галакторея (38,3%) і постійний тазовий біль (24,2%), частота яких пов'язана з фазою менструального циклу і зростає в кінці лютеїнової фази.

Дисгормональні зміни у пацієнок з генітальним ендометріозом і патологією молочних залоз характеризувалися наявністю гіперестрогенії в I фазу менструального циклу, підвищенням рівня ФСГ впродовж усього циклу і гіперпролактинемією у 8,6% спостережень.

За оцінкою особливостей кровотоку в молочних залозах у жінок з генітальним ендометріозом встановлено, що, незважаючи на наявність проліферативних змін структури, спостерігаються дегенеративні зміни судинної мережі, що виражаються зниженням показників кровотоку (Ri) у вогнищах ураження молочних залоз.

Найбільш інформативними маркерами розвитку і прогресу патологічного процесу в молочних залозах за наявності генітального ендометріозу є:

- концентрація естрадіолу в плазмі крові;
- величина індексу резистентності;
- кількість кістозних порожнин у залозах і їх максимальний розмір.

Ефективність запропонованого прогностичного правила становить 78,6%.

Для практичної охорони здоров'я ми можемо рекомендувати:

- з метою прогнозування розвитку патології молочних залоз у пацієнок з генітальним ендометріозом необхідно використовувати діагностичний індекс S, що вираховується за формулою:

$$S = 0,1 * X1 + 0,001 * X2 + 0,56 * X3 + 0,4 * X4 - 4,24,$$

де XI – величина індексу резистентності;

X2 – концентрація естрадіолу в плазмі крові, пг/мл;

X3 – кількість кіст в молочних залозах;

X4 – максимальний розмір кісти, мм;

якщо діагностичний індекс $S < 0$, діагностують низьку вірогідність виникнення патології молочних залоз;

якщо діагностичний індекс $0 < S < 5$, діагностують середній ступінь імовірності виникнення патології молочних залоз;

якщо діагностичний індекс $S > 5$, судять про високий ризик виникнення патології молочних залоз;

- тактика ведення пацієнок з поєднанням генітального ендометріозу і патологією молочних залоз за відсутності показань до оперативного лікування полягає в лікуванні супутньої екстрагенітальної патології, використанні направленої гормональної корекції з урахуванням даних ендокринологічного статусу і метаболічної терапії під контролем результатів біохімічних досліджень.

ВИСНОВКИ

Як показали результати проведених досліджень, наукове завдання підвищення ефективності діагностики і лікування доброякісної патології молочних залоз на тлі генітального ендометріозу є досить актуальним і вимагає індивідуалізованого комплексного підходу з урахуванням даних додаткових методів дослідження. Пропонований нами алгоритм дозволяє підвищити ефективність діагностики і лікування даної поєднаної патології і знизити захворюваність жінок репродуктивного віку.

Прогнозирование и ранняя диагностика патологии молочных желез у женщин с генитальным эндометриозом

Ю.М. Негребетская

Результаты проведенных исследований показали, что научная задача повышения эффективности диагностики и лечения доброкачественной патологии молочных желез на фоне генитального эндометриоза является достаточно актуальной и требует индивидуализированного комплексного подхода с учетом данных дополнительных методов исследования. Предлагаемый алгоритм позволяет повысить эффективность диагностики и лечения данной сочетанной патологии и снизить заболеваемость женщин репродуктивного возраста.

Ключевые слова: генитальный эндометриоз, патология молочных желез, диагностика, прогнозирование.

Forecasting and early diagnostics of a pathology of mammary glands at women with genital endometriosis.

J.M. Negrebetskaja

Results of the spent researches have shown, that the scientific problem of increase of efficiency of diagnostics and treatment of a good-quality pathology of mammary glands against genital endometriosis is enough actual and demands the individualised complex campaign with the account data additional methods of research. The offered algorithm allows to raise efficiency of diagnostics and treatment given complex pathologies and to lower disease of women of reproductive age.

Key words: genital endometriosis, a pathology of mammary glands, diagnostics, forecasting.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В. Эндометриозы: Руководство для врачей. / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков. – М.: Медицина, 2008. – 317 с.
2. Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз: новые подходы к терапии: Руководство для врачей. / Э.К. Айламазян, С.А. Сельков, М.И. Ярмолинская. – СПб., 2007. – 25 с.
3. Актуальные вопросы гинекологии / Под ред. Е.В. Коханевич. – К.: ООО «Книга-плюс», 2008. – 161 с.
4. Баскаков В.П. Клиника и лечение эндометриоза. – 2-е изд., испр. и доп. – Л.: Медицина, 2000. – 235 с.
5. Вдовиченко Ю.П. Некоторые наследственные и гормональные аспекты эндометриоза / Ю.П. Вдовиченко, П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян, А.Н. Панасенко // Репродуктивное здоровье женщин. – 2005. – № 3 (23). – С. 72–76.

Влияние микросателлитной нестабильности генома и метилирования гена ESR на эффективность применения гормонотерапии у больных с гиперплазией эндометрия

Н.А. Щербина, М.А. Карташова

Харьковский государственный медицинский университет

У 83 больных с гиперплазией эндометрия (ГЭ) без атипии изучена эффективность применения гормонотерапии в зависимости от возраста, наличия микросателлитной нестабильности (MSI) и метилирования гена ESR. Показано, что эффективность стандартной гормонотерапии снижается с увеличением возраста пациентов, а наличие MSI или метилирования гена ESR достоверно увеличивают частоту рецидивов ГЭ.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, микросателлитная нестабильность (MSI), ген ESR, клинические проявления, гормонотерапия.

Гиперплазия эндометрия (ГЭ) – гиперпролиферативный процесс слизистой оболочки матки – наиболее частая доброкачественная патология у женщин разных возрастных групп, в основе которой лежит комплекс причин, связанных с особенностями фенотипа и генотипа [1, 4, 5]. Особенности фенотипа женщин определяют риск развития ГЭ [1, 2]. Генетические факторы влияют на дальнейшее течение гиперпролиферативного процесса в эндометрии, поскольку могут снижать эффективность гормонотерапии и способствовать прогрессии ГЭ в атипичную гиперплазию и в дальнейшем – в рак [8, 9]. К таким генетическим факторам может быть отнесен ген рецепторов эстрогена (ESR), при нарушении функции которого теряется контроль над гормонозависимыми тканями, в частности эндометрием. При РЭ чаще происходит метилирование гена ESR [7, 10]. Кроме того, в 15–40% случаев РЭ в опухоли наблюдается высокая генетическая нестабильность генома, которая выявляется по анализу микросателлитных маркеров (микросателлитная нестабильность – MSI). Это значит, что мутантными могут быть гены ферментов репарации ДНК – *MSH2*, *MSH3*, *MSH6* и *MLH1* [8]. MSI развивается при ГЭ, однако роль данного вида генетического нарушения и его влияние на эффективность лечения требуют дальнейшего изучения [1, 8].

Таким образом, определение связи между клиническими проявлениями ГЭ и лежащими в их основе молекулярными повреждениями открывают возможности повышения эффективности лечения гиперпролиферативных процессов и профилактики рака эндометрия.

Цель исследования – изучить клиническую эффективность, частоту рецидивов и прогрессий гиперплазий эндометрия без атипии при использовании гормонотерапии в зависимости от возраста больных, наличия MSI и метилирования гена ESR.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 83 больных с ГЭ без атипии в возрасте от 32 до 67 лет, средний возраст составил $50,2 \pm 4,5$ года. Диагноз во всех случаях был верифицирован морфологически после диагностического выскабливания и/или гистероскопии с прицельной биопсией. Гистологическое исследование тка-

ней проводилось в соответствии со стандартной методикой. У всех больных в ткани методом полимеразно-цепной реакции (ПЦР) было изучено наличие MSI и метилирование гена ESR. После выделения ДНК из ткани (гиперплазированный эндометрий) фенольным методом определяли метилирование промоторной области гена ESR, для чего ДНК обрабатывали метилчувствительными рестриктазами. Наличие MSI генома определяли с использованием маркеров BAT 25 и BAT 26 [6]. Исследования проводили в лаборатории «Вирола» ХМАПО. Всем больным была проведена гормонотерапия по схеме согласно протоколу МЗ Украины № 676 от 31.12.2004 г. Эффективность применения гормонотерапии оценивали по частоте жалоб, рецидивов и прогрессирования заболевания.

Полученные в результате исследования данные обработаны по общепринятым методом вариационной статистики с использованием критерия χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты клинической эффективности гормонотерапии у больных репродуктивного и перименопаузального возраста с ГЭ в зависимости от наличия MSI и метилирования гена ESR представлены в табл. 1. Как видно из приведенных данных, частота ациклических кровянистых выделений до начала лечения была одинаковой и не зависела от наличия у пациенток микросателлитной нестабильности и эпигенетического нарушения гена ESR. Через 3 мес от начала лечения частота ациклических кровянистых выделений в контрольной группе больных снизилась в 1,5 раза, в группе с метилированием гена ESR – в 1,3 раза и не изменилась при наличии у женщин MSI+. После окончания стандартной терапии анализируемый симптом встречался значительно реже, причем наибольший клинический эффект нами отмечен в контрольной группе (частота жалоб уменьшилась в 6 раз), а в исследуемых группах частота ациклических кровянистых выделений уменьшилась только в 2 раза.

Частота пред- и постменструальных кровянистых выделений в анализируемых группах исходно практически не отличались и составляла 42,9–46,2%. Применение гормонотерапии в течение 3 мес позволило уменьшить частоту данной жалобы в контрольной группе в 2,3 раза, при метилировании гена ESR – в 2 раза и у пациенток с микросателлитной нестабильностью – в 1,5 раза. После завершения гормонотерапии частота пред- и постменструальных кровянистых выделений четко зависела от группы больных, т.е. от анализируемой генетической патологии. Лучший эффект был получен в контрольной группе (частота жалоб уменьшилась в 6 раз), а наличие генетических нарушений у больных снизило эффективность гормонотерапии: частота пред- и постменструальных кровянистых выделений уменьшилась в 3 раза.

Клиническая эффективность применения гормонотерапии у больных репродуктивного и перименопаузального возраста с гиперплазией эндометрия без атипии в зависимости от наличия MSI и метилирования гена ESR

Клинические проявления	Сроки (время) анализа	Частота клинических проявлений, абс. число (%)		
		Контрольная группа больных, n=42	Больные с наличием MSI, n=7	Больные с метилированием гена ESR, n=13
Ациклические кровянистые выделения	До лечения	12 (28,5)	2 (28,6)	4 (30,8)
	Через 3 мес	8 (19)	2 (28,6)	3 (23,1)
	Через 6 мес	2 (4,7)	1 (14,3)	2 (15,4)
Пред- и постменструальные кровянистые выделения	До лечения	18 (42,9)	3 (42,9)	6 (46,2)
	Через 3 мес	8 (19)	2 (28,6)	3 (23,1)
	Через 6 мес	3 (7,1)	1 (14,3)	2 (15,4)
Меноррагия	До лечения	25 (59,5)	4 (57,1)	8 (61,5)
	Через 3 мес	16 (38,1)	3 (42,9)	6 (46,2)
	Через 6 мес	5 (11,9)	1 (14,3)	2 (15,4)
Боль внизу живота, связанная с менструацией	До лечения	12 (28,5)	2 (28,6)	4 (30,8)
	Через 3 мес	6 (14,3)	3 (42,9)	6 (46,2)
	Через 6 мес	4 (10,5)	–	2 (15,4)
Боль внизу живота, несвязанная с менструацией	До лечения	6 (14,3)	1 (14,3)	3 (23,1)
	Через 3 мес	3 (7,1)	1 (14,3)	2 (15,4)
	Через 6 мес	2 (4,7)	1 (14,3)	1 (7,7)

На меноррагию исходно жаловалось около 60% больных, а частота их была одинаковой во всех группах. После 3 мес терапии частота меноррагий уменьшилась во всех группах пропорционально. После завершения гормонотерапии частота меноррагий снизилась в контрольной группе в 5 раз и в 4 раза – в исследуемых группах, т.е. принципиальных различий в клинической эффективности мы не выявили.

Боль внизу живота, связанная с менструацией, до начала лечения во всех группах больных отмечалась в 28–30% случаев. Гормонотерапия в течение 3 мес привела к снижению частоты проявлений данного симптома в контрольной группе в 2 раза. В то же время в исследуемых группах пациенток получены парадоксальные результаты: в 1,5 раза увеличилось количество пациенток, предъявляющих жалобы боль внизу живота, связанную с менструацией. Однако через 6 мес во всех группах была отмечена клиническая эффективность: частота жалоб снизилась в контрольной группе в 3 раза; в группе с эпигенетическим нарушением гена ESR – в 2 раза; а у больных с MSI+ боль внизу живота, связанная с менструацией, исчезла.

Боль внизу живота, не связанная с менструацией, встречалась реже, чем при менструации, а ее частота колебалась. Проведенная в течение 3 мес гормонотерапия снизила частоту данного симптома в контрольной группе и у пациенток с эпигенетическим нарушением гена ESR. Полный курс стандартной гормонотерапии снизил частоту боли, как и после 3 мес в контрольной группе (в 3 раза), и у пациенток с эпигенетическим нарушением гена ESR (в 3 раза), но не повлиял на показатель в группе женщин с микросателлитной нестабильностью.

Таким образом, проведенный анализ клинической эффективности применения гормонотерапии у больных репродуктивного и перименопаузального возраста с ГЭ в зависимости от наличия MSI и метилирования гена ESR позволил установить ряд тенденций. Во-первых, пациентки всех групп до начала лечения имели сопоставимую частоту жалоб, что

позволяло говорить об отсутствии связи между клиническими проявлениями гиперпластических процессов эндометрия и наличием анализируемых генетических или эпигенетических нарушений. Во-вторых, промежуточный анализ эффективности применения гормонотерапии, проводимый через 3 мес, показал, что на данном этапе имеется четкая тенденция к снижению частоты типичных симптомов, которые еще больше снижаются при завершении полного курса гормонотерапии. В-третьих, клинические проявления не являются ведущими при определении истинного эффекта от гормонотерапии. В-четвертых, у больных репродуктивного и перименопаузального возраста с ГЭ без атипии клиническая эффективность применения гормонотерапии была различной в анализируемых группах. Наибольшее снижение частоты симптомов заболевания было получено в контрольной группе больных. В исследуемых группах клиническая эффективность была ниже в 2–3 раза, а между собой показатели в группах с эпигенетическим нарушением гена ESR и с MSI+ практически не отличались.

Эффективность проводимого лечения у больных с ГЭ нами была оценена также по частоте рецидивов и прогрессированию заболевания (табл. 2). Как видно из данных табл. 2, результаты лечения зависели как от наличия генетических нарушений, так и от возраста пациенток. В частности, во всех группах частота рецидивов ГЭ чаще встречалась в менопаузе. Лучшие результаты, за исключением группы больных с метилированием гена ESR, отмечены у женщин репродуктивного возраста. Частота рецидивов и прогрессирование заболевания у больных с ГЭ, находящихся в перименопаузе, занимала промежуточное положение, за исключением пациенток с нарушенной функцией гена ESR. Следовательно, результаты лечения данной категории больных имели четкую связь с возрастом. Поэтому с целью уточнения влияния анализируемых генетических нарушений на эффективность лечения дальнейшая оценка результатов проводилась с учетом возраста больных.

Частота рецидивов и прогрессирования заболевания у больных с гиперплазией эндометрия без атипии в зависимости от возраста и наличия MSI и метилирования гена ESR

Возрастной период	Частота рецидивов и прогрессирования, абс. число (%)		
	Контрольная группа больных	Больные с наличием MSI	Больные с метилированием гена ESR
Репродуктивный	2 n=26	2 n=2	2 33,3±19,2 n=6
Перименопауза	1 6,3±5,9 n=16	2 40,0±21,9** n=5	2 28,6±17,2* n=7
Менопауза	2 18,2±11,6 n=11	3 60,0±21,9** n=5	2 40,0±21,9 n=5
Всего	3 5,7±3,2 n=53	5 41,7±14,2** n=12	6 33,3±11,1** n=18

Примечание: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ - различие статистически достоверно по критерию χ^2 по сравнению с контролем.

Анализ результатов лечения больных репродуктивно-го возраста показывает, что пациентки контрольной группы, т.е. не имеющие анализируемой генетической патологии, имели 100% эффективность гормонотерапии. Не выявлено рецидивов заболевания и у женщин с фенотипом MSI+, однако в данной группе давать полноценную оценку эффективности лечения сложно из-за малого количества пациентов. Больные с нарушенной экспрессией гена ESR в нашем исследовании были единственной группой, где были выявлены рецидивы заболевания. Следует обратить внимание не только на наличие рецидивов, но и на их высокий процент – каждая третья женщина с ГЭ без атипии при наличии метилирования гена ESR не откликается на стандартную терапию, что приводит к возобновлению гиперпролиферативного процесса в эндометрии.

У больных в перименопаузе во всех группах имеются случаи отсутствия эффекта на проводимую терапию. Лучшие результаты лечения получены у пациенток контрольной группы, однако 18, 2% случаев рецидива указывают на особенности данного возрастного периода и, вероятно, требуют индивидуализации терапии, обусловленной именно аспектом возраста и сопутствующей ему гормональной перестройке в организме. Гормональные изменения, происходящие у женщин в перименопаузе, сопровождаются развитием эпигенетических изменений, часть из которых в последующем дополняются генетическими нарушениями [6]. Анализ результатов лечения пациенток исследуемых групп показал, что у значительной части женщин обеих групп с ГЭ без атипии после стандартной гормонотерапии отмечается рецидивирование или прогрессирование в гиперплазию с атипией. Причем частота рецидивов была большей в группе пациенток с наличием микросателлитной нестабильности генома ($p < 0,01$) и несколько меньше – у женщин с эпигенетическим нарушением гена ESR ($p < 0,01$, по сравнению с контрольной группой).

Анализ результатов гормонотерапии у больных в менопаузе показал тенденцию, аналогичную пациентам, находящимся в перименопаузе. Так, лучшие результаты лечения получены в контрольной группе больных. Развитие одной из анализируемых нами генетической патологии сопровождается ухудшением эффективности лечения. Причем количество женщин, у которых эндометрий оказался мало- или нечувствительный к стандартным дозам гормонотерапии, значительный, а худшие результаты получены при наличии у

пациенток с фенотипом MSI+ ($p < 0,01$, по сравнению с контрольной группой).

Проводя анализ в общей группе больных, можно говорить о достоверной связи между эффективностью проводимой гормонотерапии и наличием у пациенток метилирования гена ESR или микросателлитной нестабильности генома.

Таким образом, суммируя полученные данные, можно говорить о двух аспектах в частоте развития рецидивов и прогрессирования заболевания у больных с ГЭ без атипии. Эти аспекты – возраст и наличие у пациентки одного из анализируемых нами генетических факторов: MSI или метилирования гена ESR. Так, результаты лечения данной категории больных имеют четкую связь с возрастом. Лучшие результаты отмечены у женщин более молодого – репродуктивного возраста. С увеличением возраста частота рецидивов и прогрессирования заболевания у больных с ГЭ возрастала. Однако еще в большей степени эффективность гормонотерапии зависела от наличия у пациенток фенотипа MSI+ или нарушения экспрессии гена ESR. Кроме того, существует корреляция между исследуемыми показателями. В частности, в репродуктивном возрасте часто встречается гиперплазия эндометрия без атипии, но реже встречаются генетические нарушения. Именно поэтому, вероятно, все пациентки контрольной группы хорошо отреагировали на стандартную гормонотерапию, а за истекший период наблюдения случаев рецидива и прогрессирования заболевания диагностировано не было. С возрастом, при развитии предраковой патологии и рака, первыми появляются эпигенетические нарушения [2, 6]. В нашем исследовании их также было больше, чем генетических – микросателлитной нестабильности генома. Развитие данной патологии снижает эффективность лечения, что четко прослежено с учетом возрастного периода женщин – частота рецидивов и прогрессирования заболевания у больных с ГЭ контрольной группы была достоверно ниже. Худшие результаты терапии отмечены при наличии у пациенток фенотипа MSI+. Развитие у пациенток метилирования гена ESR важно не только тем, что сопровождается достоверным снижением результатов лечения, но и тем, что количество данного вида генетических нарушений больше и, следовательно, их вклад в частоту развития рецидивов и прогрессирования заболевания у больных с ГЭ без атипии даже весомее, чем вклад более серьезного генетического нарушения – нарушения функции генов, репарирующих поврежденную в процессе деления клетки ДНК.

ВЫВОДЫ

1. Диагностирование у больных с ГЭ микросателлитной нестабильности генома или метилирования гена ESR не влияет на клиническую картину заболевания, но коррелирует с эффективностью лечения.
2. Наличие MSI или метилирования гена ESR достоверно снижает эффективность стандартной гормонотерапии больных с ГЭ без атипии.
3. Эффективность гормонотерапии ГЭ снижается с увеличением возраста пациенток, что может быть связано с большим количеством генетических нарушений у больных старшего возраста.

Вплив мікросателітної нестабільності геному та метилування гена ESR на ефективність використання гормонотерапії у хворих з гіперплазією ендометрія
М.О. Щербина, М.О. Карташова

У 83 хворих з гіперплазією ендометрія (ГЕ) без атипії вивчена ефективність використання гормонотерапії залежно від віку, наявності микросателітної нестабільності (MSI) та метилування гена ESR. Показано, що ефективність стандартної гормонотерапії знижується зі збільшенням віку пацієнток, а наявність MSI або метилування гена ESR достовірно збільшують частоту рецидивів ГЕ.
Ключові слова: гіперплазія ендометрія, микросателітна нестабільність (MSI), ген ESR, клінічні прояви, гормонотерапія.

Influence of microsatellite instability and methylation of gene ESR on efficiency of application hormone therapy at patients with endometrial hyperplasia
N.A. Shcherbina, M.A. Kartashova

At 83 patients with endometrial hyperplasia (EH) without atypia efficiency of application hormone therapy depending on age, pres-

ence of microsatellite instability (MSI) and methylation of gene ESR is studied. It is shown that efficiency standard hormone therapy decreases with increase in age of patients, and presence MSI or methylation of gene ESR authentically increase frequency of relapses EH.

Key words: endometrial hyperplasia, microsatellite instability (MSI), gene ESR, clinical presentations, hormone therapy

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочкарева Н.В. Особенности метаболизма и рецепции эстрогенов при гиперпластических процессах и раке эндометрия: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – Томск, 2007. – 40 с.
2. Жук С.И. Использование неконтрацептивных эффектов левоноргестрелвыделяющей внутриматочной системы // Здоровье женщины – 2010. – Т. 56, № 10. – С. 57–58.
3. Мельник М.М., Воробйова Л.И., Неспрядько С.В., Пустоваров С.Ю. Клініко-морфологічне значення визначення імуногістохімічних маркерів при передпухлинних процесах та раку ендометрія // Здоровье женщины. – 2011. – Т. 59, № 3. – С. 213–218.
4. Татарчук Т.Ф., Бурлака Е.В. Современные принципы диагностики и лечения гиперпластических процессов эндометрия// Здоровье женщины. – 2003. – Т. 16, № 4. – С. 107–114.
5. Coupier I, Pujol P. Hereditary predispositions to gynaecological cancers // Gynecol. Obstet. Fertil. – 2005. – V. 33, № 11. – P. 851–856.
6. De Letuw W.J., Dierssen J., Vasen H.F. et al. Prediction of a mismatch repair gene defect by microsatellite instability and immunohistochemical analysis in endometrial tumours from HNPCC patients // J. Pathol. – 2007. – V. 192, № 3. – P. 328–335.
7. Sorosky J.I. Endometrial Cancer // Obstet. Gynecol. – 2008. – № 111. – P. 439–447.
8. Kwon J.S., Elit L., Saskin R. et al. Secondary cancer prevention during followup for endometrial cancer // Obstet Gynecol. – 2009. – № 113. – P. 790–795.
9. Llobet D., Pallares J., Yeramian A., Santacana M. Molecular pathology of endometrial carcinoma: practical aspects from the diagnostic and therapeutic viewpoints// J.Clin. Pathol. – 2009. – V. 62. – P. 777–785.
10. Hu K, Zhong G, He F. Expression of estrogen receptors ER α and ER β in endometrial hyperplasia and adenocarcinoma // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2005. – V. 15. – P. 537–541.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ГРУДНОЕ МОЛОКО ПОЛЕЗНО ДЛЯ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Статистика свидетельствует, что на территории Великобритании ежегодно раньше срока рождается более 60 000 детей. Такие дети больше подвержены возникновению проблем со здоровьем.

Особенно это актуально для кишечных заболеваний и расстройств, в частности, некротизирующего энтероколита.

Ученые из британского Оксфордского университета провели исследование в 54 британских больницах одновременно. Суть эксперимента состояла в том, что поло-

вина младенцев, родившихся раньше срока, впервые получала молоко на 2-й день жизни, а вторая половина - на 6-й день. При этом 75% детей получало материнское грудное молоко, а 25% - грудное молоко кормилицы и молочные смеси.

Полностью на молочное питание дети переходили так:

I группа - на 18-й день жизни;

II группа - на 21-й день жизни.

Детям из первой группы специальное медицинское наблюдение было необходи-

мо в среднем в течение 11 дней, а детям из второй группы - 15 дней.

В первой группе проблемы с кишечником наблюдались у 15% детей, а во второй - у 18%. По остальным аналогичным расстройствам уровень риска в первой группе детей снизился от 3 до 7%.

Исследователи утверждают, что особенная система кормления ребенка в первые дни и месяцы жизни в значительной степени снижает риск возникновения расстройств со здоровьем.

Источник: <http://dr20.ru>

Тактика проведення допоміжних репродуктивних технологій у пацієнток після перенесених операцій на придатках матки

С.М. Кукурудз

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика
Прикарпатський центр репродукції людини (м. Івано-Франківськ)

Результати проведених досліджень свідчать, що пацієнтки після оперативних втручань на органах репродуктивної системи мають бути скеровані на консультацію до лікаря-репродуктолога в спеціалізоване відділення для того, щоб оцінити їх репродуктивну функцію і, у разі потреби, розробити ефективні методи ведення таких жінок з метою відновлення фертильності в оптимальні терміни. Вдосконалена методика допоміжних репродуктивних технологій у цих пацієнток дозволяє знизити частоту жіночого безпліддя і підвищити ефективність настання бажаної вагітності.

Ключові слова: операції на придатках матки, допоміжні репродуктивні технології.

Останніми роками допоміжні репродуктивні технології все частіше використовуються у пацієнток з різними варіантами гінекологічної захворюваності, причому ефективність їх постійно підвищується [1–4]. У структурі різної гінекологічної патології, за наявності якої використовують допоміжні репродуктивні технології (ДРТ), зростає роль різних оперативних втручань на придатках матки [2, 3]. При цьому тактика ведення цих пацієнток остаточно не відпрацьована, що є однією з причин недостатньої ефективності допоміжних репродуктивних технологій.

Жінки після застосування ДРТ належать до групи підвищеного ризику щодо різних акушерських і перинатальних ускладнень, у тому числі невиношування вагітності, та в разі початкової ендокринопатії унаслідок порушень оваріального резерву. Особливо це стосується пацієнток після перенесених операцій на придатках матки з приводу різної генітальної патології.

Незважаючи на значне число наукових публікацій з проблеми ДРТ, не можна вважати її повністю вирішеною, особливо в плані тактики ведення пацієнток, що перенесли різні операції на придатках матки, і профілактики у них акушерських і перинатальних ускладнень.

Усе вищевикладене стало для нас підставою для проведення наукового дослідження, що дозволяє вирішити важливе наукове завдання сучасної репродуктології.

Метою дослідження було підвищити ефективність відновлення репродуктивної функції в жінок з оперованими придатками на основі вивчення в них клініко-функціональних, ендокринологічних і ендоскопічних особливостей, а також розробити і впровадити комплекс лікувально-діагностичних заходів з використанням ДРТ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Було проведено ретроспективне групове дослідження 342 пацієнток з безпліддям, які пройшли 435 циклів ДРТ у Прикарпатському центрі репродукції людини з 2008 по 2011 р. Із них 143 жінкам (57,5%), що мали в анамнезі оперативні втручання на придатках матки, було проведено 288 циклів ДРТ – основна група (1) дослідження.

Основна група була розподілена таким чином: 1А підгрупа – пацієнтки (73), що мали в анамнезі операції на яєчниках з при-

воду пухлиноподібних утворень. На підставі вивчення гінекологічного анамнезу дана група була розподілена на 3 підгрупи:

- підгрупа 1А-1 – 43 пацієнтки (59%), яким було проведено видалення ендометріюїдних кіст;

- підгрупа 1А-2 – 20 пацієнток (27,3%), в яких оперативні втручання були проведені з приводу фолікулярних кіст і кіст жовтого тіла;

- підгрупа 1А-3 – 10 пацієнток (13,7%) після хірургічного лікування синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ).

Контрольна група (група 2) включала 199 пацієнток з безпліддям, підібраних так, щоб ізольовано оцінити вплив оперативних втручань на результати ДРТ. Нижче представлені критерії підбору контрольних груп і розподілення їх на підгрупи:

2А підгрупа – 106 пацієнток, що мають на момент проведення ДРТ в одному або обох яєчниках пухлиноподібні утворення. Дана група далі так само була розподілена на 3 підгрупи:

- підгрупа 2А-1 – 56 пацієнток (52,8%), які мали ендометріюїдні кісти (середній розмір кіст становив $2,8 \pm 1,3$ см);

- підгрупа 2А-2 – 36 пацієнток (34%), які мали функціональні кісти (фолікулярні, кісти жовтого тіла діаметром до 5 см, середній розмір становив $4,3 \pm 1,1$ см);

- підгрупа 2А-3 – 14 пацієнток (13,2%) з мультифолікулярними кістами.

2Б підгрупа – 63 пацієнтки, які мали в анамнезі дво- або однобічні тубектомії, була розділена:

- підгрупа 2Б-1 – 28 пацієнток (44%), яким тубектомія була проведена перед проведенням програми ДРТ (група контролю для пацієнток після реконструктивно-пластичних операцій на маткових трубах і наявністю одно- або двобічного гідросальпінксу на момент проведення ДРТ);

- 2Б-2 підгрупа – 35 пацієнток (56%), яким тубектомія була проведена до звернення у відділення ДРТ.

Пацієнтки основної і контрольної груп за віком, тривалістю безпліддя, тривалістю менструального циклу, масо-зростовим показником між собою достовірно не розрізнялися. Вік усієї когорти пацієнток з безпліддям був від 22 до 35 років і в середньому становив $29,3 \pm 3,4$ року. Тривалість безпліддя всіх пацієнток становила $7,1 \pm 3,4$ року.

Із гінекологічного анамнезу в 1Б підгрупі було встановлено, що провідною причиною, яка призвела до виконання реконструктивно-пластичних операцій на маткових трубах, була позаматкова вагітність – у 24 (43,7%), а також гідро-, сактосальпінкс – у 23 (41,8%), порушена прохідність маткових труб за даними ГСГ – у 8 (14,5%).

Причинами гідросальпінксу в 1Б-1 підгрупі були попередні оперативні втручання на маткових трубах, запальні захворювання органів малого таза, хронічний сальпінгіт.

У 1Б підгрупі пацієнткам з патологією маткових труб проводилися органозберігаючі операції:

- фімбріолізис – 8 (14,5%);

- фімбріопластика – 19 (34,5%);

- сальпінгостомія – 28 (51%).

За ретроспективним аналізом 142 історій хвороби було встановлено, що пацієнтки в цілому перенесли 230 оперативних

втручань: з їх числа шляхом лапароскопії – 180 (78,2%) і шляхом лапаротомії – 50 (21,8%).

Дослідження є ретроспективним і проводилося відповідно до дизайну випадок–контроль. Як основна група (випадок) розглядалися пацієнтки з вагітністю, що настала після ДРТ. Як контроль розглядалися пацієнтки, в яких усі спроби ДРТ були невдалими.

Дані про раніше виконані хірургічні втручання збиралися на підставі анамнезу і виписок з історій хвороби пацієнток.

Проводилося порівняння вірогідності настання вагітності після ДРТ в основній і контрольній групі на підставі розрахунку відносного ризику і статистичного порівняння пропорцій.

У комплекс проведених досліджень були включені клінічні, ехографічні, ендокринологічні, мікробіологічні, ендоскопічні і статистичні методи.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що в структурі всіх операцій на придатках матки в жінок з безплідністю в 41% випадків були операції на яєчниках; у 26% – операції на маткових трубах і в 33% – поєднані операції на яєчниках і маткових трубах.

У пацієнток з безпліддям основними варіантами операцій на яєчниках були:

- двобічна резекція яєчників – 48%;
- одностороння резекція яєчника – 38,4%;
- діатермокаутерізація яєчників – 8,2%;
- одностороння овариєктомія – 5,4%

На маткових трубах:

- одно- (8,5%) та двобічна тубектомія (44,9%) – 53,4%
- реконструктивно-пластичні операції – 46,6%.

Перенесені операції на яєчниках і маткових трубах у пацієнток з безпліддям погіршують результати ДРТ, що виявляється меншою кількістю фолікулів (на $3,2 \pm 0,5$), ооцитів (на $4,1 \pm 0,7$) при більшій кількості препаратів, необхідних для індукції овуляції, що є результатом зниження оваріального резерву і погіршення кровопостачання яєчників.

Вірогідність настання вагітності у жінок з операціями на яєчниках і маткових трубах в анамнезі залежить від об'єму виконаної операції, рівня збереження здорової тканини яєчників і її здатності реагувати на проведення відповідної стимуляції, кількості, інтенсивності дроблення і здібності до імплантації перенесених у порожнину матки ембріонів.

Ефективність ДРТ вище у пацієнток з неоперованою патологією яєчників: у разі незначних розмірів ендометрію (37% – неоперованих і 17% – оперованих); при функціональних кістах яєчників (46% і 25%) і синдромі полікістозних яєчників (43% і 23%).

У пацієнток, що оперуються на маткових трубах, ефективність ДРТ вище після проведення тубектомії порівняно з реконструктивно-пластичними операціями: частота настання вагітності становить 45% після тубектомії і 30% – за наявності маткових труб, а частота імплантації 11% і 5% відповідно.

Для практичної охорони здоров'я ми можемо рекомендувати:

- пацієнткам з ендометріюїдними кістами (діаметром до 2–3 см), з функціональними кістами яєчників діаметром не більш 4 см рекомендується проведення лікування безпліддя методом ДРТ без попереднього хірургічного лікування;

- для пацієнток з безпліддям, що мають в анамнезі операції на яєчниках, чинниками, що підвищують вірогідність настання вагітності, є відмова від вичікувальної тактики і проведення ДРТ відразу після завершення хірургічного лікування;

- реконструктивно-пластичні (органозберігаючі) операції на маткових трубах у пацієнток з безпліддям є мало перспективними, тому що механічне відновлення прохідності маткових труб у хворих з безпліддям (гідросальпінкс, позаматкова вагітність)

призводять до рецидиву позаматкових вагітностей і гідросальпінксу, що диктує необхідність виконання тубектомії перед проведенням ДРТ.

- за наявності патології маткових труб (гідросальпінкс, функціональна неспроможність маткових труб після позаматкової вагітності) перед проведенням допоміжних репродуктивних технологій необхідне виконання двобічної тубектомії;

- усі пацієнтки після оперативних втручань на органах репродуктивної системи мають бути скеровані на консультацію до лікаря-репродуктолога в спеціалізоване відділення для того, щоб оцінити їх репродуктивну функцію і, у разі потреби, розробити ефективні методи ведення таких жінок з метою відновлення фертильності в оптимальні терміни.

ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать про необхідність індивідуального підходу до проведення ДРТ у жінок з оперованими придатками (яєчники і маткові труби) в анамнезі. Отримані результати дозволили розробити алгоритм діагностичних, лікувально-профілактичних і реабілітаційних заходів.

Тактика проведення допомогательних репродуктивних технологій у пацієнток після перенесених операцій на придатках матки С.М. Кукурудз

Результати проведених досліджень свідчать, що пацієнтки після оперативних втручань на органах репродуктивної системи повинні бути направлені на консультацію к врачу-репродуктологу в спеціалізоване відділення для того, щоб оцінити їх репродуктивну функцію і, в разі необхідності, розробити ефективні методи ведення таких жінок з метою відновлення фертильності в оптимальні терміни. Усовершенствованная методика допомогательних репродуктивних технологій у цих пацієнток дозволяє знизити частоту жіночого безпліддя і підвищує ефективність настання бажаної вагітності.

Ключевые слова: операции на придатках матки, вспомогательные репродуктивные технологии.

Tactics of carrying out auxiliary reproductive technologies at patients after the transferred operations on uterus appendages S.M. Kukurudz

Results of the spent researches testify, that patients after operative interventions on bodies of reproductive system should be directed on consultation of the doctor-reproduktologist to specialised branch to estimate their reproductive function and, in case of need, to develop effective methods of conducting such women for the purpose of restoration fertility in optimum terms. The advanced technique of auxiliary reproductive technologies at these patients allows to lower frequency of female barrenness and to raise efficiency of approach of desired pregnancy.

Key words: operations on uterus appendages, auxiliary reproductive technologies.

ЛІТЕРАТУРА

1. 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.
2. Вовк І.Б. Корекція гормональних порушень при поєднаних формах неплідності / І.Б. Вовк, А.Г. Корнацька // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2009. – № 4. – С. 147–149.
3. Гістероскопічна оцінка стану мат-

- ки у жінок з порушеною репродуктивною функцією / Л.І. Іванюта, С.О. Іванюта, Н.І. Беліс [та ін.] // Актуал. пробл. акушерства і гінекології, клініч. імунології та мед. генетики: 36. наук. праць. – К.; Луганськ, 2010. – Вип. 4. – С. 181–187.
4. Гойда Н.Г. Стан репродуктивного здоров'я населення України на межі тисячоліть / Н.Г. Гойда // Журн. практ. лікаря. – 2007. – № 5. – С. 2–6.

Діагностика і тактика хірургічного лікування поєднаної патології матки і яєчників

П.М. Прудников

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Результати проведених досліджень свідчать про актуальність наукового завдання, що вивчається, – поєднана патологія матки і яєчників. Розроблений алгоритм діагностичних, лікувально-профілактичних і реабілітаційних заходів дозволяє підвищити ефективність оперативного лікування, а за бажання пацієнток і відсутності протипоказань – відновити репродуктивну функцію.

Ключові слова: поєднана патологія матки і яєчників, діагностика, хірургічне лікування.

У структурі гінекологічної патології лейоміома матки і пухлини яєчників посідають провідні місця. Так, за різними джерелами, ці захворювання спостерігаються в 30–35% жінок репродуктивного віку [1, 2] і приблизно в 30% з них новоутворення яєчників супроводжує лейоміома матки. При цьому основним варіантом лікування даної патології є оперативний [3, 4].

Традиційні підходи в оперативній гінекології, пануючі десятиліттями, витісняються новими прогресивними технологіями, що викликає спори і неприйняття лікарів, що достатньо довго оперують традиційними методами. Крім того, відсутність критеріїв вирішального вибору оперативного доступу призводить до поляризації думок про доцільність вживання малоінвазивних технологій при великих розмірах пухлини яєчника і лейоміоми. Існує як точка зору про необмежені можливості ендоскопічної хірургії, так і скептичне ставлення до впровадження нових технологій і переходу оперативної гінекології до малоінвазивності [1–4].

Сьогодні всесвітньо визнані авторитети в ендоскопічній хірургії стверджують, що немає обмежень для виконання лапароскопічної операції з видалення матки [1, 3]. Досвід світової хірургії свідчить на користь того, що надмірно конфронтаційний, не хestуючий крайніми думками шлях розвитку, прагнучий до розробки «стандартних для всіх» альтернатив, не завжди продуктивний [2, 4]. Усі ці підходи є предметом обговорення і на сьогодні не мають строго певних постулатів дії. Залишаються до цих пір не вивченими критерії відбору, показання, протипоказання, доцільність, можливі очікувані ускладнення, віддалені результати для призначення того або іншого оперативного втручання при поєднаній патології матки і яєчників. Аналіз наукової літератури свідчить про недостатнє висвітлення вказаних аспектів проблеми, що стало підставою для проведення даного дослідження.

Метою дослідження було підвищення ефективності лікування поєднаної патології матки і яєчників на підставі вивчення клініко-ехографічних, ендокринологічних і морфологічних особливостей, а також удосконалення і впровадження алгоритму діагностичних, лікувально-профілактичних і реабілітаційних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Під нашим спостереженням перебували 160 пацієнток з доброякісними пухлинами яєчників і матки, 110 з них увійшло до основної групи (ендоскопічні методи лікування) і 50 – у групу порівняння (загальноприйняті методи лікування).

У всіх жінок, що спостерігалися, детально вивчався анамнез життя, проведений аналіз преморбідного фону, перенесених у минулому супутніх гінекологічних і загальносоматичних захворювань, особливості менструальної, статевий і генеративної функції.

Усім хворим проведені стандартні обстеження з урахуванням нозології наявної патології. Перед операцією проводилося консультування терапевтом і анестезіологом і за показаннями – іншими фахівцями.

З додаткових методів дослідження застосовувалися: оцінка ендокринологічного статусу, ехографія, гістеросальпінгографія, рентгенологічне дослідження шлунка і кишечнику, гістроскопія, лапароскопія, кольпоскопія.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати досліджень свідчать, що середній вік пацієнток з поєднаною патологією матки і яєчників становив $35,1 \pm 5,2$ року, тривалість захворювання – $2,2 \pm 0,8$ року, а основними скаргами були порушення менструальної функції (61,2%), репродуктивної функції (28,9%), больовий синдром (46,4%) і диспареунія (24,3%).

У разі поєднаної патології матки і яєчників лейоміома матки була із субсерозним розташуванням вузлів в 40,1%; з інтерстиціальним розташуванням вузлів – в 36%; поєднана лейоміома – в 16,9% і з субмукозним розташуванням вузлів – у 7%. Частота супутньої гіперплазії ендометрія становила 52,9%.

У структурі доброякісних пухлин яєчників за наявності поєднаної патології матки переважали епітеліальні (49,8%) і герміногенні пухлини яєчників (26,5%) порівняно з пухлинами строми статевого тяжа (7,7%), фолікулярними (6,3%), параоваріальними (4,8%) і ендометріодними кістами (4,9%).

Зміни ендокринологічного статусу були в прямій залежності від супутніх захворювань органів і ланок репродуктивної системи всього організму жінки:

- у жінок з лейоміомою матки і епітеліальними пухлинами яєчників виявлено підвищення рівня ФСГ;
- у разі поєднання лейоміоми матки з герміногенними пухлинами яєчників і пухлинами строми статевого тяжа – підвищення вмісту ЛГ, пролактину і прогестерону;
- у пацієнток з лейоміомою матки і фолікулярними кістами всі показники гормонального статусу були підвищені, крім прогестерону;
- за наявності ендометріодних кіст яєчників і лейоміоми матки рівні ЛГ, естрадіолу, пролактину і прогестерону були достовірно збільшені.

Діагностика лейоміоми матки, пухлин і пухлиноподібних утворень яєчників не може базуватися на одному якомусь методі дослідження, а вимагає цілого комплексу діагностичних заходів (трансвагінальне УЗД, доплерографія, гістеро- і лапароскопія) для встановлення факта наявності пухлинного утворення на ранніх стадіях розвитку і проведення диференціальної діагностики доброякісного або злоякісного процесу, а також визначення можливої морфологічної будови пухлини і уточнення дійсної пухлинної або непухлинної природи утворень матки і яєчників. Інформативність такого підходу становить 96,4%.

Об'єм хірургічного втручання в разі поєднаної патології матки і яєчників визначається ступенем ураження органів репродуктивної системи, віком пацієнтки, бажанням зберегти і відновити репродуктивну функцію і результатами морфологічних досліджень до і під час операції.

Частота відновлення репродуктивної функції після оперативного лікування поєднаної патології матки і яєчників становила через 1–2 роки 47,2%, а основними причинами негативного лікування безпліддя є виражений спайковий процес – 70,6%; рецидиви лейоміоми (17,76%), кіст (17,6%) і пухлин яєчників (11,8%).

Для практичної охорони здоров'я ми можемо рекомендувати:

1. Алгоритм обстеження пацієнток з підозрою на поєднану патологію матки і яєчників повинен включати такі етапи:

I етап – загальноклінічне, ендокринологічне дослідження і визначення неспецифічного маркера пухлинного зростання СА-125;

II етап – функціональні методи дослідження (трансвагінальне УЗД, доплерометрія з вимірюванням кровотоку у вузлі міоми, в кісті або пухлині яєчника, його капсулі і прилеглому ендометрії, гістероскопія з подальшим гістологічним дослідженням матеріалу);

III етап – за необхідності діагностична лапароскопія.

2. Тактика оперативного лікування поєднаної патології матки і яєчників включає:

- проведення консервативно-пластичних або радикальних операцій з урахуванням ступеня ураження органів репродуктивної системи, віку пацієнтки, бажання зберегти і відновити репродуктивну функцію і результатів морфологічних досліджень до і під час операції;

- післяопераційна реабілітація з використанням гормональної корекції і медикаментозної терапії дисметаболических порушень;

- диспансерне спостереження: кольпоскопія, УЗД і доплерометрія, оцінка гормонального статусу і визначення неспецифічного онкомаркера СА-125;

- контрольна гістеро- і лапароскопія – за показаннями.

ВИСНОВКИ

Отже, результати проведених досліджень свідчать про актуальність наукового завдання, що вивчається, – поєднана

патологія матки і яєчників. Розроблений алгоритм діагностичних, лікувально-профілактичних і реабілітаційних заходів дозволяє підвищити ефективність оперативного лікування, а за бажання пацієнток і відсутності протипоказань – відновити репродуктивну функцію.

Диагностика и тактика хирургического лечения сочетанной патологии матки и яичников П.М. Прудников

Результаты проведенных исследований свидетельствуют об актуальности изучаемой научной задачи – сочетанной патологии матки и яичников. Разработанный алгоритм диагностических, лечебно-профилактических и реабилитационных мероприятий позволяет повысить эффективность оперативного лечения, а при желании пациенток и отсутствии противопоказаний – восстановить репродуктивную функцию.

Ключевые слова: сочетанная патология матки и яичников, диагностика, хирургическое лечение.

Diagnostics and tactics of surgical treatment complex pathologies of a uterus and ovariums P.M. Prudnikov

Results of the spent researches testify to an urgency of a studied scientific problem – complex pathology of a uterus and ovariums. The developed algorithm of diagnostic, treatment-and-prophylactic and rehabilitation actions allows to raise efficiency of operative treatment, and at desire of patients and absence of contra-indications – to restore reproductive function.

Key words: complex pathology of a uterus and ovariums, diagnostics, surgical treatment.

ЛІТЕРАТУРА

1. Воробйова Л.І. Сучасні принципи хірургічного лікування доброякісних пухлин матки і придатків / Л.І. Воробйова, Ю.С. Доценко, Г.В. Євтушенко // ПАГ. – 2006. – № 3. – С. 78–79.
2. Гайдарова А.Х. Сочетанные и симультанные операции в гинекологии / А.Х. Гайдарова, В.Д. Чупрынин // Новые технологии в гинекологии / Под ред. В.Н. Кулакова, Л.В. Адамян. – К.: Пантори, 2008. – С. 173–174.
3. Галлинин Ю.И. Лапароскопическая миомэктомия и аднексэктомия / Ю.И. Галлигер, А.Д. Тимошин. – Минск, 2009. – 61 с.
4. Диагностическая значимость определения онкомаркеров СА 125, СА 19–9, СЕА в гинекологии: Метод. рекомендации / [Адамян Л.В., Фанченко Н.Д., Алексеева М.Л. и др.]. – М., 2004. – 45 с.

Современные подходы к диагностике и терапии цервикальной неоплазии, ассоциированной с папилломавирусной инфекцией

С.И. Жук, О.А. Таран, А.Н. Кошмеринская

Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев
Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Результаты исследования свидетельствуют о наличии нарушений локальных иммунных реакций, обусловленных дисбалансом продукции цитокинов при ассоциированном инфекционном поражении шейки матки у больных с цервикальной неоплазией. Включение в схему лечения таких пациенток препарата Аллокин-альфа способствует восстановлению провоспалительного цитокинного статуса, повышая тем самым антивирусную защиту, что позволяет ускорить процесс выздоровления, сократить количество рецидивов и привести к полному выздоровлению.

Ключевые слова: цервикальная неоплазия, вирус папилломы человека, цитокинный статус, Аллокин-альфа.

Папилломавирусная инфекция (ПВИ) считается самой распространенной инфекцией, передающейся половым путем, – ее частота достигает 82% среди сексуально активного населения [1]. За последние 10–15 лет резко увеличилось число людей, у которых обнаружена генитальная ПВИ [10]. На сегодняшний момент доказано, что вирус папилломы человека (ВПЧ) является причиной рака шейки матки [2]. Ежегодно во всех странах регистрируется свыше 500 тыс. новых случаев рака шейки матки и свыше 300 тыс. женщин умирают от этого заболевания [4]. Долгосрочные исследования показали, что у женщин с наличием ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска дисплазия развивается в 15–28% случаев, в то время как при отсутствии ДНК ВПЧ – лишь в 1–3% случаев.

Иммунный ответ организма больной играет важную роль в предотвращении клинической манифестации ПВИ. Многочисленные исследования, посвященные участию цитокинов в регуляции механизмов папилломавирусного поражения шейки матки, характеризуются противоречивостью результатов [1, 9, 10]. Перспективным является изучение особенностей локальной продукции цитокинов при ПВИ, связанной с неопластическими изменениями цервикального эпителия, что необходимо для оценки иммунного ответа и прогнозирования риска злокачественной трансформации инфицированных клеток [6, 7].

Учитывая вышеизложенное, возрастает значимость разработки эффективных методов лечения поражений шейки матки ВПЧ на основе данных о нарушениях локальных иммунных реакций, которые обусловлены дисбалансом продукции цитокинов. В настоящее время в комплексе с деструктивными методами лечения для элиминации вируса и снижения количества рецидивов рекомендуется проводить противовирусное лечение с иммунокоррекцией нарушений, на фоне которых развивается поражение шейки матки. Большинство иммуномодуляторов зачастую действуют не только в очаге поражения, но и вызывают избыточные реакции иммунной системы в виде аутоиммунных реакций, повышения аллергенности организма [3, 5].

В последнее время обращено внимание на аллофероны – новую группу противовирусных препаратов (рабочее название группы: «препараты запрещающие выключение цитокинов»), представителем которой является Аллокин-альфа. В отличие от многих индукторов интерферона, Аллокин-альфа выступает в качестве кофактора, позволяя продуцирующим альфа-интерферон лейкоцитам эффективно реагировать на основной сигнал – вирусный антиген, а также способствует восстановлению функциональной активности Т-клеточного иммунитета [3]. Эта особенность позволяет локализовать действие препарата непосредственно в очаге поражения, избегая избыточных реакций иммунной системы.

Целью настоящего исследования явилось изучение терапевтической эффективности противовирусного препарата нового поколения Аллокин-альфа (BRAND-PHARM, Россия) в лечении неоплазий шейки матки, ассоциированных с ПВИ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучение эффективности Аллокина-альфа проводили у 30 пациенток с неоплазией шейки матки, которые находились на обследовании и лечении в кабинете патологии шейки матки ГКРД № 1 г. Винница и Житомирском областном онкологическом диспансере в 2011–2012 годах. Средняя продолжительность заболевания составила 4–5 лет. Диагностика неоплазий шейки матки включала клинические, кольпоскопические, цитогистологические и иммуногистохимические методы исследования. Определение патологических процессов цервикального эпителия проводилось в соответствии с общепринятой Международной статистической классификацией болезней (1992). В зависимости от степени поражения шейки матки пациенток распределили следующим образом: неоплазия шейки матки II степени – у 21 (70%) женщины и III степени – у 9 (30%). Средний возраст обследованных пациенток составил 32,4±4,2 года, варьируя от 19 до 46 лет.

Контрольную группу составили 20 здоровых женщин, сопоставимых по возрасту и данным анамнеза и не имеющих в настоящее время генитальных инфекций и изменений на шейке матки.

Материалом для исследования служили цервикальная слизь и соскобы эпителия шейки матки, которые забирались в фолликулярную фазу овариального цикла до проведения комплексного обследования и лечения заболеваний шейки матки. Определение провоспалительных цитокинов IL-1 β , TNF α и TGF β (пкг/мл) в цервикальной слизи проводили с помощью стандартных коммерческих наборов для иммуноферментного анализа в диагностической лаборатории медицинского центра «Медивин». ПЦР-диагностику HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33-го типов, Chlamydia trachomatis (CT), CMV-

ТОРСН - ИНФЕКЦИИ И ЗППП

Динамика IL-1 β , TNF α и TGF β в цервикальном секрете при неоплазии на фоне терапии Аллокином-альфа, n=50 (M \pm m)

Инфекционная патология	Количество пациентов (n)	Цитокины, пг/мл		
		IL-1 β	TNF α	TGF β
HPV моноинфекция (до лечения)				
HPV 6,11 тип	4	72,4 \pm 6,4	49,3 \pm 5,1	186,1 \pm 9,2*
HPV 16, 18, 31,33 тип	17	78,4 \pm 7,2	48,6 \pm 5,4	94,6 \pm 7,5
HPV моноинфекция (после лечения)				
HPV 6,11 тип	4	67,2 \pm 5,2	46,8 \pm 4,3	92,6 \pm 7,2
HPV 16, 18, 31,33 тип	17	66,8 \pm 5,1	47,1 \pm 3,8	74,8 \pm 6,2
Смешанная с HPV инфекция (до лечения)				
CT	5	69,4 \pm 6,2	54,2 \pm 6,1	338,2 \pm 20,4*
HSV	3	163,2 \pm 11,1*	164,2 \pm 11,2*	111,4 \pm 9,6*
CMV	1	198,2 \pm 10,3*	112,7 \pm 8,4*	104,2 \pm 7,2*
Смешанная с HPV инфекция (после лечения)				
CT	5	66,1 \pm 4,8	48,4 \pm 3,6	124,3 \pm 9,2*
HSV	3	85,2 \pm 6,4	64,6 \pm 4,9*	82,3 \pm 7,3
CMV	1	92,1 \pm 7,2*	54,5 \pm 4,6	77,6 \pm 7,9
Контрольная группа	20	65,4 \pm 7,8	46,3 \pm 5,2	74,1 \pm 8,6

Примечание: * – статистическая значимость различий по сравнению с контрольной группой, p<0,05.

500, HSV-430 I и II типов проводили по общепринятой методике с применением соответствующих тест-систем в лаборатории «Синево» на 0 и 8-й день исследования.

При выявлении HPV 16, 18, 31, 33-го типов в сочетании с субклиническими и клиническими проявлениями ПВИ на шейке матки применялась схема комплексного лечения (лазерная вапоризация и противовирусное лечение препаратом Аллокин-альфа по 1 мг (1 ампула) один раз в день подкожно через день – 3 ампулы на курс). Оценивали клиническую эффективность препарата Аллокин-альфа как противовирусного средства с помощью ПЦР-контроля через 1; 3 и 6 мес от начала лечения.

Полученные результаты обрабатывались с применением пакета прикладных программ для статистической обработки «Excel». Различия между сравниваемыми величинами считались статистически достоверными при уровне значимости p<0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования было выявлено, что поражения шейки матки были ассоциированы с HPV-инфицированием, которое в 70% случаев протекало как моноинфекция. Превалирующим (83,3%) было поражение шейки матки 16, 18, 31 и 33-м типами HPV, которые принято считать канцерогенными [9]. Низкоонкогенные 6 и 11-й типы HPV при поражениях шейки матки составили лишь 16,7%. Как известно, наиболее агрессивными являются ассоциированные инфекции, возникающие в результате хронизации процесса с формированием стойких, неспецифических патологических изменений цервикального эпителия и усиливающегося дисбаланса локальных иммунных реакций [6, 7]. При цервикальной дисплазии ПВИ в 30% случаев имела ассоциированный характер, при этом чаще всего (55,5%) она сочеталась с CT, а также с HSV (33,3%) и CMV (11,2%).

При исследовании содержания цитокинов в цервикальном секрете пациенток с цервикальными неоплазиями были выявлены существенные различия в зависимости от

характера инфекционного поражения шейки матки. Содержание IL-1 β и TNF α при инфицировании ВПЧ низкого и высокого онкогенного риска не имело достоверных отличий по сравнению с контрольной группой, тогда как концентрации TGF β в цервикальной слизи пациенток с этими вариантами инфекций были более чем в два раза выше по сравнению с показателями здоровых неинфицированных женщин. Значительное по сравнению с контрольными величинами уменьшение концентраций IL-1 β и TNF α на фоне высоких значений TGF β обнаруживалось при сочетании CT и HPV. Увеличение концентраций провоспалительных цитокинов IL-1 β , TNF α и отсутствие динамики содержания TGF β , по сравнению с контролем, было отмечено при инфицировании шейки матки HPV в ассоциации с HSV и CMV (таблица).

Выявленные изменения содержания цитокинов в цервикальном секрете при цервикальной неоплазии на фоне генитальных инфекций позволяют предположить, что HPV-инфекция является ведущим патогенетическим звеном по отношению к другим вариантам инфицирования, изменяя функциональную активность иммунокомпетентных клеток и способствуя формированию иммунодефицита.

Отсутствие клеточных защитных реакций, в результате которых и развивается воспаление как адекватная реакция слизистой оболочки шейки матки, при ПВИ может быть связано с иммуносупрессивными свойствами персистирующего вируса. В отличие от других вирусов, и тем более бактерий, HPV не реплицируется и не инфицирует эпителиальные антигенпрезентирующие клетки, не разрушает эпителиоциты, в которых происходит репликация вируса, ограничивая выход вирус-специфических белков и контакт с ними иммунокомпетентных клеток [10]. Но, тем не менее, очевидно, что постоянная персистенция вируса приводит к изменению антигенной структуры эпителиоцитов, что закономерно инициирует увеличение продукции TGF β с преобладанием Th-2 иммунного ответа [7]. Высокие уровни TGF β при ассоциированной хламидийно-папилломавирусной инфекции могут быть связаны с про-

дукцией белков теплового шока, в частности Hsp 60, которые продуцируются хламидиями в течение всего периода персистенции и стимулируют секрецию TGF β [8]. Увеличение продукции TGF β , инактивирующего цитотоксическую активность макрофагов, сопровождается снижением экспрессии TNF α и IL-1 β [6]. Обнаруженные закономерности локальной продукции цитокинов при цервикальных неоплазиях, на наш взгляд, также могут быть использованы в прогнозировании их развития.

Полученные нами результаты демонстрируют выраженные нарушения локальных иммунных реакций, обусловленные дисбалансом продукции цитокинов при инфекционном поражении шейки матки различными возбудителями, что впоследствии может инициировать прогрессию предраковых поражений в более тяжелые состояния. Аллокин-альфа способствует восстановлению функциональной активности Т-клеточного иммунитета (Th-1 тип иммунного ответа). Это проявляется снижением показателей провоспалительных цитокинов, которые практически достигали показателей у здоровых женщин ($p > 0,05$) – см. таблицу. По-видимому, данный эффект связан с тем, что Аллокин-альфа индуцирует синтез противовоспалительного цитокина ИЛ-10, чем, возможно, объясняется противовоспалительное действие препарата при лечении больных в нашем исследовании. Опубликованные результаты влияния Аллокина-альфа на интерфероновый статус, цитокиновый профиль и экспрессию цитокиновых генов [10] позволяют во многом объяснить выявленную нами высокую клиническую эффективность Аллокина-альфа в терапии цервикальной неоплазии на фоне ПВИ.

У пациенток с папилломавирусной моноинфекцией отмечалась положительная клиническая динамика. Методом ПЦР лишь у 1 больной через 3 месяца после проведенного лечения выявлялась ДНК ПВЧ. Ни у одной из женщин не отмечалось каких-либо побочных действий или аллергических реакций на применение Аллокин-альфа. У пациенток со смешанной инфекцией на фоне ПВИ клиническая эффективность отмечалась в 5 случаях (55,5%), отрицательные результаты ПЦР-исследования на ДНК ВПЧ после проведенного лечения – у 7 женщин (77,8%). Ни у одной больной не выявлялось каких-либо побочных действий или аллергических реакций, но большая часть пациенток отмечала болезненность при подкожном введении препарата.

Выводы

Таким образом, включение в комплексную схему лечения цервикальной неоплазии, ассоциированной с ПВИ, препарата Аллокин-альфа способствует восстановлению провоспалительного цитокинового статуса, повышая тем самым противовирусную защиту, что позволяет ускорить процесс выздоровления, сократить количество рецидивов и привести к полному выздоровлению.

Доступные в настоящее время материалы доклинических и клинических исследований, а также опыт исследования препарата в клинической практике позволяют с высокой степенью эффективности рекомендовать применение Аллокина-альфа в гинекологической практике для лечения папилломавирусных поражений шейки матки.

Сучасні підходи до діагностики і терапії цервікальної неоплазії, асоційованої з папіломавірусною інфекцією С.І. Жук, О.А. Таран, А.М. Кошмеринська

Результати дослідження свідчать про наявність порушень локальних імунних реакцій, які зумовлені дисбалансом продукції цитокінів при асоційованому інфекційному ураженні шийки матки у хворих із цервікальною неоплазією. Включення в схему лікування таких пацієнток препарату Аллокін-альфа сприяє відновленню прозапального цитокінового статусу, що підвищує антивірусний захист та дозволяє прискорити процес одужання, скоротити кількість рецидивів і призвести до повного одужання.

Ключові слова: цервікальна неоплазія, вірус папіломи людини, цитокіновий статус, Аллокін-альфа.

Modern approaches to the diagnosis and treatment of cervical neoplasia associated with papillomavirus infection S.I. Zhuk, O.A. Taran, A.N. Koshmerynska

The present examinations indicate the presence of disorders of local immune reactions caused by an imbalance of cytokine production associated with infectious lesions of the cervix within patients with cervical neoplasia. Inclusion in the scheme of treatment of Allokin-alpha preparation for such patients contributes to the restoration of proinflammatory cytokine status, thereby increasing the anti-virus protection, that allows accelerate the healing process, reduce the number of relapses and lead to convalescence.

Key words: cervical neoplasia, human papilloma virus, cytokines status, Allokin-alpha.

ЛИТЕРАТУРА

1. Киселев В.И. Этиологическая роль вируса папилломы человека в развитии рака шейки матки: генетические и патогенетические механизмы / Киселев В.И., Киселев О.И. // Цитокины и воспаление. – 2003. – Т. 2, № 4. – С. 31–38.
2. Новик В.И. Скрининг рака шейки матки / Новик В.И. // Практическая онкология. – 2010. – Т. 11, № 2. – С. 66–73.
3. Роль иммуномодулятора Аллокин-альфа в комплексном лечении папилломавирусных поражений шейки матки / Гайдуков С.Н., Петряева М.А., Ключ О.С., Комисарова О.Н. // Terra Medica, 2007, 2 (46). – С. 44–46.
4. Уварова Е.В. Проблемы ВПЧ-инфекции. Аналитический обзор по материалам IX Международного конгресса EUROGIN 2010 (Монте-Карло, Монако, 17–20 февраля 2010 г.) / Уварова Е.В., Кумыкова З.Х. // Репродуктивное здоровье детей и подростков». – 2010. – № 4. – С. 12–19.
5. Черныш С.И. Аллокины, противовирусные и противоопухолевые препараты нового типа, XII национальный конгресс «Человек и лекарство». – М., 2005. – С. 723.
6. Cytokine expression in squamous intraepithelial lesions of the uterine cervix: implications for the generation of local immunosuppression / S.L. Giannini, W. Al-Saleh, H. Piron, N. Jacobs [et al.] // Clin. Exp. Immunol. – 1998. – Vol. 113, N 2. – P. 183–189.
7. Cytokines in cervicovaginal washing fluid from patients with cervical neoplasia / M.Y. Tjong, N. van der Vange, J.S. ter Schegget, M.P. Burger [et al.] // Cytokine. – 2001. – Vol. 21. – P. 357–360.
8. Is chlamydial heat shock protein 60 a risk factor for oncogenesis / V. Di Felice, S. David, F. Capello [et al.] // Cell Mol. Life Sci. – 2005. – Vol. 62, N 1. – P. 4–9.
9. Human papillomavirus vaccines: World Health Organization position paper. Weekly Epidemiological Record. – 2009. – Vol. 84. – P. 18–131.
10. Tying S.K. Human papillomavirus infections: epidemiology, pathogenesis, and host immune response / Tying S.K. // J. Amer. Acad. Dermatol. – 2000. – Vol. 43. – P. 218–226.

ШАНСОВ У ВИРУСА НЕТ!

**Противовирусный препарат
нового поколения**

АЛЛОКИН-АЛЬФА

цитокиноподобный пептид аллоферон

**Оригинальный селективный
стимулятор активности факторов
естественного иммунитета**



ЭФФЕКТИВЕН в лечении:

- герпетической инфекции:
 - генитального герпеса
 - лабиального герпеса
 - цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барр, herpes zoster (в составе комплексной терапии)
- папилломавирусной инфекции
- смешанных инфекций (вирусных+ бактериальных, в составе комплексной терапии)
- острого вирусного гепатита В

Программа профилактики перинатальной патологии при инфекционных заболеваниях уrogenитального тракта у супружеских пар

З.М. Дубоссарская

ФПО ГУ «ДМА МЗ Украины», г. Днепрпетровск

Вирусные инфекции, часто ассоциированные с хламидиозом, несмотря на достижения современной медицины, остаются одной из основных причин заболеваемости и перинатальной патологии [2, 3].

Вирусы вызывают различные болезни человека (от местных поражений до генерализованных инфекций), причем не менее половины из них убиквитарны, т.е. распространены практически повсеместно.

Многочисленные представители семейств миксовирусов, парамиксовирусов, аденовирусов, риновирусов, энтеровирусов, реовирусов, ротавирусов, герпесвирусов и ретровирусов являются причиной таких наиболее распространенных инфекций, как герпес, гепатиты, грипп и другие многочисленные респираторные инфекции, определяющие «лицо» перинатальных осложнений (таблица).

В последнее время происходит пересмотр традиционного отношения к вирусам как к инфекционным агентам. Доказана их роль в этиологии и патогенезе ряда аутоиммунных (системная красная волчанка, рассеянный склероз), аллергических (сенная лихорадка, отек Квинке), онкологических и других заболеваний, а также материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Именно в структуре материнской смертности (МС) экстрагенитальная патология, а именно – осложнения гриппозной инфекции занимали в 2010 году первое место среди причин МС.

Благодаря использованию вакцин и антибиотиков количество бактериальных заболеваний заметно уменьшилось. В то же время абсолютное число вирусных инфекций продолжает увеличиваться, поскольку наиболее массовые заболевания (грипп, ОРВИ, герпес, гепатиты) остаются до сих пор плохо контролируруемыми. Кроме того, за последние 40 лет открыто около 20 ранее неизвестных вирусов, часть из которых вызывают смертельно опасные заболевания [1, 5].

К настоящему времени вирусологами изучено более 500 вирусов, способных вызывать различные заболевания у людей.

Инфекция, обусловленная вирусом простого герпеса (ВПГ), занимает одно из ведущих мест среди всех вирусных заболеваний, что определяется повсеместным распространением вируса, 90% инфицированием им человеческой популяции по данным ВОЗ, пожизненной персистенцией вируса в организме инфицированных, значительным полиморфизмом клинических проявлений герпетической инфекции (ГИ), торпидностью к существующим методам лечения.

Различают две основные антигенные группы ВПГ – 1-го и 2-го типов. При этом штаммы, относящиеся к одному и тому же антигенному типу, могут отличаться по иммуногенности, вирулентности, устойчивости к воздействию различных химических и физических факторов, что в конечном счете, определяет особенности клинических проявлений болезни.

Генитальный герпес (ГГ), являясь разновидностью ВПГ-инфекции, относится к наиболее распространенным заболеваниям, передающимся половым путем, и отличается от других болезней этой группы пожизненным носительством возбудителя в организме человека, что определяет высокий процент формирования рецидивов.

Передача ВПГ обычно осуществляется при тесном контакте с больным или с вирусоносителем. Вирус проникает через слизистые оболочки половых органов, мочеиспускательного канала, прямой кишки или микротрещины кожи. В парах, где один из партнеров инфицирован, вероятность заражения второго партнера в течение года составляет 10%. В большинстве случаев заражение происходит, когда инфицированный партнер не имел клинически выраженного рецидива ГГ. Важную роль в распространении ГГ играют бессимптомные и нераспознанные формы инфекции. ВПГ может выделяться со спермой, описаны случаи заражения женщин при искусственном оплодотворении. Говоря о путях передачи ВПГ при ГГ, следует отметить важное эпидемиологическое значение орорегенитальных контактов, с которыми связывают повышение частоты выделения ВПГ-1 из органов мочеполовой системы [4].

Исторически возникновение ГГ ассоциировалось с ВПГ-2. Именно по частоте выявления антител к этому серотипу вируса при эпидемиологических исследованиях делают выводы о распространенности генитальной инфекции в популяции. Антитела к ВПГ-2 выявляются во всех группах населения. Частота их выявления зависит от изучаемой популяции, социально-экономического статуса обследуемых и повышается с возрастом, коррелирует с числом половых партнеров. Женщины инфицируются чаще, чем мужчины, при одинаковом количестве половых партнеров в течение жизни.

Сероэпидемиологические исследования показали значительное различие между распространенностью серопозитивности и собственно заболеваемостью ГГ, частота которой в странах Западной Европы на 100 тыс. жителей превышает 80 случаев, а в США приближается к 200. По данным американских исследователей, около 30 млн взрослых в США имеют рецидивирующий ГГ, и каждый год регистрируются еще примерно 500 тыс. новых случаев заболевания. Считается, что в развитых странах ГГ может страдать 20–30% взрослого населения [7].

В ходе многочисленных исследований на общей популяции установлено, что уровень заболеваемости ГГ увеличивается с возрастом. Так, в группе больных в возрасте 0–14 лет выявляются единичные случаи инфекции; в возрастной группе 20–29 лет регистрируется самая высокая заболеваемость ГГ, а на пациентов 35–40 лет приходится второй пик заболеваемости [6].

Основными факторами риска развития ГГ являются:

- большое количество сексуальных партнеров на протяжении жизни;
- раннее начало половой жизни;
- гомосексуализм у мужчин;
- принадлежность к черной расе;
- женский пол;
- наличие в анамнезе инфекций, передаваемых половым путем, особенно хронического хламидиоза.

Патогенез ГГ не отличается от механизма развития любой другой формы простого герпеса, возбудителем которой является ВПГ 1-го или 2-го типа. Штаммы ВПГ-1 чаще удается выделить при поражении кожи лица и верхних конечностей, а

ТОРСН - ИНФЕКЦИИ И ЗППП

Вирусы, вызывающие заболевания у людей (по Ф.И. Ершову, 2006)

Семейство и род вирусов	Патогенные вирусы	Заболевания
Аденовирусы	Аденовирусы (серотипы 1-49)	ОРВИ, кератиты, кератоконъюнктивиты
Ареновирусы	Лихорадка Ласа, Лимфоцитарного хориоменингита	Лихорадка Ласа, Лимфоцитарный хориоменингит
Буньявирусы	Хантан	Лихорадка, отек легких
Гепадновирусы	Гепатита В Желтой лихорадки	Острый и хронический гепатит В Желтая лихорадка
Герпесвирусы	Простого герпеса (ВПГ-1, ВПГ-2) Герпеса Зостер Цитомегаловирус Эпштейна-Барр	Поражения кожи и слизистых оболочек Опоясывающий лишай Цитомегаловирусная инфекция Инфекционный мононуклеоз, рак гортани
Ортомиксовирусы	Гриппа (А, В, С)	Грипп, пневмония
Парамиксовирусы	Парагриппа Кори Паротита	ОРВИ Корь Паротит, менингоэнцефалиты
Пикорнавирусы: энтеровирусы гепатовирусы риновирусы	Полиомиелита (серотипы 1-3) Гепатита А Риновирусы (серотип 1-100)	Полиомиелит Гепатит А ОРВИ
Полиомавирусы	Папилломавирусы	Папилломы
Поксвирусы	Оспы Эктромелии Контагиозного моллюска Миксомы	Оспа
Рабдовирусы	Лиссавирусы	Бешенство, желтая лихорадка
Реовирусы	Ротавирусы А, В, С	Кишечные инфекции
Ретровирусы	Лимфотропные вирусы человека	ВИЧ-инфекция
Тоговирусы	Рубелла	Краснуха
Филовирусы	Эбола, Марбург	Лихорадка Эбола и Марбург
Флавивирусы	Флавивирусы Гепатита С	Лихорадка Денге, лихорадка Западного Нила Гепатит С

штаммы ВПГ-2 – при генитальной локализации очагов, хотя прямой связи между антигенной специфичностью и локализацией клинических проявлений герпеса не наблюдается.

Вирус начинает размножаться в месте инокуляции – «входных воротах» инфекции, где появляются типичные пузырьковые высыпания, а затем проникает в кровяное русло и лимфатическую систему. На ранних этапах герпетической инфекции вирусные частицы внедряются также в нервные окончания кожи или слизистых оболочек, продвигаясь центростремительно по аксоплазме, достигают периферических, затем сегментарных и регионарных чувствительных ганглиев центральной нервной системы, где они пожизненно находятся в латентном состоянии в нервных клетках. Инфицирование сенсорных ганглиев является одним из важных этапов в патогенезе ГИ. При герпесе половых органов – это ганглии люмбосакрального отдела позвоночника, служащие резервуаром вируса для его половой передачи. Распространение ВПГ в центробежном направлении во время рецидива определяет анатомическую фиксацию очагов поражения при рецидивах простого герпеса [9].

ВПГ является одним из наиболее распространенных возбудителей, играющих важную роль в патологии беременности и в структуре перинатальной смертности. Частота встречаемости ГГ среди женщин репродуктивного возраста составляет приблизительно 25% и неуклонно повышается с каждым годом. ВПГ – второй по частоте после вируса краснухи тератогенный вирусный агент, способствующий развитию различной внутриутробной патологии и неонатальной инфекции. Велика роль ВПГ (30–50%) и в генезе самопроизвольных выкидышей, неразвивающихся беременностей, преждевременных родов и внутриутробной гибели плода [5, 10].

Кроме того, ВПГ благодаря своей способности встраиваться в клеточный геном человека, пожизненно персистировать в нейронах и поражать клетки-иммуноциты вызывает развитие онкологических заболеваний половых органов, иммунодефицитных состояний и, как стало известно в последнее время, аутоиммунных состояний и тромбоэмболических осложнений. Исследования последних лет доказали этиологическую роль ВПГ в генезе развития таких заболеваний, как болезнь Альцгеймера, реакции «трансплантат против хозяина», иммуноглобулиновой нефропатии (вызванной гиперпродукцией иммуноглобулина А) и атеросклероза [8].

Как известно, препараты, применяемые для терапии вирусных инфекций, должны выполнять одну из трех функций:

- подавление возбудителя;
- стимуляцию защитных сил организма;
- коррекцию возникающих в процессе болезни функциональных нарушений.

К противовирусным средствам относятся препараты первого типа, действующие на возбудителя инфекции (вирус) и обладающие этиотропным эффектом.

Этиотропный контроль вирусных инфекций может быть:

- специфическим, получаемым с помощью вакцин;
- неспецифическим, когда стимуляция естественной резистентности достигается с помощью интерферона (ИФН) и других иммуномодуляторов (ИМ);
- химическим, при котором используются химиопрепараты, избирательно подавляющие репродукцию вирусов.

Проблема заключается в том, что уровень современной медицины не позволяет окончательно справиться с ВПГ и элиминировать эту инфекцию из организма. Современные противовирусные и иммуностимулирующие средства помогают лишь затормозить развитие герпеса при его активации или предотвратить рецидив инфекции. Кроме того, резистентность ВПГ к самым современным антигерпетическим препаратам с каждым годом неуклонно растет. Учитывая все это, а также появившиеся недавно данные о способности ВПГ встраиваться в генетический код человека, проблема герпеса становится поистине всеобъемлющей и позволяет назвать герпетическую инфекцию эпидемией нашего времени [7, 11].

Разработку программы прогнозирования и профилактики перинатальной патологии осложняет тот факт, что вирусная инфекция часто сочетается с хламидийной инфекцией (в 65–70% случаев).

Глобальный рост заболеваемости хламидиозом в основном обусловлен особенностями патогенеза инфекционного агента. Данные ультраструктурного анализа свидетельствуют о том, что при хламидиозной инфекции фагоцитарная реакция является неполноценной. Этим объясняется возможность возникновения зон резервирования инфекционных агентов, которые могут располагаться не только на поверхности клетки, но и проникать в цитоплазму клетки, способствуя тем самым хронизации и рецидивированию процесса. Обязательное внутриклеточное паразитирование, L-подобная трансформация и персистенция микроорганизмов, «антигенная маскировка» приводят к неполноценности иммунного ответа. Это проявляется снижением фагоцитарной активности полиморфноядерных лейкоцитов, изменением соотношения хелперов/супрессоров и другими иммунологическими отклонениями. Закономерным следствием патогенетического развития хламидиоза является длительное рецидивирующее течение заболевания и низкая чувствительность к антибиотикотерапии [12].

Тем не менее, существуют возможности для направленного усиления иммунного ответа организма при терапии сочетанных вирусно-бактериальных инфекций. С этой целью мы применяли низкомолекулярный синтетический индуктор интерферона Неовир, который, по мнению многих авторов, является препаратом выбора в комплексной (с антибактериальными препаратами) терапии сексуально-трансмиссивных инфекций смешанной этиологии.

Фармакологические свойства препарата основаны на противовирусном действии в отношении ДНК и РНК-геномных вирусов, а также выраженном антихламидийном действии. Активность препарата связана с его способностью вызывать повышение концентрации эндогенных интерферонов, особенно альфа-интерферона. Введение 250 мг Неовира внутримышечно по выявляемым сывороточным концентрациям интерферона эквивалентно введению 6–9 млн МЕ рекомбинантного альфа-интерферона. При этом Неовир активирует стволовые клетки костного мозга, Т-лимфоциты и макрофаги. Неовир проявляет иммуномодулирующую активность, нормализует баланс между субпопуляциями Т-хелперных и Т-супрессорных клеток, обладает антипролиферативным эффектом. Таким образом, Неовир – не только противовирусный препарат, а и эффективный модулятор клеточного иммунитета.

Цель исследования: обоснование включения в комплекс терапии вирусной и хламидийной инфекций препарата Неовир для иммунореабилитации и последующим критерием его эффективности в качестве профилактики перинатальных осложнений до планирования беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Продолжительность исследования составила 6 мес. В исследование были включены 75 пациенток с хроническими воспалительными заболеваниями матки и ее придатков вирусной и хламидийной этиологии. По топическому диагнозу женщины распределились следующим образом: хронический односторонний сальпингит у 62%, двусторонний у 37%, сальпингит, оофорит в сочетании с эндометритом у 11%, сальпингит, оофорит в сочетании с гипоплазией матки у 5%. У всех 75 женщин до включения в исследование отмечалось нарушение функционирования интерфероновой системы: способность к выработке альфа-интерферона клетками крови была ниже нормы на $3,4 \log_2 \text{МЕ}$ (норма $8,8 \log_2 \text{МЕ}$), гамма-интерферона – на $2,7 \log_2 \text{МЕ}$ (норма $7,5 \log_2 \text{МЕ}$).

Основные критерии включения в исследование: верифицированный диагноз хронического воспалительного заболевания матки и/или ее придатков вирусной и хламидийной этиологии; длительность заболевания не менее 1,5 года; предшествующее неэффективное лечение антибиотиками и другими препаратами.

Важную роль для диагностики стадии герпетической инфекции имело определение классов IgG, IgA, IgM противовирусных антител, выявляемых методом иммуноферментного анализа (ИФА). Обнаружение антител класса IgM является признаком первичного инфицирования или обострения латентно протекающей инфекции. Большая проблема возникает при изучении типоспецифических антител при герпесе; это обусловлено общностью многих антигенов ВПГ 1 и ВПГ 2.

Цитологический метод исследования патологического материала является доступным и технически несложным. Он позволял обнаружить морфологические изменения в клетках, инфицированных ВПГ, при окраске мазков по методу Романовского–Гимзе. При наличии вируса обнаруживались многоядерные гигантские клетки с внутриядерными включениями. Эффективность метода достигала 75%.

Особенно удобно использовать этот метод при бессимптомном течении герпетической инфекции нижнего отдела половых органов. Недостатком цитологического метода диагностики является невозможность дифференцирования первичной инфекции от рецидивирующей, а также невозможность уточнения типа ВПГ, являющегося причиной заболевания. Эффективность цитологических методов диагностики герпеса в пораженных тканях во многом зависит от получения достаточного количества клеток для исследования, т.е. правильного забора материала.

Метод расширенной кольпоскопии позволяет выявить изменения на слизистых оболочках нижнего отдела половых органов, патогномоничные для герпетического поражения вне периода манифестных проявлений. Его диагностическая значимость подтверждена выявлением вируса в 85% случаев по отношению к культуральному методу диагностики. Характерным для герпеса являются мелкие просовидные высыпания белого цвета на слизистой оболочке эктоцервикса и сводах влагалища, выявляемые при кольпоскопии после обработки 3% раствором уксусной кислоты. При проведении пробы Шиллера (обработка 2% водным раствором Люголя) описанные изменения визуализировались более отчетливо в виде множественных мелких йод-негативных участков – феномен «снежной бури». Метод расширенной кольпоскопии прост, экономичен и информативен в качестве скринингового диагностического теста, а также для контроля за эффективностью терапии и уточнения критерия излеченности. Кроме того, кольпоскопия позволяла диагностировать сопутствующие вирусной инфекции патологические влагалищные контаминации, такие, как хламидийные, протозойные и прочие. Это позволяло быстро и соответствующим образом обосновать подходы к лечению.

Для обнаружения вируса герпеса мы использовали так же полимеразную цепную реакцию (ДНК-метод). Результат анализа получали в течение 1–2 сут.

После проведенного обследования все пациентки были разделены на 2 группы: опытная группа – 50 женщин и контрольная группа – 25 женщин.

Пациенткам опытной группы назначался препарат Неовир, который вводили внутримышечно по 250 мг с интервалом 48 ч (курс лечения – 10 инъекций). Со 2-й инъекции Неовира на фоне наступившей стимуляции интерферонового статуса начинали курс антибактериальной терапии. Препаратом выбора явился нетоксичный 16-членный макролид – ровамицин (суточная доза 9 млн МЕ, курс лечения – 10 дней). Следующим этапом лечения было применение антимикотических препаратов, при условии наличия кандидоза и вагиноза (тержинан).

Заключительный этап лечения – реабилитация микробиотеноса пищеварительного тракта и влагалища, достигаемая энтеральным приемом эубиотиков.

Пациенткам контрольной группы препарат Неовир не назначали, в остальном – лечение было идентичным.

С целью предотвращения реинфицирования параллельно проводили обследование и лечение половых партнеров женщин, входящих в обе группы.

Терапия, проведенная в основной группе позволила снизить выявляемость хламидийной инфекции с 50% до лечения до 2,7% после лечения, в то время как в группе сравнения эти показатели составили соответственно 36% и 26,7%. Показательной является динамика в частоте выявления вирусных инфекций (ВПГ), в основной группе: до лечения – 93%, после лечения – 26%. При традиционном лечении тенденции к снижению вирусного обсеменения не отмечено.

Контроль эффективности иммунореабилитации, на фоне которой проводили лечение в основной группе, осуществлялся по данным НСТ-теста, уровню секреторного иммуноглобулина А (SigA) в цервикальной слизи и ее лизоцимной активности. До лечения в обеих исследуемых группах все три параметра свидетельствовали о вялотекущем хроническом воспалительном процессе. После лечения показатели состояния иммунного статуса и неспецифической резистентности организма следующие: НСТ-тест в основной группе приближен к норме, в то время как в группе сравнения он соответствует категории высокой степени риска по развитию инфекционной патологии. Уровень SigA в цервикальной слизи после проведения комплексного лечения в основной группе стабильно возрастал на протяжении лечения, что сопровождалось нормализацией ее лизоцимной активности. В группе сравнения напротив до лечения отмечено критическое снижение уровня SigA, а показатель активности лизоцима соответствовал декомпенсированному состоянию систем неспецифической резистентности организма.

Данное исследование показало клиническую и иммунологическую эффективность препарата Неовир, что патогенетически обоснованно и проявлялось снижением частоты рецидивов воспаления половых органов, восстановлением до нормального уровня титров сывороточного ИФН, показателей клеточного и гуморального иммунитета к концу 3-го, но особенно 6-го месяца после окончания лечения, что было статистически достоверно.

Стратегия профилактики перинатальных инфекций у женщин, в анамнезе страдавших ГТ, подробно изложена в приказе Министерства здравоохранения Украины № 906 от 27.12.2006 г., поэтому лечение этих инфекций является одной из важнейших задач прегравидарной подготовки.

ВЫВОДЫ

При прегравидарной подготовке женщин с хроническими воспалительными заболеваниями урогенитального тракта необходимо руководствоваться следующими принципами:

1. Лечение смешанных вирусно-бактериальных инфекций должно быть патогенетически обоснованным (терапия должна начинаться только после адекватного и грамотного обследования, включающего выявление максимально возможного количества возбудителей)

2. При выявлении у пациенток смешанных вирусно-бактериальных инфекций необходима комплексная терапия, включающая этиотропные препараты и препараты, нормализующие показатели иммунной системы.

3. Применение препарата «Неовир» в комплексной терапии смешанных инфекций показало его высокую противовирусную активность, способствовало нормализации иммунного статуса и проявилось уменьшением частоты рецидивов воспаления гениталий, поэтому мы считаем его препаратом выбора в лечении данных состояний и в целях профилактики перинатальных осложнений до планируемой беременности.

4. Обследование и лечение сексуальных партнеров является обязательным и требует использования барьерных методов контрацепции на период лечения.

Таким образом, применение информативных методов диагностики, внедрение в практику оптимальных схем комплексного лечения и профилактики генитального герпеса, а также хламидийной инфекции, использование современных препаратов позволяют добиться стойкой клинической ремиссии у больных и максимально уменьшить формирование резистентных штаммов ВПГ, что позволяет качественно провести прекоцепционную подготовку к беременности и снизить риск перинатальной патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерські і перинатальні проблеми TORCH-інфекції / За ред. З.М. Дубоссарської, А.Я. Сенчука. – К.: Мета, 2003. – 133 с.
2. Дубоссарская З.М., Дубоссарская Ю.А. Герпетическая инфекция у женщин: сложности в решении проблемы. – Мед. аспекты здоровья женщин. – 2007. – № 5 (8). – С. 38–40.
3. Козлова В.М., Пухнер А.Ф. Вирусные, хламидийные и микоплазменные заболевания гениталий: Руководство для врачей. Изд. 6-е, обновл. и доп. – М.: Трида-Х, 2003. – 440 с.
4. Малиновская В.В., Делекторский. Клинико-лабораторная эффективность неовира при лечении урогенитальных хламидиозов // Акуш. и гин. – 2010. – № 7. – С. 24–26.
5. Перинатальные инфекции / Под ред. А.Я. Сенчука, З.М. Дубоссарской – М.: МИА. – 2005. – 315 с.
6. Перинатологія. Посібник для акушерів, неонатологів та сімейних лікарів. – Кіровоград: Поліум. – 2009. – С. 140–153.
7. Наказ МОЗ України № 906 від 27.12.2006 р. «Перинатальні інфекції».
8. Сафронникова Н.Р., Мерабишвили В.М. Профилактика вирусозависимых онкологических заболеваний. Диагностика и лечение папилломавирусной инфекции, СПб., 2005. – 34 с.
9. Chernysh S.I., Kim S.I., Bekker G. et al. Antiviral and antitumor peptides from insects // Proceedings of National academy of science of USA. – 2002. – Vol. 9, № 20. – P. 12628–12632.
10. Черныш С.И. Аллокины (цитокиноподобные пептиды насекомых) как модуляторы иммунного ответа человека и других млекопитающих // Russian Journal of Immunology. – 2004. – Vol. 9, S. 1. – P. 36.
11. Bosch F.X., Manos M.M., Munoz N. Prevalence of human papillomavirus in cervical cancer: A worldwide perspective. International biological study on cervical cancer (IBSCC) Study Group // J. Nat. Cancer Inst. – 1995. – Vol. 87. – P. 796–802.
12. Einstein M.H., Goldberg G.L. Human papillomavirus and cervical neoplasia. // Cancer Invest. – 2002. – Vol. 20. – P. 1080–1085.

Тактика ведения пациенток с воспалительными заболеваниями урогенитального тракта, ассоциированными с *M. hominis*

Н.П. Евстигнеева¹, Ю.Н. Кузнецова¹, М.Р. Рахматулина², О.О. Михайлова¹

¹ Уральский научно-исследовательский институт дерматовенерологии и иммунопатологии, Екатеринбург

² Государственный научный центр дерматовенерологии, Москва

Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – №6. – С. 84–88.

На основании опубликованных данных представлен алгоритм обследования пациенток с подозрением на инфекционные заболевания урогенитального тракта (УГТ). Обследованы 59 женщин с воспалительными заболеваниями УГТ, ассоциированными с *M. hominis*. Установлено, что показан дифференцированный подход к лечению и динамическому наблюдению таких пациенток в зависимости от вида, диагностического титра возбудителя, чувствительности к антибактериальным препаратам, наличия/отсутствия мутаций в гене 16S рибосомальной РНК штамма *M. hominis*.

Ключевые слова: урогенитальные микоплазмы, воспалительные заболевания урогенитального тракта, дифференцированный подход к лечению.

Среди возбудителей инфекционно-воспалительных заболеваний урогенитального тракта особое место занимают микроорганизмы семейства *Mycoplasmataceae* [4]. Многие исследователи выявляли микоплазмы изолированно или в сочетании с другими микроорганизмами у мужчин и женщин при негонококковом, нехламидийном уретрите, вагините, цервиците, эндометрите, сальпингоофорите, преждевременных родах, самопроизвольных выкидышах, мертворождениях, хориоамнионите [1, 8, 9, 11]. Если в случаях подтвержденной инфекции, вызванной *M. genitalium*, рекомендуется назначение антибактериальной терапии, то вопрос о клинической значимости *M. hominis* в развитии воспалительных заболеваний органов мочеполовой системы у женщин и таких серьезных осложнений, как воспалительные заболевания органов малого таза (ВЗОМТ), до настоящего времени остается предметом дискуссий в научно-медицинской литературе.

Несмотря на неоднозначность мнений исследователей о патогенной роли *M. hominis*, в этиологической классификации Всемирной организации здравоохранения и синдромальной классификации Centers for Disease Control and Prevention [10] эти микроорганизмы выделены как возможные этиологические агенты ВЗОМТ.

Вопрос о том, какие условия являются решающими для реализации патогенного потенциала условно-патогенных микоплазм, остается невыясненным. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что об этиологической роли указанных возбудителей можно с той или иной долей вероятности судить только по результатам количественного анализа [3]. По общему мнению, диагностическое значение имеет обнаружение микоплазм в концентрации более 10⁴ КОЕ/мл. При этом подразумевается, что все штаммы *M. hominis* обладают одинаковым патогенным потенциалом, и решающая роль в развитии воспалительного заболевания принадлежит неким «условиям». В то же время в доступной литературе отсутствуют данные о внутривидовой гетерогенности *M. hominis* по степени вирулентности, т.е. способности вызывать патологический процесс.

Современные данные литературы свидетельствуют о вы-

сокой чувствительности урогенитальных микоплазм к антибактериальным препаратам тетрациклинового ряда и макролидам: доксициклину, азитромицину и джозамицину [5–7, 9]. Стандартизованные подходы к лабораторной верификации диагноза урогенитальной микоплазменной инфекции разработаны недостаточно [2].

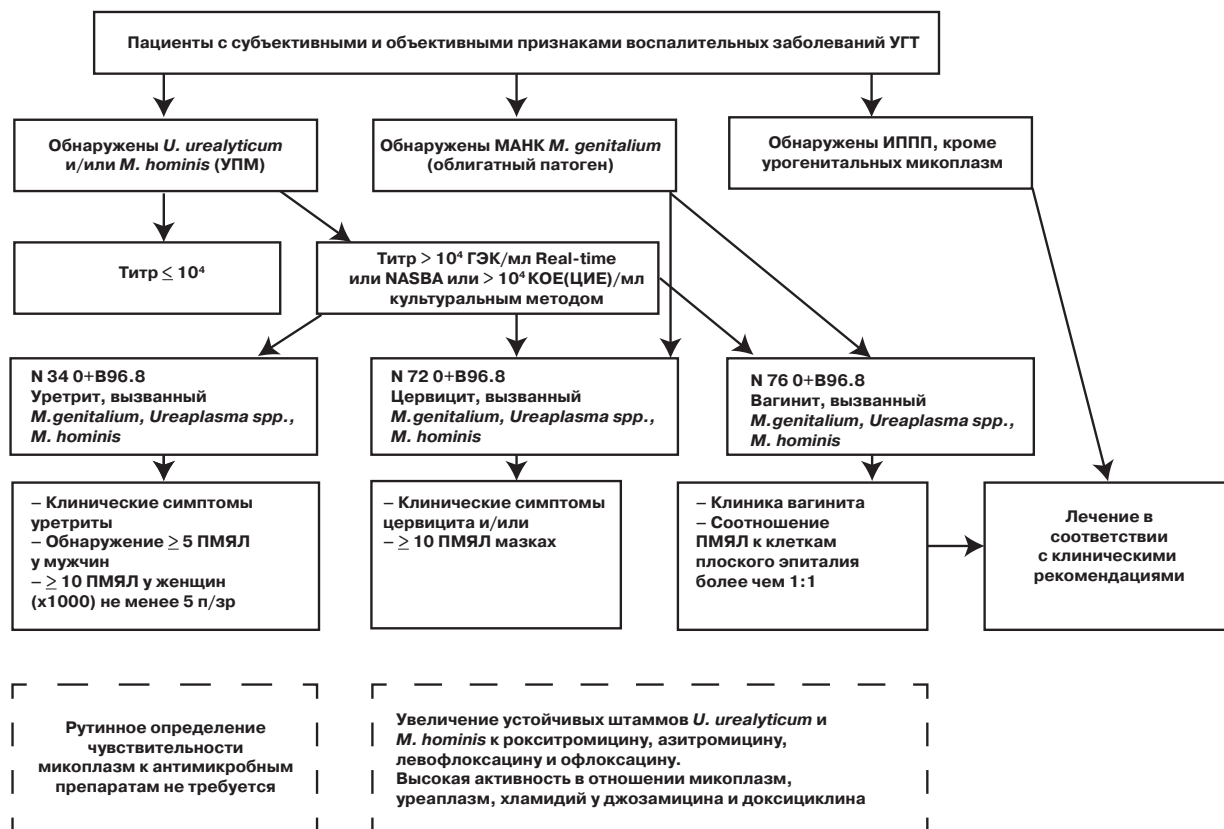
Для оптимизации клинико-лабораторной диагностики, определения показаний и тактики ведения больных с урогенитальной микоплазменной инфекцией в зависимости от генетической вариабельности штаммов генитальных микоплазм разработана медицинская технология на основе клинических рекомендаций [2] и решения Роспатента о выдаче патентов на изобретения «Способ дифференциации штаммов бактерий *Mycoplasma hominis* по гену рибосомальной РНК» (регистрационный № 2008117941/13 от 26.06.2009 г.), «Способ дифференциации штаммов бактерий по гену рибосомальной РНК» (регистрационный № 2008139123/13 от 12.01.2010 г.).

Обследование пациенток проводится по следующей схеме: сбор анамнеза, общеклинический осмотр и бимануальное исследование, общий анализ крови и мочи, диагностика инфекций, передаваемых половым путем (ИППП), в соответствии с протоколами ведения больных с ИППП [2, 3, 10], бактериологическое исследование микрофлоры урогенитального тракта (УГТ) с определением количества, видов микроорганизмов и их чувствительности к антибактериальным препаратам стандартными методами [5], а также ультразвуковое исследование органов малого таза. При верификации сопутствующих ИППП и условно-патогенной микрофлоры в диагностически значимых титрах лечение пациенткам и их половым партнерам назначается в соответствии с чувствительностью к антибиотикам.

Особое внимание следует уделять анализу данных акушерско-гинекологического, урологического и полового анамнеза; клинико-лабораторного обследования полового партнера; сведений о наличии в анамнезе инфекционных заболеваний, вызванных генитальными микоплазмами, либо других урогенитальных инфекционных заболеваний, в том числе передаваемых половым путем; о рецидивирующих патологических процессах урогенитальной системы, ассоциированных с нарушением микробиоценоза слизистых оболочек мочеполовой системы (бактериальный вагиноз, неспецифический уретрит и др.); о приеме лекарственных препаратов, в том числе антибактериальных, в течение последних 3 мес.

Показаниями к обследованию на *M. hominis* являются наличие клинических признаков воспалительного процесса в мочеполовом тракте (уретрит, вагинит, цистит, цервицит, ВЗОМТ, простатит, пиелонефрит); прегравидарная подготовка; предстоящие оперативные (инвазивные) манипуляции на органах малого таза с высоким риском развития инфекционных осложнений; наличие отягощенного акушерского или гинекологического анамнеза; рецидивирующие

ТОРСН - ИНФЕКЦИИ И ЗППП



Алгоритм обследования пациенток с подозрением на инфекционные заболевания урогенитального тракта (УГТ)

патологические процессы, связанные с нарушением баланса вагинальной микрофлоры.

Симптомами вагинита и цервицита, обусловленных *M. hominis*, являются слизистые или слизисто-гнойные выделения из половых путей; дискомфорт, зуд, жжение слизистой оболочки влагалища; дискомфорт или боль в нижней части живота; болезненность во время половых контактов (диспареуния), гиперемия слизистой оболочки влагалища; отечность, рыхлость, гиперемия слизистой оболочки цервикального канала, эктопия шейки матки.

Колонизация мочеполовой системы женщин *M. hominis* нередко ассоциирована с бактериальным вагинозом. В этом случае основными симптомами заболевания будут являться гомогенные беловато-серые вагинальные выделения, часто с неприятным запахом, усиливающиеся после незащищенного полового акта или после менструации; дискомфорт в области наружных половых органов; диспареуния; иногда зуд и/или жжение в области слизистой оболочки половых органов, дизурия (зуд, жжение, болезненность при мочеиспускании). При проведении дополнительных исследований определяется повышение pH вагинального экссудата (>4,5), положительный результат аминотеста и изменения микробиоценоза влагалища, выявляемые при микроскопическом исследовании вагинального содержимого.

Для получения достоверных результатов лабораторных исследований при идентификации генитальных микоплазм требуется соблюдение сроков взятия клинического материала – до начала лечения или не ранее чем через 1 месяц после окончания антибактериальной терапии. Клинический материал из уретры следует получать не ранее чем через 3 ч после последнего мочеиспускания, при наличии обильных уретральных выделений – через 15–20 мин после мочеиспускания; из цервикального канала и влагалища – перед менструацией или через 1–2 дня после ее окончания.

Забор клинического материала у женщин производится из уретры, влагалища и цервикального канала.

С целью оценки состояния эпителия уретры, влагалища и цервикального канала, степени лейкоцитарной реакции, исключения сопутствующих ИППП (гонококковая инфекция, урогенитальный трихомониаз), оценки состояния микробиоценоза влагалища проводится микроскопическое исследование. Диагностическим критерием, подтверждающим наличие вагинита, является соотношение полиморфноядерных лейкоцитов (ПМЯЛ) к клеткам плоского эпителия более чем 1:1. Диагностическим критерием, подтверждающим наличие цервицита, является обнаружение 10 ПМЯЛ и более в поле зрения в мазках из цервикального канала при просмотре более 5 полей зрения при увеличении микроскопа 1000. Для установления диагноза цервицита обязательно наличие клинических признаков воспаления (слизисто-гнойных выделений из цервикального канала), т.е. диагноз может быть установлен при наличии совокупности клинических и лабораторных показателей.

Диагностика урогенитальных инфекционных заболеваний, вызванных генитальными микоплазмами, методом иммуноферментного анализа нецелесообразна в связи с низкими иммуногенными свойствами микроорганизмов и возможностью перекрестных реакций с другими представителями своего класса. Для идентификации *M. hominis* проводятся культуральное (бактериологическое) исследование с количественным определением выделенных микроорганизмов и полимеразная цепная реакция (в режиме реального времени либо электрофорез). Клинически значимым является обнаружение *M. hominis* в количестве 10^4 КОЕ/мл и более.

После установления топического диагноза и определения показаний к лечению назначается антибактериальная терапия. Последовательность действий врача представлена в виде алгоритма (см. рисунок).

Показаниями к антибактериальной терапии у пациенток с выявленными *M. hominis* в количестве $>10^4$ КОЕ/мл служат клинические проявления воспалительного процесса, предстоящие оперативные или инвазивные лечебно-диагностические манипуляции в области мочеполовых органов, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез и возможность инфицирования плода при осложненном течении настоящей беременности в отсутствие других значимых возбудителей инфекции.

Решение о проведении антибактериальной терапии заболеваний, вызванных *M. hominis* у беременных, принимается акушерами-гинекологами после оценки предполагаемого риска возникновения патологии беременности и возможно влияния инфекционных агентов на плод.

Рекомендованы следующие схемы лечения урогенитальных инфекционных заболеваний, вызванных *M. hominis*:

- джозамицин по 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7–10 дней;
- альтернативная схема лечения: доксициклин по 100 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7–10 дней.

Лечение беременных – джозамицин по 500 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 10 дней.

Длительность курса терапии зависит от степени клинических проявлений воспалительных процессов в мочеполовых органах, результатов лабораторных и инструментальных исследований, оценки степени риска предстоящих оперативных или инвазивных вмешательств, акушерско-гинекологического анамнеза, у беременных – течения настоящей беременности. В зависимости от перечисленных факторов длительность терапии может быть увеличена до 14 дней.

Установление клинико-микробиологических критериев излеченности урогенитальных инфекционных заболеваний, вызванных *M. hominis*, проводится через 1 мес после окончания лечения культуральным методом с количественным определением. При отрицательных результатах обследования или при выявлении *M. hominis* в количестве менее 10^3 КОЕ/мл пациентки дальнейшему наблюдению не подлежат.

В случае сохранения клинических проявлений заболевания и выявления при контрольном обследовании *M. hominis* в количестве $>10^4$ КОЕ/мл рекомендуется назначение другого антибактериального препарата. В отсутствие клинических проявлений заболевания и при выявлении *M. hominis* в количестве $>10^4$ КОЕ/мл возможно динамическое наблюдение пациентки с оценкой клинической картины заболевания и лабораторных показателей, при необходимости – повторное назначение терапии.

Половые партнеры лиц, у которых выявлены *M. hominis*, подлежат лечению при наличии у них клинической симптома-

тики воспалительного процесса в мочеполовых органах и при отягощенном акушерско-гинекологическом анамнезе. В период лечения и диспансерного наблюдения рекомендуется воздержаться от половых контактов или использовать барьерные методы контрацепции до установления критерия излеченности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе Уральского НИИ дерматовенерологии и иммунопатологии проведено клинико-лабораторное обследование 59 женщин с воспалительными заболеваниями УГТ, ассоциированными с *M. hominis*. Возраст пациенток составил от 16 до 52 лет ($28,3 \pm 8,7$ года). Обратились самостоятельно на прием с различными жалобами 44,1% пациенток, по направлению специалистов (акушеров-гинекологов, урологов) – 25,4%, для профилактического обследования и при планировании беременности – 30,5%.

Основными жалобами пациенток были наличие патологических выделений из влагалища и зуд наружных половых органов различной степени выраженности. Структура жалоб представлена в табл. 1.

Отмечено, что длительное наличие симптомов заболевания (более 1 года) было характерно для 13,6% пациенток. При сборе анамнеза установлено, что 33 (55,9%) пациентки ранее обследовались на ИППП, и у 26 (78,8%) из них были выявлены различные возбудители урогенитальных инфекций, по поводу которых все женщины получали терапию различными антибактериальными препаратами.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Данные клинического осмотра и бимануального исследования показали, что выраженные симптомы воспаления (гиперемия слизистой оболочки шейки матки, слизистогнойные выделения из цервикального канала и в сводах влагалища, контактная кровоточивость при заборе патологического материала) отмечались у 71,2% пациенток (табл. 2). Частое выявление эктопий цервикального эпителия у пациенток данной группы (38,9%) могло быть связано с высоким удельным весом женщин молодого возраста.

При клиническом и ультразвуковом обследовании 59 пациенток с выявленными урогенитальными микоплазмами эндоцервицит был выявлен у 15 (25,4%). В то же время сальпингофорит, эндометрит и/или спаечный процесс в органах малого таза были диагностированы у 16 (27,1%) женщин. При бактериоскопическом исследовании окрашенных по Граму мазков содержимого заднего свода влагалища выраженный лейкоцитоз отмечен у 18,6%. Повышенное коли-

Таблица 1

Жалобы, предъявляемые пациентками с воспалительными заболеваниями репродуктивных органов, ассоциированными с *M. hominis*

Жалобы	Число больных	
	абс.	%
Патологические выделения из влагалища	41	69,5
Зуд вульвы	11	18,6
Жжение вульвы	8	13,6
Дизурия	4	6,8
Диспареуния	7	11,9
Абдоминальный болевой синдром	7	11,9
Нарушение менструального цикла	5	8,5
Болезненные менструации	18	30,5
Отсутствие беременности в течение 2 лет и более	10	16,9

Данные клинического осмотра и бимануального обследования пациенток исследуемых групп

Показатель	Число больных	
	абс.	%
Гиперемия слизистой оболочки вульвы	15	25,4
Слизисто-гнойные выделения из цервикального канала	18	30,5
Контактная кровоточивость	9	15,3
Гиперемия слизистой оболочки цервикального канала	18	30,5
Эктопия цервикального эпителия	23	38,9
Гиперемия слизистой оболочки влагалища	17	28,8
Слизисто-гнойное влагалищное содержимое	12	20,3
Сливкообразное влагалищное содержимое	3	5,1
Пенистое влагалищное содержимое	11	18,6
Неприятный запах влагалищного содержимого	28	47,5

чество лейкоцитов в цервикальном канале наблюдалось у 50% пациенток. При бактериологическом исследовании влагалищного содержимого с количественной оценкой титра *M. hominis* было установлено, что высокие титры возбудителя (10^5 – 10^9 КОЕ/мл) отмечались у 86,4% пациенток. У пациенток с выявленной *M. hominis* в 71,2% случаев отсутствовали или были в недостаточном количестве (менее 10^3 КОЕ/мл) лактобактерии.

До настоящего времени *M. hominis* считается условно-патогенным возбудителем, способным относительно редко вызывать патологический процесс. Проведенные исследования выявили генетическую неоднородность циркулирующих штаммов *M. hominis*. При исследовании отделяемого урогенитального тракта у 59 женщин с воспалительными заболеваниями, ассоциированными с *M. hominis*, у 49,2% штаммов была обнаружена ранее не описанная мутация – замена тимина на цитозин (Т→С) в консервативной области гена рибосомальной РНК (в позиции 179 гена 16S рРНК). При сравнительном анализе результатов клинического и лабораторного обследования в группах женщин, инфицированных штаммами *M. hominis*, имеющими и не имеющими указанную мутацию, было обнаружено, что мутантные штаммы *M. hominis* в большинстве случаев ассоциированы с воспалительными заболеваниями верхних отделов УГТ: эндометритом, сальпингоофоритом и/или спаечным процессом. Штаммы *M. hominis*, у которых данная мутация отсутствовала, достоверно чаще выявлялись у пациенток с воспалительными заболеваниями нижнего отдела УГТ. По чувствительности/устойчивости к антибиотикам мутантные штаммы *M. hominis* не отличались от штаммов, не имеющих мутации. Полученные результаты позволяют сделать обоснованное предположение о том, что штаммы *M. hominis*, имеющие мутацию в гене 16S рРНК, обладают более высоким патогенным потенциалом по сравнению с «дикими» немутантными штаммами, что требует дифференцированного подхода к лечению.

Таким образом, воспалительные заболевания органов малого таза у пациенток, у которых были выделены мутантные штаммы *M. hominis*, диагностировались в 15,7 раза чаще, чем среди женщин, у которых были изолированы штаммы, не имеющие мутации.

Выводы

Внедрение разработанной технологии способствует дифференцированному подходу к терапии и динамическому наблюдению пациенток с воспалительными заболеваниями УГТ, обусловленными генитальными микоплазмами, в зави-

симости от вида и диагностического титра возбудителя, чувствительности к антибактериальным препаратам, наличия/отсутствия мутаций в гене 16S рибосомальной РНК; повышению эффективности терапии.

Management of patients with inflammatory urogenital tract diseases associated with *M. hominis* N.P. Evstigneyeva, YU.N. Kuznetsova, M.R. Rakhmatulina, O.O. Mikhailova

Based on the published data, the authors present an algorithm for examining the patients suspected of having infectious diseases of the urogenital tract (UGT). The examination of 59 women with inflammatory UGT diseases associated with *M. hominis* has established that a differential approach to treating and following up is shown in such patients depending on the species and diagnostic titer of the pathogen, its susceptibility to antibacterial agents, the presence/absence of mutations in the 16S ribosomal RNA gene of the *M. hominis* strain.

Key words: urogenital mycoplasma, inflammatory diseases of the urogenital tract, differential approach to treatment.

ЛИТЕРАТУРА

- Балабанов Д.Н., Раковская И.В. Микоплазмы при негонорейном уретрите. *Клин лаб диагн* 2007; 86: 49–51.
- Дерматовенерология: Клинические рекомендации: Российское общество дерматовенерологов. Под ред. А.А. Кубановой. М: ДЭКС-Пресс 2008; 368.
- Кисина В.И., Прилепская В.Н., Соколовский Е.В. и др. Дискутабельные вопросы клинического значения генитальных микоплазм. *Клин дерматол и венерол* 2007; 1: 71–77.
- Кубанова А.А., Ракматулина М.Р. Урогенитальные инфекционные заболевания, вызванные генитальными микоплазмами: Клинические рекомендации. *Вестн дерматол и венерол* 2009; 3: 78–82.
- Практическая дерматовенерология: от новых возможностей к новой стратегии: Сб. матер, межрегион, науч.-практ. конф. дерматовенерологов. Екатеринбург: Изд-во Урал. ун-та 2006; 136.
- DeGrange S., Renaudin H. Tetracycline resistance in *Ureaplasma* spp. and *M. hominis*. *Antimicrob Agents and Chemoter* 2008; 2: 20–23.
- Garcias C.M., Morosini M.I., Baquero F. et al. Difference in biofilm development and antibiotic susceptibility among clinical *U. urealyticum* and *U. parvum* isolates. *J Antimicrob Chemoter* 2008; 8: 38–40.
- Kacerovsky M., Boudys L. Preterm premature rupture of membranes and *Ureaplasma urealyticum*. *Ceska Gynekol* 2008; 73: 3: 154–159.
- Nektaria Kechagia, Sotiris Bersimis, Stylianos Chatzipanagiotou. Incidence and antimicrobial susceptibilities of genital mycoplasmas in outpatient women with clinical vaginitis in Athens, Greece. *J Antimicrob Chemoter* 2008; 62: 1: 122–125.
- Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines: Morbidity and Mortality Weekly Report (MMWR) 2010; 59 (RR-12): 1–114.
- Teague R., Fairley C.K., Newton D. et al. How men with non-chlamydial, nongonococcal urethritis are managed in Australasia. *Int J STD AIDS* 2008; 19: 9: 581–585.

Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок з герпесвірусною та цитомегаловірусною інфекцією після застосування допоміжних репродуктивних технологій

В.В. Камінський, І.М. Шипко

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика

Проаналізовано анамнестичні дані, результати серологічного дослідження, особливості перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду, стану плода та новонародженого в жінок з герпесвірусною та цитомегаловірусною інфекцією після застосування допоміжних репродуктивних технологій. Застосування специфічного лікування дозволило знизити частоту акушерських та перинатальних ускладнень у даного контингенту жінок.

Ключові слова: цитомегаловірусна інфекція, генітальний герпес, вагітність, невиношування, пологи, плід, новонароджений, допоміжні репродуктивні технології.

Безпліддя – вимушена бездітність – розглядається ВООЗ як хвороба і право на зцілення від цієї хвороби, що є одним з найважливіших прав людини. Розробка ефективних методів діагностики та лікування безпліддя в шлюбі є однією з актуальних проблем сучасної гінекології [1]. Ефективність лікування безплідності за допомогою сучасних допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) досягла в кращих центрах світу 35–42% у розрахунку на одну спробу. В Україні у минулому році за допомогою таких сучасних технологій народилося майже 1 тис. малюків [2]. Дотепер залишаються відкритими питання, які стосуються підвищення результативності лікування в циклі ЕКЗ, тому саме тут збереження кожної вагітності та народження здорової дитини є одним із основних завдань. Найбільш частим ускладненням вагітності після ЕКЗ [3] є її переривання – від 14 до 32% [4]. Згідно з даними сучасної літератури, одне з перших місць серед причин невиношування вагітностей посідає внутрішньоутробна інфекційна патологія [5]. Ці факти є результатом невирішених проблем антенатальної охорони плода, зростання внутрішньоутробного і постнатального інфікування, зокрема, інфекціями групи TORCH [6].

Із вірусних захворювань, у свою чергу, домінують інфекції, зумовлені вірусами цитомегалії та герпесу [7]. Це пов'язано з довічною персистенцією вірусів в організмі, торпідністю до існуючих методів лікування [8], перебігом переважно в латентній формі [9].

Для ефективної профілактики та лікування необхідно встановлення етіологічного зв'язку певної патології плода з конкретною вірусною інфекцією, що потребує широкого комплексного обстеження. Актуальність вивчення особливостей перебігу вагітності і пологів, а також перинатальних наслідків у жінок з генітальним герпесом (ГГ) та цитомегаловірусним інфікуванням (ЦМВІ) із розробкою акушерської тактики, медикаментозного лікування, комплексної діагностичної програми, оптимальних термінів і методів розродження, ефективних методів перспективного прогнозування і профілактики не викликає сумнівів, особливо в разі застосування ДРТ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено клініко-лабораторне обстеження та аналіз перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду, стану плода і новонароджених у 125 вагітних з безпліддям, яким були застосовані ДРТ на базі кафедри акушерства, гінекології та репродуктології НМАПО ім. П.Л. Шупика, клініки „Надія” та клініки „Ісіда”.

Відповідно до поставленої мети і задач вагітні жінки були розділені на 3 групи:

I група – 50 пацієнток з різними формами ЦМВІ, які взяли участь у програмі ДРТ, що були розподілені на дві групи: група Ia – 25 жінок, які одержували загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи;

група Ib – 25 жінок, проведених поетапно за розробленою нами методикою.

II група – 50 пацієнток з різними формами ГГ, які взяли участь у програмі ДРТ, що були розподілені на дві групи:

група IIa – 25 жінок, які одержували загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи;

група IIб – 25 жінок, проведених поетапно за розробленою нами методикою.

3. Контрольна група – 25 жінок, що не є носіями ЦМВІ та ГГ та не мають ознак цих захворювань, без значної соматичної патології.

Проведені дослідження мали поетапний характер: спочатку була проведена клініко-лабораторна і функціональна оцінка перебігу вагітності і пологів у жінок Ia та IIa групи, яка була порівняна з пацієнтками груп Ib та IIб, ведення вагітності в яких проводилося за іншими рекомендаціями та методикам, а потім проведене порівняння груп I та II з контрольною групою.

У комплекс клініко-лабораторного і функціонального обстеження були включені: клінічний анамнез, загальний і гінекологічний огляд; лабораторні дослідження: загальний аналіз крові, сечі, коагулограма, печінкові проби і глюкоза крові; дослідження очного дна і полів зору; консультації суміжних спеціалістів: ендокринолога, невропатолога, кардіолога й ін.; ультразвукове дослідження органів малого таза і фетоплацентарного комплексу; мікробіологічні і вірусологічні дослідження (для діагностики ЦМВІ і ГГ використовували метод імуноферментного аналізу – ІФА та полімеразну ланцюгову реакцію – ПЛР. Матеріалом для дослідження служили венозна кров та слиз цервікального каналу).

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Середній вік жінок контрольної групи становив $32,84 \pm 1,04$ року, а в групах I і II – $32,12 \pm 1,08$ року. При вивченні соціального статусу встановлено, що в контрольній групі працюючих було 68%, непрацюючих – 28% та 12% студентів. Порівняно з цим у групі Ia переважали працюючі –

64%, непрацюючих було 24%, студентів – 12%; у групі Іб працюючих було 52%, непрацюючих – 36%, студентів – 12%; у групі Іа працюючих було 60%, непрацюючих – 36%, студентів – 4%; у групі Іб працюючих було 52%, непрацюючих – 40% та студентів – 4%. Описані розходження мали неістотний характер.

За аналізом основних особливостей репродуктивного анамнезу варто зазначити, що в контрольній групі перша вагітність була в 68% жінок, в анамнезі мимовільні аборти мали 16%, 28% до даної вагітності робили, як правило, 1 артифіційний аборт. Порівняно з цим, у пацієнток основних груп було відзначено високий рівень артифіційних (24–52%) і мимовільних (4–16%) абортів. Близько третини пацієнток основних груп вже мали пологи (20–40%). Тобто у 60–80% не було вагітностей. З тих пацієнток, які вже мали пологи, в контрольній групі 1 пологи мали 28%, 2 пологів – 4%. В основних групах 1 пологи мали 20% та 28% жінок, 2 пологів мали до 8% і навіть у групах Іа, Іб та Іб 4% пацієнток мали 3 пологів в анамнезі.

Початкова генітальна патологія у жінок контрольної групи виявлялася в набагато рідших випадках: порушення менструального циклу і запальні процеси – по 28%, ЗПСШ – 16%, але кількість лейоміом матки була найбільшою – 24%. На відміну від цього, у пацієнток основних груп частіше за все спостерігалися хронічні запальні процеси: у групі Іа – 60%, у Іб – 44%, у Іа – 32%, у Іб – 40%. Відповідно рідше спостерігалися патологічні процеси шийки матки (група Іа – 8%, Іб – 20%, Іа – 28%, Іб – 16%), порушення менструального циклу (група Іа – 16%, Іб – 44%, Іа – 32%, Іб – 40%) та ЗПСШ (група Іа – 12%, Іб – 4%, Іа – 16%, Іб – 4%). Приблизно п'ята частина жінок мали лейоміому матки та лише в групах Іб та Іа в анамнезі був ендометріоз (4% та 12% відповідно).

Перенесені оперативні втручання з приводу гінекологічних захворювань у контрольній групі становили 32%. Зважаючи на те, що в цій групі був великий відсоток жінок з лейоміомою матки, то й основна кількість оперативних втручань стосувалася видалення фіброматозного вузла (12%), по 8% – діагностичні лапароскопії або гістероскопії та тубектомії. Незначна кількість пацієнток мала позаматкову вагітність (4%). В основних групах оперативних втручань було дещо більше (група Іа – 36%, Іб – 52%, Іа – 52%, Іб – 16%). Основна маса оперативних втручань припадала на діагностичні лапароскопії або гістероскопії (група Іа – 28%, Іб – 12%, Іа – 24%, Іб – 4%). Інші оперативні втручання становили практично однакові показники: видалення фіброматозного вузла (у групах Іа, Іа, Іб – по 4%); видалення ендометріозу (група Іа – 8%, Іб – 4%, Іа – 4%); тубектомія виконана в групі Іб у 12% і в групі Іб – у 4%; з приводу позаматкової вагітності були прооперовані в групі Іа – 8%, Іб – 4%, Іа – 8% пацієнток; незначний відсоток належить до видалення поліпу яєчника (в групі Іб – 4%) та видалення поліпу ендометрія (в групі Іа – 8%).

У контрольній групі частіше спостерігалася така супутня екстрагенітальна патологія: захворювання травного тракту (36%), сечовидільної системи та НЦА (по 24%). В основних групах найчастіше спостерігалися: НЦА (Іа – 60%, Іб – 32%, Іа – 48%, Іб – 20%), захворювання травного тракту (Іа – 44%, Іб – 20%, Іа – 40%, Іб – 32%) та захворювання органів дихання (Іа – 16%, Іб – 24%, Іа – 28%, Іб – 8%). Приблизно п'ята частина жінок мали захворювання сечовидільної системи (Іа – 20%, Іб – 12%, Іа – 12%, Іб – 16%) та серцево-судинної системи (Іа – 24%, Іб – 12%, Іа – 20%, Іб – 12%). Інші нозологічні форми виявлялися значно рідше: захворювання щитоподібної залози (Іа та Іб – по 8%, Іа та Іб – по 4%), варикозне розширення вен (Іа та Іб – по 4%, Іа – 26%, Іб – 12%), захворювання органів зору (Іа – 4%, Іб – 16%, Іа

та Іб – по 8%). Також були поодинокі випадки захворювань ЦНС (4–8%), анемія (4%) та цукровий діабет (4%).

Оцінюючи клінічний перебіг вагітності, вирішено було поділити її на дві частини та оцінювати клінічний перебіг І половини вагітності (до 22-ї тижня) та клінічний перебіг ІІ половини вагітності (22–40 тиж).

За оцінкою клінічного перебігу І половини вагітності виявлено, що основним ускладненням у контрольній групі до 22 тиж були кольпіт (68%), анемія вагітних (36%) та загроза переривання вагітності (28%). Незначну кількість мали ранній гестоз (4%) та ПЦН (4%). У жінок із ЦМВІ, що лікувалися за загальноприйнятою схемою (Іа група), та в жінок з ЦМВІ, що лікувалися за нашою схемою (Іб група), переважали також, як у контрольній групі, кольпіт (60% та 40% відповідно) та загроза переривання вагітності (48% та 28%). Поодинокими були випадки анемії (4%) у Іб групі, на відміну від Іа групи, де вони ускладнили 48% вагітностей у ІІ половині. Інші ускладнення не мали істотних відмінностей в представлених групах (ПЦН у Іа групі 8%, у Іб групі – 4%, ранній гестоз в Іа – 8%, Іб – випадків не виявлено). У основних групах у жінок з ГГ, що лікувалися за загальноприйнятою схемою (Іа), та в жінок з ГГ, що лікувалися за нашою схемою (Іб), переважали також кольпіт (68% та 32% відповідно), ЗПВ (по 36% у кожній групі). У групі Іа в більшій кількості жінок була виявлена анемія (24%), порівняно з групою Іб (8%), та ранній гестоз (16% проти 8% у групі Іб).

У другій половині вагітності відмінності між групами мали виражений характер. У контрольній групі по 12% ускладнень припало на ЗПП та ПН і 8% – на пізній гестоз вагітних. У жінок із ЦМВІ, що лікувалися за загальноприйнятими схемами, показники перебігу вагітності значно гірші, ніж у групі, де лікувалися за нашими рекомендаціями: ЗПВ у Іа – 22,75%, у Іб – 12,5%, ПН – 63,7% у групі Іа та 41,7% – у групі Іб, пізній гестоз у Іа – 22,75%, у Іб – 16,68%, АВ0-сенсифікація проявилася лише в Іа групі у 9,1% вагітних. У жінок із ГГ найбільше пацієнток мали ПН (Іа – 54,21%, Іб – 37,53%), ЗПП (Іа – 25%, Іб також 25%) та пізній гестоз (20,85% – у Іа групі, 16,68% – у Іб групі), АВ0-сенсифікація в Іа групі виявлена у 16,68% жінок, у Іб групі – лише в 1 випадку (4,17%).

Про перебіг вагітності також можна говорити за аналізом показників госпіталізації. У контрольній групі 68% жінок під час вагітності жодного разу не були госпіталізовані, 20% вагітних госпіталізувалися 1 раз за вагітність, 8% – 2 рази, 4% – 3 та більше разів. У жінок із ЦМВІ в групі Іа 40% не перебували на стаціонарному лікуванні, проти 68% жінок у Іб групі. Один раз були госпіталізовані в Іа групі 52%, у Іб групі – лише 24%, в обох групах по 8% госпіталізовані по 2 рази і жодна спостережувана не перебувала 3 рази в лікувальному закладі. У групах із ГГ були відсутні госпіталізації у 32% у Іа групі та 52% – у Іб групі, однократно пролікувалися в умовах стаціонару по 32% у Іа та Іб групах, 2 рази в Іа групі – 24%, проти лише 4% у Іб групі, а триразово були госпіталізовані по 12% жінок у кожній групі. Підтвердженням перерахованих вище особливостей перебігу гестаційного процесу є результати розродження обстежених жінок.

У контрольній групі 100% вагітностей завершилися пологами, з яких 28% були передчасними, а 72% – терміновими. У групах жінок із ЦМВІ в Іа групі лише 92% вагітностей завершилися пологами; у 4% випадків був викладений живим плодом до 22 тиж, у 4% вагітність завершилася антенатальною загибеллю плода, на відміну від Іб групі, де 100% спостережень завершилися пологами. У групі Іа 24% пологів були передчасними, на відміну від Іб групі, де лише 4% пологів були передчасними, а 96% – термінові. У групах з ГГ у групі Іа в 4% випадків вагітність завершилась антенатальною за-

гибелью плода, а в групі Пб 4% жінок мали викидень до 22 тиж. Передчасні пологи в групі Па мали 20% жінок, а в групі Пб лише 12% породілей.

За типом пологів, звісно, в усіх групах переважав абдомінальний метод розродження (Іа, Па та Пб – 80%, Іа – 88%, ІІ група – 92%), але в групах Іб та Пб кількість пологів per vias naturalis вище (Іа – 16%, Іб – 20%, Іа – 12%, Пб – 16%, ІІ – лише 8%). Звісно, частота абдомінального розродження набагато вище порівняно із середньостатистичними значеннями, що пов'язане з ЕКЗ та ускладненнями під час виношування цих вагітностей.

Перинатальні наслідки розродження можуть охарактеризувати маса тіла та зріст новонароджених, оцінка за шкалою Аргар на 1-й та 5-й хвилині. У контрольній групі 64% новонароджених мали масу тіла більше 2500 г, 24% – від 2000 до 2500 г та 12% – від 1500 до 2000 г. У групах із ЦМВІ в Іа групі 8% мали масу тіла до 1000 г, 8% – 1000–1500 г, 4% – 1500–2000 г, 12% – 2000–2500 г і 68% – більше 2500 г. У Іб групі 96% новонароджених мали масу тіла більше 2500 г і лише 4% – 2000–2500 г. У групах із ГГ 64% мали масу тіла більше 2500 г, 16% – до 2000 г, та 20% – від 2000 до 2500 г. У Пб групі лише 12% мали масу тіла до 2000 г, 20% – 2000–2500 г та 68% – понад 2500 г.

У контрольній групі зріст у більшості новонароджених (96%) був понад 46 см. У групах з ЦМВІ 24% дітей мали зріст до 45 см, у Іа групі, Іб групі 100% дітей мали зріст понад 46 см. У групах із ГГ зріст до 45 см був у 28% дітей Па групи і у 8% – Пб групи.

За показниками шкали Аргар на 1-й хвилині життя в контрольній групі 72% дітей мали 7–10 балів. У групах із ЦМВІ в Іа групі – 32% дітей мали до 6 балів за шкалою Аргар, у Іб групі – лише 4%, а 96% – 7–10 балів. У групах із ГГ у Па групі 20% дітей мали до 6 балів, але 4% мали лише до 3 балів, у групі Пб 4–6 балів мали 20% дітей.

За показниками Аргар на 5-й хвилині життя новонароджених у контрольній групі 80% дітей мали 7–10 балів. У групі з ЦМВІ у Іа групі 28% дітей мали до 6 балів, у групі Іб усі 100% новонароджених мали 7–10 балів. У групах з ГГ у Па групі 16% дітей мали до 6 балів за шкалою Аргар, але 4% з них мали до 3 балів, у Пб групі 16% мали від 4 до 6 балів.

Аналізуючи стан новонароджених після пологів, можливо сказати, що в контрольній групі в 72% випадків стан дітей був задовільним, 20% дітей народилися з ознаками асфіксії, 4% мали ЗВУР. У групах із ЦМВІ відмінності між Іа та Іб групою дуже істотні: з ознаками асфіксії народилося 33,36% дітей в Іа групі, тоді як у Іб – лише 4%. Особливо наочно проглядаються відмінності при оцінці ЗВУР плода (Іа – 41,7%, Іб – 4%). У групах із ГГ у групі Па та Пб з ознаками асфіксії народилось приблизно однакова кількість дітей (≈20%), але ЗВУР плода в Па групі в 7 разів вище, ніж у Пб групі (28% та 4%).

Сумарні перинатальні втрати в контрольній групі та в групі Іб відсутні, у групі Іа – 2 випадки, в групах Па та Пб – по 1 випадку.

ВИСНОВКИ

Вагітність та пологи в жінок після застосування ДРТ перебігають з ускладненнями. Якщо ця вагітність перебігає на тлі ЦМВІ або ГГ, це ще більш негативно впливає на стан плода та новонародженого. Найбільш частими ускладненнями вагітності є ЗВУР плода, викидень на ма-

лих термінах вагітності, антенатальна загибель плода та передчасні пологи.

Отже, як показали результати проведених досліджень у жінок з ЦМВІ та ГГ, яким проведений наш тип лікування, частота основних акушерських та перинатальних ускладнень порівняно з жінками з ЦМВІ та ГГ, яким проводилися загальноприйняті методи лікування, нижче і практично наближена до контрольної групи жінок. У групах Іа та Па основним ускладненням була ФПН, наслідками якої є достатньо високі показники асфіксії новонароджених та ЗВУР.

Особенности течения беременности и родов у женщин с герпесвирусной и цитомегаловирусной инфекцией после применения вспомогательных репродуктивных технологий В.В. Каминський, И.Н. Шипко

Проанализированы анамнестические данные, результаты серологического исследования, особенности течения беременности, родов, послеродового периода, состояния плода и новорожденного у женщин с герпесвирусной и цитомегаловирусной инфекцией после применения вспомогательных репродуктивных технологий. Применение специфического лечения позволило снизить частоту акушерских и перинатальных осложнений у данного контингента женщин.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, генитальный герпес, беременность, невынашивание, роды, плод, новорожденный, вспомогательные репродуктивные технологии.

Features pregnancy and childbirth in women with herpes virus and cytomegalovirus infection after use of assisted reproductive technologies V.V. Kaminsky, I.M. Shypko

Analyzed anamnestic data, the results of serological examination, especially during pregnancy, childbirth, postpartum, fetal and newborn in women with herpes virus and cytomegalovirus infection after use of assisted reproductive technologies. The use of specific treatment allowed to reduce the frequency of obstetric and perinatal complications in this contingent of women.

Key words: cytomegalovirus infection, genital herpes, pregnancy, miscarriage, childbirth, baby, newborn, assisted reproductive technology.

ЛІТЕРАТУРА

1. Пшеничникова Т.Л. Бесплодие в браке. – М.: Медицина, 1991. – С. 5–8.
2. Інтернет-сайт МОЗ України. Тези науково-практичної конференції „Безпліддя. Допоміжні репродуктивні технології: реалії та перспективи”. – К., 05.06.2006 р. www.moz.gov.ua
3. Чайка В.К., Гюльмамедова И.Д. Понятие о ВРТ: термины, классификация, современное состояние вопроса / Основы репродуктивной медицины: Практ. руководство // Под ред. В.К. Чайки. – Донецк: Альматео, 2004. – С. 326–370.
4. Schenker J. Ускладнення при лікуванні безплідності методом екстракорпорального запліднення // Проблеми репродукції. – 1995. – № 1. – Р. 74–78.
5. Астахов В.М., Билим А.В. Особливості перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок зі змішаною інфекцією генітального тракту в анамнезі // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2001. – № 3. – С. 85–89.
6. Профілактика порушень репродуктивного здоров'я у вагітних з ТОРСН-інфекцією / Зб. наукових праць Асоціація акушерів-гінекологів України. – К.: „Фенікс”, 2001. – С. 159–161.
7. Макацарія А.Д., Долгушина Н.В. Герпетическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода. – М.: «Триада-Х», 2002. – 80 с.
8. Mozen R.F. Cesarean section: A controversial feature of modern obstetric practice // Gynecol.Obstetr.invest. – 1996. – Vol. 20, № 2. – Р. 57–63.
9. Brugh R. Genital herpes infection: a review //Int.J.Epidem. – 1997. – № 26 (14). – Р. 698–709.

Особливості гормонального гомеостазу в жінок раннього репродуктивного віку зі стрес-індукованим безпліддям

О.В. Булаченко, О.Л. Льовкіна

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Виявлені значні порушення гормонального гомеостазу в жінок раннього репродуктивного віку зі стрес-індукованим безпліддям, в яких виявлено значне підвищення рівня сироваткового кортизолу та пролактину, та зниження рівнів ФСГ, ЛГ та прогестерону, що вказує на гіперактивацію стрес-реалізуючої системи і пов'язані із цим порушення репродуктивного здоров'я жінки.

Ключові слова: стрес, безпліддя, гормональний гомеостаз.

Незмінними супутниками зростаючого темпу життя та глобального прогресу є постійно присутній у житті сучасної жінки стрес, що докорінно змінює спосіб її життя та знижує опірність організму. На підставі проведених на рубежі тисячоліть досліджень було підтверджено, що значна роль у виникненні репродуктивних втрат належить хронічному стресу.

Здатність жінки до зачаття пов'язана не лише зі станом її репродуктивної системи, але і її психіки. Психопатологічний стан різною мірою є супутником у всіх жінок, які страждають на безпліддя, внаслідок чого в більшості з них формується стабільний хронічний стрес. Перебування у стані постійного напруження знижує ймовірність настання вагітності, оскільки під впливом стресу знижується імунітет та спостерігаються суттєві гормональні порушення. Стресогенним може бути і саме бажання завагітніти у безплідної жінки, якщо воно гіпертрофоване і нав'язливе.

Аналіз літератури, присвяченої вивченню психології та психопатології жіночої безплідності, свідчить, що взаємовплив стану психіки і безплідності має комплексний характер і залежить від різних чинників. Клінічно це проявляється стрес-індукованим безпліддям, невиношуванням, явищами загрози переривання вагітності, формуванням плацентарної недостатності.

Останнім часом усе більше уваги акушери-гінекологи приділяють проблемі стрес-індукованого, або психогенного, безпліддя. Це безпліддя, зумовлене психічними розладами, становить близько 30% усіх причин безпліддя. Психогенне безпліддя зумовлене порушеннями в роботі нервової системи, що є наслідком різних стресів. Оскільки нервова система відіграє велику роль у регуляції всіх процесів, що відбуваються в організмі, здатність жінки до зачаття пов'язана не лише зі станом її репродуктивної системи, але і її психіки.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Аналіз гормонального гомеостазу проводився у 90 жінок раннього репродуктивного віку (18–24 роки) зі стрес-індукованим безпліддям (основна група). Контрольна група – 22 жінки із непорушеним менструальним циклом та необтяженим репродуктивним анамнезом.

Критерії виключення для групи дослідження (основної):

- зміни анатомії матки (вроджені або набуті);
- нейроендокринні синдроми, СПКЯ, гіпо-/гіперфункція щитоподібної залози, наднирників, ожиріння, цукровий діабет;
- пухлини гіпофіза, наднирників, щитоподібної залози, яєчників, матки;

- запальні захворювання органів малого таза;
- хронічний ендометрит;
- трубна непрохідність.

Рівень індивідуальної перцепції стресу в жінок досліджували за допомогою психометричних шкал PSS-25 (оцінка стресу в даний час), рівень тривожності визначали за допомогою шкали, запропонованої С.Д. Спілбергером та адаптованої Ю.А. Ханіним (1978), що складаються з двох підшкал: особистісної та реактивної тривожності. Також вивчався характер зайнятості та рівень освіти в досліджуваних жінок. Важливим було також дослідження анамнезу на наявність стресових ситуацій та їх тривалості.

Рівень гонадотропних гормонів та пролактину визначали імуноферментним методом, рівень статевих гормонів (естрадіолу, прогестерону та вільного тестостерону) – радіоімунним методом. Базальні рівні фолікулоstimулюючого (ФСГ) та лютеїнізуючого (ЛГ) гормонів, естрадіолу та пролактину визначалися на 2–4-й дні менструального циклу (МЦ). Рівень прогестерону визначали двічі, з інтервалом в один день, у середню лютеїнову фазу, починаючи з 7-го дня відновлення факту овуляції або з 8-го дня від піку ЛГ. Рівень адренкортикотропного гормону (АКТГ), кортизолу та кортикотропін-рилізинг-гормону визначали в плазмі крові за допомогою методу імуноферментного аналізу.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На первинному етапі дослідження рівень особистісної перцепції стресу в пацієток зі стрес-індукованим безпліддям був значно вищим, ніж у жінок із групи контролю ($154,2 \pm 4,2$ та $109,4 \pm 3,6$ відповідно). Це вказувало на тривале перебування переважної більшості жінок із безпліддям у стані психосоціальної дезадаптації. Також у пацієток основної групи було виявлено підвищені рівні особистісної та ситуативної тривожності, що перешкождали ефективній психосоціальної адаптації.

Під час вивчення характеру зайнятості та рівня освіти в досліджуваних групах ми звернули увагу, що жінок із більш вираженою інтелектуальною спрямованістю праці було більше в основній групі порівняно зі здоровими жінками (табл. 1).

Так, 45,5% жінок основної групи належало до службовців та 16,6% – до студентів. На важливу роль у розвитку стрес-індукованого безпліддя вказує також високе психоемоційне та інтелектуальне навантаження у жінок із вищою освітою (табл. 2).

Під час вивчення анамнезу нами виявлено, що більша частина жінок як зі стрес-індукованим безпліддям, так і здорових відзначали наявність короткочасних стресів в анамнезі (табл. 3), проте на довготривалі стреси значно частіше вказували жінки основної групи (28,8%) порівняно зі здоровими особами (9,09%). Отримані дані свідчать про важливу роль стресового чинника у розвитку безпліддя.

За аналізом середніх показників рівня гормонів у сироватці крові у всіх жінок зі стрес-індукованим безпліддям

Б Е С П Л О Д И Е И П Л А Н И Р О В А Н И Е С Е М Ь И

Таблиця 1

Розподіл обстежених жінок за характером зайнятості, абс.ч. (%)

Група жінок	п	Службовці	Робітниці	Студентки	Домогосподарки
Основна	90	41 (45,5)*	13 (14,4)*	15 (16,6)	21 (23,3)
Контрольна	22	5 (22,7)	14 (63,6)	-	3 (13,6)

Примітка: * – різниця вірогідна відносно групи здорових жінок ($p < 0,05$).

Таблиця 2

Розподіл досліджуваних жінок за рівнем освіти, абс.ч. (%)

Група жінок	п	Освіта		
		Середня	Середня-спеціальна	Вища
Основна	90	30 (33,3)	13 (14,4) ^a	48 (53,3) ^a
Контрольна	22	5 (22,7)	10 (45,4)	7 (31,8)

Примітка: ^a – різниця вірогідна відносно групи здорових жінок ($p < 0,05$).

Таблиця 3

Розподіл обстежених жінок за наявністю стресових ситуацій в анамнезі, абс.ч. (%)

Група жінок	п	Стресові ситуації		
		Короткочасні	Довготривалі	Відсутність стресів
Основна	90	60 (66,67)	26 (28,8) ^a	4 (4,44) ^a
Контрольна	22	10 (45,4)	2 (9,09)	10 (45,4)

Примітка: ^a – різниця вірогідна відносно групи здорових жінок ($p < 0,05$).

було виявлено абсолютну гіпогестагенію в II фазу МЦ. Так, середні показники рівня прогестерону в II фазу МЦ становили $12,01 \pm 3,62$ нмоль/л, що було вірогідно нижчим за показники у здорових жінок – $25,05 \pm 2,23$ нмоль/л ($p < 0,05$) – табл. 4.

Середні показники базального рівня ФСГ, ЛГ та естрадіолу у жінок зі стрес-індукованим безпліддям були в межах нормальних показників. Аналіз базального рівня естрогенів в основній групі виявив гіпоестрогенію в 40 жінок (44%). Також спостерігалось підвищення співвідношення ФСГ/ЛГ, що також вказує на наявність в анамнезі довготривалих стресових ситуацій та хронічного психоемоційного навантаження (ФСГ/ЛГ $> 1,3 - 41; 45\%$).

Також проводилось визначення рівня сироваткового кортизолу, що був значно підвищений в основній групі. Так, рівень кортизолу в I фазу МЦ становив $15,5 \pm 2,15$ мг/дл, в той час як у жінок контрольної групи цей показник становив $7,9 \pm 1,76$ мг/дл. У II фазу МЦ значення були $17,6 \pm 2,44$ мг/дл в основній групі та $6,8 \pm 1,46$ мг/дл – у контрольній ($p < 0,05$).

Незважаючи на те що в більшості пацієнток із безпліддям рівень кортизолу був у межах нормальних показників, у 36 пацієнток (10,5%) виявлена абсолютна гіперкортизолемія, тобто перевищення вмісту кортизолу в сироватці крові вище нормальних показників. Було проведено визначення рівня гормонів стрес-реалізуючої системи

Таблиця 4

Рівень прогестерону в жінок обстежених груп у різні фази МЦ

Група жінок	Рівень прогестерону (нмоль/л)		
	7-й день	14-й день	21-й день
Основна	0,79	1,2	12,01*
Контрольна	0,96	1,8	25,05

Примітка: * – різниця вірогідна відносно групи здорових жінок ($p < 0,05$).

(АКТГ, КРГ та пролактину). Поглибленому обстеженню підлягали 58 пацієнток основної групи та 20 здорових жінок. Жінки основної групи були розподілені залежно від наявності чи відсутності в них підвищеного рівня кортизолу – 36 жінок – із гіперкортизолемією та 22 жінки – із нормокортизолемією.

Аналіз показників гормонів стрес-реалізуючої системи виявив вірогідні відмінності щодо рівня пролактину як стресорного гормону в жінок з гіперкортизолемією як у I, так і в II фазу МЦ. Показники жінок основної групи з нормокортизолемією та здорових жінок становили: у I фазу $27,6 \pm 2,1$ нг/мл проти $9,45 \pm 2,41$ нг/мл та $7,56 \pm 2,35$ нг/мл ($p 1-3,2-3 < 0,05$) та $34,8 \pm 2,26$ нг/мл проти $16,45 \pm 2,53$ нг/мл та $10,51 \pm 2,47$ нг/мл ($p 1-3,2-3 < 0,05$) – табл. 5, 6.

За даними багатофакторного аналізу показників рівня гормонів у сироватці крові виявлено прямий коре-

Таблиця 5

Показники гормонів стрес-реалізуючої системи в обстежених жінок у I фазу МЦ

Групи жінок	п	Пролактин, нг/мл	АКТГ, пг/мл	КРГ, нг/мл	Кортизол, мг/дл
Основна, гіперкортизолемія	36	$27,6 \pm 2,18^{a*}$	$26,84 \pm 0,47$	$0,38 \pm 0,02$	$25,38 \pm 1,25^{a*}$
Основна, нормокортизолемія	22	$9,45 \pm 2,41$	$17,02 \pm 0,25$	$0,35 \pm 0,018$	$14,26 \pm 2,11$
Здорові жінки	20	$7,56 \pm 2,35$	$17,05 \pm 0,36$	$0,34 \pm 0,014$	$13,31 \pm 1,63$

Примітка: ^a – різниця вірогідна відносно показника основної групи з нормокортизолемією ($p < 0,05$); * – різниця вірогідна відносно групи здорових жінок ($p < 0,05$).

Показники гормонів стрес-реалізуючої системи в обстежених жінок у II фазу МЦ

Групи жінок	n	Пролактин, нг/мл	АКТГ, пг/мл	КРГ, нг/мл	Кортизол, мг/дл
Основна, гіперкортизолемія	36	34,8±2,26**	29,8±0,32**	0,39±0,03	27,15±1,36**
Основна, нормокортизолемія	22	16,45±2,53	17,17±0,56	0,36±0,019	15,68±2,32
Здорові жінки	20	10,51±2,47	17,35±0,75	0,35±0,015	14,72±2,13

ляційний зв'язок між рівнем пролактину і кортизолу в сироватці крові ($r=-0,56\pm 0,11$). Виявлено зворотний кореляційний зв'язок між рівнем сироваткового прогестерону в II фазу МЦ та рівнем кортизолу ($r=-0,65\pm 0,10$), а також прямий зв'язок між пролактином і естрадіолом ($r=0,53\pm 0,12$). Підвищення рівня кортизолу та пролактину було виявлено в жінок, що відзначали в анамнезі дію стресогенних чинників.

ВИСНОВКИ

1. Рівень особистісної перцепції хронічного стресу в групі жінок зі стрес-індукованим безпліддям значно перевищував відповідні показники в жінок з нормальною репродуктивною функцією.
2. Хронічна гіперактивація стрес-реалізуючої системи є однією із частих причин значних гормональних порушень на всіх рівнях регуляції жіночої репродуктивної системи.
3. Прогестеронова недостатність та підвищення рівня сироваткового кортизолу достовірно вказують на наявність стрес-індукованих порушень репродуктивної системи.

ЛІТЕРАТУРА

1. Адамьян Л.В. Бесплодие у больных с тяжелыми формами эндометриоза и тактика восстановительного лечения //Диагностика и лечение бесплодного брака. – М., 1988. – С. 105–111.
2. Кулаков В.И. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии [Учеб. пособие.] /Кулаков В.И., Леонов Б.В., Кузьмичев Л.Н. – М.: Медицинское информационное агентство, 2005. – С. 43–51.
3. Кучерова И.В. Состояние репродуктивной системы у женщин, страдающих неврозом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 1989. – 45 с.
4. Татарчук Т.Ф. Спосіб життя та гормональний гомеостаз у жінок раннього репродуктивного віку: Зб. наук. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2008. – С. 700–704.
5. Татарчук Т.Ф. Шкала оценки переживания стресса Perceived Stress Scale (PSS): основные этапы адаптации для женского населения Украины: Зб. праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2009. – С. 606–613.
6. Татарчук Т.Ф. Стресс и репродуктивная функция женщины //Эндокринная гинекология. – 2006. – № 3. – С. 2–9.
7. Connolly K. The impact of infertility on psychological functioning //Journal of Psychosomatic Research. – 1992. – № 36. – P. 459–468.
8. Thys-Jacobs S. Differences in free estradiol and sex hormone binding globulin in women with and without premenstrual dysphoric disorder //Journal of endocrine metabolism. – 2007. – № 5. – P. 1–16.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ДЕТИ, РОЖДЕННЫЕ НЕ В СРОК, ОБЫЧНО СТРАДАЮТ СИНДРОМОМ ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ – УЧЕНЫЕ

К такому выводу пришли голландские ученые, которые считают, что аналогичные проблемы имеют и недоношенные дети, т.е. рожденные при сроке менее 37 недель, сообщают зарубежные СМИ.

Одной из распространенных поведенческих проблем детей раннего возраста является синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ).

Дети, рожденные позднее определенного срока (позже 42 недель), по мнению исследова-

вателей, страдают из-за того, что после 40 недели плацента уже не способна обеспечить ребенка питательными веществами и кислородом в должном объеме. Это происходит из-за так называемого старения плаценты. В результате происходят изменения в развитии ребенка, и в раннем возрасте проявляется СДВГ.

Исследование проводилось в Роттердаме в течение трех последних лет. Ученые наблюдали за группами детей, из которых 382 ребенка роди-

лись позже срока, а 226 - раньше.

Через 18 и 36 месяцев после рождения детей их родители заполняли анкеты, посвященные поведению малышей.

Ученые проанализировали информацию, сравнили ее с нормой для определенного возраста, и выяснили, что обе группы детей имели проблемы с поведением и проявлением эмоций в равной степени.

www.unn.com.ua

Роль антимюллерового гормону в оцінці оваріального резерву при безплідді, асоційованому з малими формами генітального ендометріозу

О.С. Захаренко¹, О.М. Юзько², Л.В. Захаренко²

¹Буковинський центр репродуктивної медицини, м. Чернівці

²Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

У статті наведені дані щодо гормонального гомеостазу в жінок із безпліддям при зовнішньому генітальному ендометріозі (ГЕ). Результати проведених досліджень свідчать про негативний вплив ГЕ на стан репродуктивного здоров'я жінок.

Ключові слова: генітальний ендометріоз, безпліддя, репродуктивна функція, оваріальний резерв.

Збереження репродуктивного здоров'я нації є важливим медичним і державним завданням. Значне зменшення народжуваності призвело до того, що Україна входить у вісімку країн Європи з найнижчим рівнем дитородної активності. У структурі репродуктивних втрат важливе місце відводиться безпліддю, частота якого, за даними різних авторів, становить від 10–15 до 18–20% [4, 7, 8]. Частою причиною порушення репродуктивної функції є генітальний ендометріоз (ГЕ). Тому впродовж останніх 20 років однією з найважливіших наукових проблем гінекології є питання етіології, патогенезу, діагностики та лікування ГЕ [1–3, 6, 9].

Незважаючи на значне число наукових публікацій у даному напрямку, не можна вважати проблему репродуктивного здоров'я жінок, хворих на ГЕ, повністю вирішеною.

Достовірними маркерами репродуктивного потенціалу жінки є оваріальний резерв яєчників і визначення гонадотропних гормонів.

Поняття «оваріальний резерв» за останні роки досить широко обговорюється в літературі. Це функціональний резерв яєчників, який визначає їх здатність до розвитку здорового фолікула з повноцінним ооцитом і до адекватної відповіді на стимуляцію [1–3]. Для оцінки стану оваріального резерву існує широкий набір тестів, які можна використовувати для прогнозу успішного лікування безпліддя в жінок [1, 3]. Прогностичними критеріями вважають вік жінки, рівень фолітропіну (ФСГ), об'єм яєчників і число антральних фолікулів у кожному з них, рівень інгібіну β [2, 5, 6].

Наведені параметри, як правило, корелюють між собою, вказуючи на достатньо чітку картину репродуктивного потенціалу жінки. Разом з тим, кожна окремо взята ознака, окрім фатально високого рівня ФСГ, не може бути достовірною в оцінці оваріального резерву. Дослідження останніх років спрямовані на пошук більш достовірних маркерів, здатних оцінити індивідуальні особливості старіння репродуктивної системи жінки і визначити біологічний вік яєчників. Тому привертає увагу антимюллеровий гормон, або фактор (АМГ), антимюллерова інгібуюча субстанція, що є глікопротеїном і належить до трансформуючих факторів росту [9]. Упродовж фетального періоду у плодів чоловічої статі АМГ, який синтезується в клітинах Серголі тестикулів, сприяє дегенерації мюллерова (парамезонефричного) протоку. В яєчниках плодів АМГ починає синтезуватися в гранульозних клітинах «ранніх», що розвиваються, фолікулів

на початку III триместру вагітності. Вважається, що АМГ у жінок виробляється гранулозою малих антральних фолікулів. Цей гормон може бути відповідальним за перехід премордальних фолікулів із фази спокою у фазу активного росту, а також, можливо, за вибір на ранній антральній стадії чутливих до ФСГ фолікулів [1, 10]. Вважається, що рівень АМГ не залежить від гіпофізарних гонадотропнів (ГТ), різко не змінюється впродовж менструального циклу і відображає процеси, які відбуваються в яєчнику [4, 8].

За даними деяких авторів, АМГ може бути більш достовірним маркером репродуктивного потенціалу жінки [10, 11]. Роль АМГ в регуляції внутрішньоєєчникових взаємовідносин ще в стадії вивчення.

Метою дослідження було вивчити деякі показники гормонального статусу в жінок із безпліддям, асоційованим із ГЕ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 163 жінки з безпліддям, хворих на зовнішній ГЕ, віком від 19 до 39 років, які були розподілені на дві групи: I – 71 жінка з малими формами зовнішнього ГЕ, II – 92 жінки з великими формами зовнішнього ГЕ, виявленого під час діагностичної лапароскопії. Контрольна група – 30 практично здорових жінок. Рівень гормонів у сироватці крові, а саме: фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), лютеїнізуючого гормону (ЛГ), естрадіолу (E₂), прогестерону (П), пролактину (Прл), трийодтироніну (T₃), тироксину (T₄), тиреотропного (ТТГ), досліджували імуноферментним методом за допомогою наборів тест-систем фірми «Хоффман – Ла Рош» у лабораторії «Synovo».

Додатковим методом визначення оваріального резерву було вимірювання рівня АМГ у 28 жінок віком до 35 років на 2-й день менструального циклу. Рівень АМГ вимірювали методом ІФА. За норму були прийняті значення АМГ від 1 до 2,5 нг/мл. Аналогічні значення норми наведені в роботах інших авторів [9, 11]. Співставляючи рівні АМГ в досліджуваній групі пацієнток з нормою, ми виділили 4 групи значень:

- 0,01–0,09 нг/мл – дуже низький рівень АМГ;
- 0,1–0,9 нг/мл – низький рівень АМГ;
- 1,0–2,5 нг/мл – середній рівень АМГ;
- понад 2,5 нг/мл – високий рівень АМГ.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Визначення рівня АМГ в обстеженій групі жінок з безпліддям, асоційованим з малими формами зовнішнього ГЕ, показало, що рівні цього гормону в більшості із них (18 жінок) відповідали низькому і середньому. Разом з тим в 1 (3,5%) жінки цей параметр зареєстрований як дуже низький – 0,06 нг/мл, у 3 (10,7%) жінок – на нижній межі низь-

Таблиця 1

Рівень антимюллерового гормону в жінок із безпліддям, зумовленим малими формами зовнішнього генітального ендометріозу (n=28)

Вік жінок, років	Рівень АМГ, п (%)			
	0,01-0,09 нг/мл	0,1-0,9 нг/мл	1,0-2,5 нг/мл	>2,5 нг/мл
20-25	-	1 (3,5)	5 (17,8)	-
26-30	-	3 (10,7)	5 (17,8)	6 (21,4)
31-35	-	1 (3,5)	2 (7,1)	3 (10,7)
36-40	1 (3,5)	1 (3,5)	-	-

Таблиця 2

Концентрація стероїдних гормонів у крові обстежених жінок (M±m)

Гормони	I група (n=71)	II група (n=92)	Контрольна (n=30)
Естрадіол, МО/л	208,31±18,81*	129,81±20,10	164,67±15,26
ФСГ, МО/л	7,58±0,61*	9,42±0,47	8,92±0,64
ЛГ, МО/л	10,82±0,34	18,96±0,57*	12,51±0,15
Т, нмоль/л	275,41±1,04	292,61±1,08*	148,85±1,83
Прл, МО/л	301,25±13,98	284,47±14,16	326,15±13,27
П, пмоль/л	14,75±0,39	16,51±0,41	18,42±0,24

Примітка: * – різниця вірогідна порівняно з контрольною групою (p<0,05).

Таблиця 3

Концентрація гормонів щитоподібної залози у крові обстежених жінок (M±m)

Гормони	Групи обстежених жінок		
	I група (n=71)	II група (n=92)	Контрольна (n=30)
ТТГ, мМО/мл	4,51±0,02*	3,52±0,03*	2,52±0,02
Т ₃ , пмоль/л	1,21±0,01*	1,28±0,05*	2,71±0,04
Т ₄ , нмоль/л	59,24±1,12*	49,03±1,12*	110,82±1,07

Примітка: * – різниця вірогідна порівняно з контрольною групою (p<0,05).

ких значень; у 8 (28,6%) – середній рівень і в 9 (32,1%) – високий рівень. Показники АМГ в обстежених груп пацієнок наведені у табл. 1.

Для комплексної оцінки та аналізу репродуктивної функції нами також проведено визначення рівня концентрації гонадотропних і статевих гормонів у жінок із зовнішнім ГЕ. Отримані результати порівнювали з результатами аналогічних показників у контрольній групі, клініко-анамнестичні характеристики яких (крім фертильності) вірогідно відрізнялися від таких у пацієнок двох груп.

У жінок I групи спостерігалася підвищення рівня естрадіолу та зниження рівнів ФСГ і ЛГ у крові порівняно з II та контрольною групами, що при підвищеному рівні естрадіолу вказує на відсутність адекватної відповіді яєчників на стимулювальний вплив гіпофізарних гормонів (табл. 2).

Отже, на підставі отриманих даних можна стверджувати, що гіперестрогенний стан спостерігався частіше в жінок із безпліддям при малих формах ГЕ та супроводжувався зниженням рівня ФСГ та ЛГ. Встановлено також вірогідне зниження концентрації прогестерону в жінок із безпліддям при малих формах ГЕ порівняно з II та контрольною групою. Такі зміни функціонального стану репродуктивної системи сприяють порушенням фолікулогенезу, стероїдогенезу та перешкоджають нормальній овуляції, заплідненню, імплантації та розвитку плодового яйця [5, 8].

У жінок при малих формах ГЕ відзначається зниження Т₃ до 1,21±0,01 пмоль/л, що вказує на дефіцит йоду,

оскільки обстежені жінки проживають на території, яка є ендемічною зоною з тиреопатій. Із представлених даних у табл. 3 видно, що в групі жінок при малих формах ендометріозу відзначається підвищення концентрації ТТГ до 4,51±0,03 мМО/л на тлі знижених показників Т₃ до 1,21±0,01 пмоль/л і Т₄ до 59,24±1,12 нмоль/л, причому рівень Т₄ знижений у 2 рази порівняно з контролем (p<0,05). Це відповідає стану субклінічного гіпотиреозу і підтверджує низьку функціональну активність щитоподібної залози в цієї групи жінок.

ВИСНОВКИ

1. Результати проведених досліджень свідчать про негативний вплив генітального ендометріозу на стан репродуктивного здоров'я жінок. Вирішення цієї наукової проблеми вимагає чіткого підходу, починаючи з діагностики ГЕ та порушень репродуктивного здоров'я і закінчуючи адекватним лікуванням залежно від форми ГЕ.

2. Рівень АМГ в сироватці крові, взятої на початку менструального циклу, корелює переважно з числом преантральних фолікулів, тобто з реальним оваріальним резервом. Так, зниження рівня АМГ спостерігалася зі збільшенням віку. В обстеженій нами групі жінок із безпліддям, асоційованим з малими формами зовнішнього ГЕ, значення АМГ мали тенденцію до зниження.

Отже, рівень АМГ є маркером оцінки віку яєчника (стану пулу премордіальних фолікулів) і/або може бути прогно-

стичною оцінкою при безплідді, зумовленому малими формами зовнішнього ГЕ, що дозволить сформулювати нові уяви про вплив зовнішнього ГЕ на стан овариального резерву.

3. Гіперестрогенний стан спостерігався частіше в жінок із безпліддям при малих формах ГЕ та супроводжувався зниженням рівнів ФСГ та ЛГ.

4. У жінок при малих формах ГЕ відзначається зниження T_3 , T_4 , що свідчить про дефіцит йоду, оскільки обстежені жінки проживають на території, яка є ендемічною зоною з тиреопатій.

Роль антимюллерового гормона в оценке овариального резерва при бесплодии, ассоциированном с малыми формами генитального эндометриоза

О.С. Захаренко, А.М. Юзько, Л.В. Захаренко

В статье приведены данные гормонального гомеостаза у женщин с бесплодием при наружном генитальном эндометриозе (ГЭ). Результаты проведенных исследований свидетельствуют о негативном влиянии ГЭ на состояние репродуктивного здоровья женщин. **Ключевые слова:** генитальный эндометриоз, бесплодие, репродуктивная функция, овариальный резерв.

Role antymullerovoho hormone in the evaluation of ovarian reserve in infertility associated with small forms of endometriosis

O.S. Zaharenko, O.M. Yuzko, L.V. Zaharenko

The paper presents the findings pertaining to hormonal homeostasis in women with sterility in case of external genital edometriosis. The results of the investigations carried out by the author are indicative of a negative influence of genital endometriosis on the state of the reproductive health of women.

Key words: genital endometriosis, sterility, reproductive function.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бебия З.Н., Орлов В.М. Антимюллеровый фактор. Журн. акуш. и жен. бол. – 1999. – № 2. – С. 66–70.
2. Боярский К.Ю. Роль показателей овариального резерва при лечении бесплодия ЭКО и ПЭ. В кн.: Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии / Под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова, Л.Н. Кузьмичева. – М., 2005. – С. 53–61.
3. Боярский К.Ю. Функциональные тесты, определяющие овариальный резерв, и вспомогательные репродуктивные технологии // Пробл. репрод. – 1998. – № 3. – С. 26–31.
4. Назаренко Т.А., Волкова Н.И., Мишинева Н.Г., Соловьева Н.Г. Оценка овариального резерва у женщин репродуктивного возраста и его значение в прогнозировании успеха лечения бесплодия // Пробл. репрод. – 2005. – № 2. – С. 56–59.
5. Никитин А.И. Некоторые вопросы фолликуло- и оогенеза, оплодотворение при проведении процедуры вспомогательной репродукции / В кн.: Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии / Под ред. В.И. Кулакова, Б.В. Леонова, Л.Н. Кузьмичева. – М., 2005. – С. 33–43.
6. Черных В.Б., Курило Л.Ф. Синдром миоллеровых протоков (обзор литературы) // Пробл. репрод. – 2001. – № 4. – С. 20–23.
7. De Vet A., Lave J.S. et al. Antimullerian hormone serum levels: a putative marker for ovaian aging // FFertil Steril. – 2002. – V. 77. – P. 357–362.
8. Fanchin R., Schonauer L.M., Righini C. et al. Serum anti-Mullerian hormone dynamics during controlled ovarian hyperstimulation // Hum Reprod. – 2003. – V. 18: 2. – P. 328–332.
9. Fanchin R., Schonauer L.M., Righin C. et al. Serum anti-Mullerian hormone is more strongly related to ovarian follicular status than serum inhibin B, estradiol, FSH and LH on day 3 // Hum Reprod. – 2003. – V. 18: 2. – P. 323–327.
10. Penarrubia J., Fabregues F., Manau D. et al. Basal and pregnancy in assisted reproductive technology cycles stimulated with gonadotropin – releasing hormone agonist – gonadotropin treatment // Hun Reprod. – 2005. – V. 120: 4. – P. 915–922.
11. Seifer D., MacLaughin D. et al. Early follicular serum mullerian – inhibiting substance levels are associated with ovarian response during art cycles // Fertil. – 2002. – V. 77. – P. 468–477.

Эндометриоз у пациенток с отсроченной беременностью, страдающих бесплодием

¹П.Н. Веропотвелян, ²И.В. Гужевская, ¹Н.П. Веропотвелян

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

²Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

На основании данных литературы и собственных исследований изучены возможные причины развития бесплодия у пациенток с отсроченной беременностью на фоне эндометриоза. Определяющими являются возраст женщины, овариальный резерв, длительность бесплодия, анатомо-функциональное состояние маточных труб и результаты спермограммы.

В случае невозможности естественного зачатия при неудовлетворительных результатах исследования спермы или наличия трубного фактора бесплодия необходимо сразу проведение ВРТ.

Ключевые слова: эндометриоз, бесплодие.

Эндометриоз относится к наиболее распространенным заболеваниям, частота которого увеличивается с возрастом пациенток. Частота этого заболевания в популяции составляет от 15 до 70% у пациенток репродуктивного возраста и до 50% у обследующихся по поводу бесплодия. Наружно-внутренний генитальный эндометриоз является наиболее частым заболеванием репродуктивной сферы, протекающим с хроническим тазовым болевым синдромом. Так, по данным Sanaz Memarzadeh и соавторов [41], эндометриоз диагностируют у 53% подростков с тазовой болью, достаточно сильной, чтобы стать показанием для хирургического вмешательства. Данная патология – самая частая причина госпитализации женщин в возрасте от 15 до 44 лет [41]. Эндометриоз крайне редко наблюдается у женщин в постменопаузе. Как правило, это заболевание поражает исключительно женщин репродуктивного возраста. Важным фактором, определяющим благополучие репродуктивной функции и успех лечения бесплодия, является возраст женщин.

Первые признаки угасания репродуктивной функции появляются у женщин в 27–28 лет, когда статистически достоверно начинает повышаться базальный уровень фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), снижается частота зачатия, рассчитанная на один менструальный цикл. Более выраженный сниженный репродуктивный потенциал отмечается у пациенток в возрасте старше 35 лет, а к 45 годам репродуктивная способность приближается к нулю [1]. Это объясняется тем, что в этом возрасте истощен резерв яичников, очень низкий уровень антимюллерова гормона (АМГ), высокий уровень ФСГ. Предложены и изучены многочисленные тесты, включая тесты функциональной диагностики яичников, гормональные исследования, биофизические тесты, биопсия яичников и стимуляция функции яичников в циклах вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ).

По данным S. Gupta и соавторов [2], связь эндометриоза с бесплодием менее изучена, хотя клинически бесплодие при данном заболевании встречается очень часто. Лечение пациенток с эндометриозом как причиной бесплодия проводится как хирургическим путем, так и медикаментозно. Л.В. Адамян и соавторы [3] считают, что хирургический метод в лечении эндометриоза является первостепенным, но не всегда достаточным: у 20–30% больных с распространенными формами эндометриоза возникает рецидив заболевания.

Несмотря на более чем столетний период с момента появления первых сообщений об эндометриозе (van Rokitansky, 1860), этиология и патогенез заболевания продолжают оставаться предметом споров и научных исследований. Одной из наиболее распространенных является имплантационная теория, впервые описанная J. Sampson, согласно которой происходит ретроградный заброс в брюшную полость клеток эндометрия [5]. Теория ретроградного тока менструальной крови была предложена в 1920-е годы. Согласно данной гипотезе, эндометриоз возникает в результате отщепления жизнеспособных участков эндометрия во время менструации и прохождения их через маточные трубы в брюшную полость. Попадая в полость таза, ткань имплантируется на серозной поверхности и разрастается в очаги эндометриоза. Эта теория раскрывает влияние эндометриодных очагов на свойства перитонеальной жидкости, окружающей органы брюшной полости.

Исследования E. Cicinelli и соавторов [6] показали, что перитонеальная жидкость содержит фолликулярную жидкость, которая попадает в нее при овуляции. При естественном зачатии оплодотворение ооцитов происходит в ампулярном отделе маточной трубы, в непосредственной близости от яичника. Как указывают О.Н. Логинова и М.М. Сонова [7], ампулярный отдел маточной трубы широко открыт в брюшную полость, тем самым он со всех сторон окружен перитонеальной жидкостью, свойства которой могут оказывать влияние на процесс оплодотворения.

L. Schulke и соавторы [8] отмечают, что в перитонеальной жидкости при эндометриозе вследствие воспалительных изменений происходят следующие процессы: пролиферация, активация и фагоцитарная дисфункция макрофагов. По мнению Г.Т. Сухих и соавторов [9], повышается секреция провоспалительных факторов и факторов ангиогенеза, увеличивается количество клеток – натуральных киллеров и Т-лимфоцитов, а также происходит нарушение их функции, включающее снижение цитотоксической активности.

Исследования de D. Ziegler и соавторов [10] показали, что перитонеальная жидкость пациенток, страдающих эндометриозом, подавляет активность сперматозоидов в основном за счет активности макрофагов. Кроме того, напрямую на свойства сперматозоидов влияют интерлейкины-1 и -6 [11]. У пациенток, страдающих эндометриозом, перитонеальная жидкость препятствует взаимодействию сперматозоида с ооцитом, снижает соединительные свойства сперматозоида с прозрачной перегородкой ооцита вследствие воздействия фактора некроза опухоли (ФНО- α), интерлейкина-1L-1, ингибирующего миграцию фактора, а также RANTES цитокинов [12].

А. Погга и соавторы [13] сообщают, что окислительный стресс ингибирует акросомальную реакцию и слияние сперматозоидов с ооцитом. В зависимости от локализации различают экстрагенитальный и генитальный эндометриоз. Генитальный эндометриоз, в свою очередь, делится на наружный и внутренний (аденомиоз). Наружный эндометриоз – это расположение эндометриодных гетеротопий на брюшине малого таза, в яичниках, ретроцервикально и во влагалище

ной части шейки матки, во влагалище и др. Внутренний эндометриоз – врастание эндометриоидных имплантатов в толщу эндометрия.

Анатомические нарушения взаимоотношений органов малого таза являются наиболее доказанной и изученной причиной бесплодия при наружном эндометриозе [13]. Совершенно понятно, в чем причина бесплодия, когда придатки находятся в едином конгломерате, яичник полностью окутан спайками, а маточные трубы неоднократно фиксированы в области фимбриального отдела многочисленными спайками.

Естественно, бесплодие обусловлено при данном варианте непроходимыми барьерами между яйцеклеткой и сперматозоидом и нарушением функции как яичников, так и маточных труб. Как высказываются исследователи I.M. Matalliotakis и соавторы [14], даже минимальный спаечный процесс при наружном эндометриозе может вызывать развитие инфертильности за счет изменения баланса в системе цитокинов (IL-2, -6, -8, ФНО- α).

Как известно, эндометриоз вызывает местное воспаление, нарушения в фибринолитической системе, а именно: снижение тканевого активатора плазмогена (tPA), повышение ингибитора активатора плазминогена (PAI), в результате чего происходит образование плотных фибриновых нитей, являющихся ключевым фактором в развитии спаечного процесса [15].

При эндометриозе в яичниках образуются эндометриоидные кисты, или эндометриомы, которые уменьшают количество функциональной яичниковой ткани, снижая овариальный резерв пациентки [16]. Несмотря на то что до настоящего времени не выработана оптимальная тактика хирургического лечения эндометриоза, многими авторами [1, 3, 10, 17] отмечается, что любое хирургическое вмешательство может повлечь за собой снижение функции яичников.

В норме физиологическое уменьшение количества фолликулов в яичниках, происходящее в течение всей жизни женщины, до 37 лет не уменьшает шанс наступления беременности. Однако, согласно исследованиям ряда авторов [10, 16], это снижение может наступить и в более раннем возрасте при наличии различных заболеваний яичников, в частности эндометриоза.

Дисфункция фолликулогенеза, характеризующаяся данными о количестве оставшихся фолликулов и о том, как это сниженное количество влияет на репродуктивную функцию, позволяет оценить овариальный резерв каждой пациентки [1]. В практике врачей используются следующие методы оценки овариального резерва: определение концентрации ФСГ на 3-й день менструального цикла и количества антральных фолликулов, подсчитанных с помощью УЗИ, а также исследование АМГ, который продуцируется преантральными фолликулами в яичнике. Причем его концентрация не зависит от дня менструального цикла и от получаемого в этот момент гормонального лечения пероральными контрацептивами. Поэтому, по мнению исследователей [1, 7], измерение концентрации АМГ можно проводить в любой день менструального цикла и независимо от длительности и типа принимаемой пациенткой гормональной терапии.

Ряд авторов [1, 10] показывают, что в некоторых исследованиях в случае эндометриоза у женщин с бесплодием концентрация АМГ чаще всего снижена. Вопрос о возможном влиянии эндометриоза яичников на качество ооцитов, несмотря на постоянные исследования в этой области, продолжает оставаться предметом дискуссии. А. Fanconier и соавторы [18, 10] выявили снижение фертильности у пациенток с эндометриомами. А. L. Streuli и соавторы [19], наоборот, считают, что качество ооцитов при эндометриозе не снижается, так как количество наступивших беременностей у

пациенток с эндометриозом, даже при сниженном ответе на контролируемую яичниковую стимуляцию, такое же, как у остальных.

При воспалительных изменениях эндометрия и нарушении васкуляризации слизистой оболочки матки [20] ухудшается состояние рецепторов стероидных гормонов [21]. Как отмечает В.П. Баскаков [22], до 15% женщин с наружным эндометриозом страдают полипозом и гиперплазией эндометрия.

В проведенных исследованиях R. Као и соавторов [24] показано, что это в свою очередь приводит к нарушению таких процессов, как адгезия зародыша, имплантация, апоптотический ответ, прогестероновая рецепция, неонатриогенез, эмбриотоксичность, ароматазная активность РНК.

Из работы С. Tomassetti и соавторов [25] явствует, что нарушение процессов имплантации, эмбриогенеза и плацентации при наружном эндометриозе расценивается также, как следствие повышенной выработки иммуноглобулинов класса G к Laminin-I – многофункциональному гликопротеину базальной мембраны эндометрия. По мнению K. Barnhart и соавторов [26], эти изменения объясняют неудачи при репродуктивных технологиях. Эти авторы показали, что даже при экстракорпоральном оплодотворении (ЭКО) шанс наступления беременности (оплодотворения и зачатия) значительно ниже у пациенток с эндометриозом, и чем тяжелее стадия процесса, тем ниже шанс забеременеть.

Несмотря на то что мы упоминаем о роли цитокинов при эндометриозе, в этом плане представляют интерес исследования L.V. Martinez и соавторов [27], которые рассматривают одну из основных причин бесплодия при эндометриозе как нарушение цитокиновых систем эндометрия. Это объясняется тем, что у пациенток с наружным эндометриозом отмечается сниженная плотность рецепторов пролактина в эндометрии и гетеротопиях и диссонанс в системе интегринов, который проявляется снижением содержания β -3-интегрина и значительным повышением уровня ICAM-белка [23]. Однако, по исследованиям K. Thomas и других [28], это неспецифично для эндометриоза, так как наблюдается и при трубном факторе, и при бесплодии неясного генеза.

В публикации R. Druckmann и соавторов [29] сообщается о том, что при эндометриозе изменен уровень инсулиноподобного фактора роста (IGF). Его содержание повышено в сыворотке крови и снижено в эндометрии, что также может быть причиной бесплодия, так как молекула IGF запускает процессы инвазии тканей эмбриона в подлежащий децидуальный эндометрий. Нарушения секреции IGF заканчиваются осложнениями течения беременности: самопроизвольными выкидышами, развитием гестоза, а также возникновением дефектов зародыша [28].

Из проведенного нами обзора литературы видно, что эндометрий при наружном эндометриозе обладает неадекватной реакцией, имеет эмбриотоксические свойства, подвергается аутоиммунной агрессии [30, 31], что приводит к нарушениям имплантации, нидации, плацентации и эмбриогенеза. Однако не все авторы согласны с этим мнением; как указывают S.N. Norenstedi и соавторы [32, 40], у пациенток с наружным эндометриозом и у фертильных женщин нет никаких различий в процессах имплантации и течения самой беременности.

Как указывают ряд исследователей [32, 33], немаловажную роль имеют генетические и хромосомные нарушения в ооцитах при эндометриозе, приводящие к снижению качества гамет и нарушению имплантации зародыша. При наличии эндометриоидных кист наблюдается снижение числа примордиальных фолликулов [34].

В эндометрии пациенток с эндометриозом отмечается генетическая дисфункция, которая выражается в различиях по экспрессии более чем 90 генов и приводит к нарушению

синтеза такого регуляторного белка, как гликоделин, и других эндометриальных белков, интегринов, трансфераз, интерлейкинов при видимой нормальной гистологической картине [23, 24].

Как одна из основных причин бесплодия при эндометриозе рассматриваются гормональные нарушения. D. De Ziegler и соавторы [10, 35], основываясь на 25-летнем опыте работы в области ВРТ, показали, как чувствительность эндометрия, зависящая от гормонов, влияет на имплантацию. Так, у пациенток с удаленными по различным причинам яичниками или при отсутствии их функциональной активности, в частности, у реципиентов донорских яйцеклеток при ЭКО, экзогенного эстрадиола и прогестерона достаточно для достижения первичной чувствительности эндометрия.

Известно, что эндометрий при эндометриозе (эктопический эндометрий полости матки) поврежден, изменен [3,17], соответственно возникает вопрос о нормальной или измененной чувствительности эндометрия при данном заболевании. Данные литературы демонстрируют, что изменения эндометрия у пациенток с эндометриозом не зависят от уровня циркулирующих в крови гормонов, от концентрации эстрадиола и прогестерона (концентрация которых в большинстве случаев является нормальной).

В самом эндометрии, наоборот, происходят обратные изменения этих гормонов: связанная с воспалительными изменениями локальная (*in situ*) продукция эстрадиола и явная устойчивость к воздействию прогестерона [10, 16].

Немаловажную роль в развитии болевого синдрома играет увеличение выработки простагландинов в эндометриодных гетеротопиях, в связи с чем возникает местный сосудистый спазм и гипоксия тканей, нарушается двигательная активность маточных труб и матки, усиливаются ее сокращения. Тазовая боль у 15–20% пациенток бывает не связана с менструальным циклом, принимает постоянный характер. Это обусловлено сопутствующим воспалительным процессом, развивающимся в пораженных эндометриозом органах и тканях.

Простагландины (Пг) E_2 и $F_{2\alpha}$, как известно, продуцируются в матке во время менструаций. При эндометриозе отмечается нарушенная продукция Пг в ectopическом эндометрии. Исследования M. Verbis свидетельствуют, что активация циклоксигеназы-2 (ЦОГ-2) и Пг E_2 проходит под воздействием интерлейкина-1 и других цитокинов, продуцируемых макрофагами [36]. Основным моментом у пациенток с эндометриозом является активация фактора I стероидогенеза. Фактор транскрипции увеличивает активность Пг E_2 , стимулирующего выработку CYP19A1 (кодирующий ароматозу, трансформирующий тестостерон в эстрадиол) посредством повышения активности промотора (с англ. Promoter – активатор) 2A типа CYP19A1 [10, 36].

По мнению H. Dassen и соавторов [37], этот процесс способствует локальной продукции эстрадиола, что, возможно, нарушает перистальтическую активность миометрия. G. Leyendecker и другие [38] отмечают, что локальная продукция эстрадиола может служить причиной локальной резистентности к прогестерону. При эндометриозе в ectopическом эндометрии резко повышено количество макрофагов и дендритных клеток. Как разъясняет L. Schulke и соавторы [8], эти клетки являются первичным источником цитокинов – IL-6, -8, -10, трансформирующего фактора роста и ФНО- α , что инициирует активацию ЦОГ-2 и продукцию нейротрофических факторов – фактора роста нервов и нейротрофического фактора головного мозга.

У пациенток с эндометриозом нейротрофический фактор головного мозга является причиной развития чувствительности α -адренергических и холинергических волокон в функциональных очагах эндометрия. Такой же процесс происходит в брюшине и в глубоких инфильтративных очагах [10]. Подавление функции яичников агонистами гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) или применяемого в этот момент гормонального лечения корректирует эти изменения в эндометрии [1, 16]. Т.А. Назаренко [1] считает, что этот эффект может быть использован для повышения эффективности применяемых методов ВРТ после яичниковой супрессии α -ГнРГ.

Длительность терапии, необходимой для нормализации эндометрия при эндометриозе, до конца не определена [7]. В течение менструального цикла рецепторы к прогестерону развиваются в фолликулярную фазу под действием эстрадиола. Этот процесс необходим для антипролиферативного и стимулирующего дифференцировку воздействия прогестерона на эндометриодные железы и строму в течение фазы желтого тела [10]. Ситуация у пациенток с эндометриозом выходит за рамки этого процесса. У таких пациенток вырабатывается резистентность ко всем биохимическим эффектам прогестерона, что, возможно, является результатом изменений в изоформах рецепторов к прогестерону [10].

Все выше приведенные факторы стали обоснованием для проведения собственных исследований, ставивших целью решение вопроса эффективности проводимой терапии у пациенток с отсроченной беременностью, страдающих эндометриозом. В исследование были включены 37 пациенток с бесплодием на фоне наружного эндометриоза. Возраст пациенток колебался от 29 до 38 лет.

Для исключения искажающего влияния других факторов на полученные результаты мы исходно не включали в исследование пациенток, у которых с наружным эндометриозом сочетались: перенесенные в прошлом операции на яичниках; деформирующие полость матки миоматозные узлы, локализующиеся интерстициально (при их размерах более 2 см) или в подслизистом слое; синдромом поликистозных яичников; с гормонально подтвержденной гиперпролактинемией; признаками некомпенсированного гипо- или гипертиреоза; с наличием фактора мужского бесплодия, обусловленного патологией спермы у супруга.

При отборе пациенток использовали общепринятые клинико-диагностические методы: стандартный опрос, объективное гинекологическое и терапевтическое обследование, УЗИ-исследование яичников и матки, определение гормонов – регуляторов репродуктивной системы: базальные уровни, ФСГ, ЛГ, АМГ, эстрадиола, прогестерона и тестостерона.

Всем 37 пациенткам, по их настойчивой просьбе, проводилась инсеминация спермой мужа. Предварительно обязательно оценивали овариальный резерв. Изучалась эффективность проведения ФСГ-стимуляции. После проведения внутриматочной инсеминации проводилась стимуляция овуляции с помощью ФСГ (гонал-Ф, менопаузальный гонадотропин).

Положительный эффект лечения ассоциированного с эндометриозом бесплодия был у 2 (5,4%) пациенток в возрасте 29 лет и 31 года. Следовательно, эффективность этих процедур у наших пациенток оказалась низкой.

Как известно, лечебно-диагностическая лапароскопия является обязательным методом диагностики и первым этапом лечения наружного генитального эндометриоза у женщин с бесплодием. 17 (45,9%) пациенткам лечение проводили с применением лапароскопии, у 9 (24,3%) диагностирована I–II стадия эндометриоза с отсутствием спаечного процесса в органах малого таза. Этим женщинам назначались эстроген-гестагенные препараты.

Уже с первых месяцев лечения препаратом Линдинетом-20 (гестаген, обладающий высокой селективностью в отношении рецепторов эндометрия и максимальной биологической активностью в сочетании с выраженным прогестагенным эффектом, оказывает антиминералокортикоидное и антиандрогенное действие) отмечено исчезновение симптомов дисменореи в основном за счет подавления овуляции и снижения уровня эндогенных эстрогенов и простагландинов.

После лапароскопии Линденет-20 назначался по стандартной схеме: с 1-го дня менструального цикла по 1 таблетке после еды в течение 21 дня. После 7-дневного перерыва проводились повторные курсы. Такая терапия рекомендуется в течение 6–9 мес непрерывно и зависит от стадии эндометриоза и его вида (наружный или внутренний). Последующий перерыв для наступления беременности составляет 5–10 мес.

У 8 (21,6%) пациенток при применении оперативной лапароскопии обнаружены кисты небольших размеров, им проводили резекцию яичников в пределах здоровых тканей с вылущиванием капсулы кисты и дополнительной обработкой ее ложа с помощью биполярного коагулятора. Одновременно у 3 из 8 пациенток удаляли очаги эндометриоза, обнаруженные у 2 – на брюшине и у 1 – на крестцово-маточных связках. И еще у 4 из 8 женщин выполняли разъединение спаек и сращений в области придатков матки.

В послеоперационный период отслеживали частоту спонтанной беременности, при этом применяли заместительную гормональную терапию. В итоге беременность наступила у 2 из 9 женщин, у которых диагностирован эндометриоз I–II стадии, через 5 мес у пациентки 31 года и через 8 мес у женщины в возрасте 30 лет.

Таким образом, на вероятность наступления беременности у пациенток с отсроченной беременностью после хирургического лечения эндометриозидных кист яичников неблагоприятное влияние оказывает спаечный процесс и как необходимость – выполнение двусторонних вмешательств на яичниках. Учитывая невозможность естественного зачатия, 13 пациенткам предложено ЭКО, при этом у 7 наступила беременность, правда, 3 пациенткам в возрасте 37–38 лет произведен перенос эмбриона, полученного в результате оплодотворения донорской яйцеклетки спермой мужа.

Эффективность лечения у 7 из 13 пациенток с отсроченной беременностью после ЭКО была значительно выше, чем у пациенток, которым проводилась внутриматочная инсеминация и хирургические методы лечения – лапароскопически.

Сегодня не вызывает сомнений перспективность направления медицины, основанной на использовании ВРТ – ЭКО. Но перед принятием такого решения необходимо оценить овариальный резерв: если он снижен или женщина старше 38 лет, или бесплодие длительное, необходимо сразу, без хирургического лечения, использовать методы ВРТ.

Согласно данным проведенного обзора, результатам собственных исследований и множества других [7, 10, 16, 35], в случае невозможности естественного зачатия при неудовлетворительных результатах исследования спермы или наличии трубного фактора бесплодия, необходимо сразу использовать ВРТ. Приведенный обзор причинных факторов эндометриоза показывает, что изменения, происходящие в эктопическом эндометрии у пациенток с эндометриозом, изменяют свойства нормальных эндометриозидных кист.

Эндометриоз развивается не только вследствие ретроградной менструации. Как указывают G. Balletti и соавторы [39], возможно, основным в его происхождении являются свойства эндометриозидных клеток распространяться по брюшной полости, имплантироваться и пролиферировать. Вот такая новая идея автора опровергает длительно существовавшую лидирующую теорию происхождения эндометри-

оза – теорию J. Sampson (1920). Последующие исследования подтвердили, что у женщин с нормальной проходимостью маточных труб ретроградный ток крови во время менструации наблюдается в норме, и, несмотря на то что большинство пациенток менструируют, только у некоторых из них развивается эндометриоз [7].

Endometriosis in patients with a deferred pregnancy who suffer from sterility

P.N. Veropotvelyan, I.V. Guzhevskaya, N.P. Veropotvelyan

On the basis of the literature data and own investigations possible causes of sterility development in patients with a deferred pregnancy on the background of endometriosis are underlined. The determinant factor is the woman's age, ovarian reserve, the duration of sterility, anatomo-functional state of the Fallopian tubes and the results of spermatogram.

In case of impossibility of the natural conception with unsatisfactory results of the sperm investigation or the presence of the tube factor an immediate performance of VPT is recommended.

Key words: endometriosis, sterility.

ЛИТЕРАТУРА

1. Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г. Бесплодие и возраст. Пути решения проблемы. – М., 2010.
2. Gupta S., Goldberg J.M., Aziz N. et al. Pathogenic mechanisms in endometriosis-associated infertility// Fertil Steril. 2008; 90:247–257.
3. Адамьян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н. Эндометриозы. – М.: Медицина, 2006.
4. Koninckx P.R., Kennedy S.H., Barlow D.H. Pathogenesis of endometriosis: the role of peritoneal fluid// Gynec Obstet Invest. – 1999. – V. 47:1. – P. 23–33.
5. Sampson J.A. Metastatic or Embolic Endometriosis, due to the Menstrual Dissemination of Endometrial Tissue into the Venous Circulation// Am J Pathol. 1927. – Vol. 3. – № 2. – P. 93–110.43.
6. Cicinelli E., Einer-Jensen N. Hunter et al. Peritoneal fluid concentrations of progesterone in women are higher close to the corpus luteum compared with elsewhere in the abdominal cavity// Fertility and Sterility. – V. 92. – P. 306–310.
7. Логинова О.Н., Сонова М.М. Эндометриоз и бесплодие: патофизиология и тактика ведения // Рос. Вест. акуш.-гинеко. – 2011. – № 6. – С. 47–53.
8. Schulke L, Berbic M, Manconi F et al. Dendritic cell populations in the eutopic and ectopic endometrium of women with endometriosis// Hum Reprod. – 2009. – V. 24. – P. 1695–1703.
9. Сухих Г.Г., Сотникова Н.Ю., Анцеферова Ю.С. и др. Продукция цитокинов иммунокомпетентными клетками перитонеальной жидкости у женщин с наружным эндометриозом // Бюл. эксп. биол. и мед. – 2004. – № 137. – С. 568–571.
10. de Ziegler D., Borghese B., Chapron C. Endometriosis and infertility: pathophysiology and management// Lancet. – 2010. – V. 376. – P. 730–738.
11. Yoshida S., Harada T., Iwabe T. et al. A combination of interleukin-6 and its soluble receptor impairs sperm motility: implications in infertility associated with endometriosis// Hum Reprod. – 2004. – V. 19. – P. 1821–1825.
12. Barbonetti A., Vassallo M.R., Antonangelo C. et al. RANTES and human sperm fertilizing ability: effect on acrosome reaction and sperm/oocyte fusion// Mol Hum Reprod. – 2008. – V. 14. – P. 387–391.
13. Fujishita A., Khan K.N., Masuzaki H., Ishimaru T. Influence of pelvic endometriosis and ovarian endometrioma on fertility// Gynecol Obstet Invest. – 2002. – V. 53 Suppl 1. – P. 40–45.
14. Matalliotakis I.M., Athanassakis I., Goumenou A.G. The possible anti-inflammatory role of circulating human leukocyte antigen levels in women with endometriosis after treatment with danazol and leuporelin acetate depot// Mediators Inflamm. – 2001. – V. 10(2). – P. 75–80.
15. Aaron S.C.B., Cohen P.A., Gower A. et al. Statins (HMG-CoA reductase inhibitors) decrease postoperative adhesions by increasing peritoneal fibrinolytic activity // Ann Surg. – 2007. – Vol. 245, № 2. – P. 185–186.
16. Taylor R.N., Lebovic D.I. Endometriosis. In: Strauss J.F., Barbieri R., eds. Ven and Jaffe's reproductive endocrinology: physiology and clinical management// New York Elsevier. – 2009. – P. 577–595.
17. Akoum A., Akoum A.I., Lemay A. et

- al. Imbalance in the peritoneal levels of interleukin 1 and its decoy inhibitory receptor type II in endometriosis women with infertility and pelvic pain// Fertil Steril. – 2008. – V. 89. – P. 1618–1624.
18. Fanconier A., Chaphon C. Endometriosis and pelvic pain: Epidemiological evidence of the relationship and implications// Hum Reprod Update. – 2005. – V. 11. – P. 595–606.
19. Streuli L., Fraise T., Pillet C. et al. Serum anti-mullerian hormone levels remain stable throughout the menstrual cycle and after oral or vaginal administration of synthetic sex steroids// Fertil Steril. – 2008. – V. 90. – P. 395–400.
20. Dokras A., Habana A., Giraldo J., Jones E. Secretion of inhibin B during ovarian stimulation is decreased in infertile women with endometriosis// Fertil Steril. – 2000. – V. 74:1. – P. 35–40.
21. Pellicer A., Navarra J., Bosch E. et al. Endometrial quality in infertile women with endometriosis// Ann N.Y. Acad Sci. – 2001. – V. 943. – P. 122–130.
22. Баскаков В.П. Клиника и лечение эндометриоза. – Л: Медицина, 1990. – 238 с.
23. Герасимов А.М. Причины бесплодия при наружном эндометриозе //Рос.вест.акуш.-гинеко. – 2008. –№1. – С 24–28.
24. Kao L.C., Germeyer A., Tulac S. et al. Expression profiling of endometrium from women with endometriosis reveals candidate genes for disease-based implantation failure and infertility// Endocrinology. – 2003. – V. 144:7. – P. 2870–2881.
25. Tomassetti C., Meuleman C., Pexsters A. et al. Endometrial and recurrent miscarriage and implantation failure: is there an immunological link?// Reprod Biomed Online. – 2006. – V. 13:1. – P. 58–64.
26. Barnhart K., Dunsmoor-Su R., Coutifaris O. Effect of endometriosis on in vitro fertilization. Fertil Steril. 2002; 77:1148–1155.
27. Martinez L.B., Leyva M.Z., Romero I.C. Prolactin receptor in human endometriotic tissues. Acta Obstet Gynecol Scand 2002;81:1:5–10.
28. Thomas K., Thomson A.J., Wood S.J. et al. Endometrial integrin expression in women undergoing IVF and ICSI: a comparison of the two groups and fertile controls// Hum Reprod. – 2003. – V. 18:2. – P. 364–369.
29. Druckmann R., Rohr U.D. IGF-1 in gynaecology and obstetrics: update 2002// Maturitas. – 2002. – V. 41; Suppl 1. – P. 65–83.
30. Brosens I., Campa R., Gordts S. Reproductive disorders affecting fertility in endometriosis// Reprod Biomed Online. – 2002. – V. 4: Suppl. – P. 359–363.
31. Inagaki J. Sugiura-Ogasawara M, Nomizu M. et al. An association of IgG anti-laminin-1 autoantibodies with endometriosis in infertile patients// Hum Reprod. – 2003. – V. 18(3). – P. 544–549.
32. Norenstedi S.N., Linderth-Nagy C., Bergendal A. et al. Reduced developmental potential in oocytes from women with endometriosis// J Assist Reprod Genet. – 2001. – V. 18: 12. – P. 644–649.
33. Вдовиченко Ю.П., Веропотвелян П.Н., Веропотвелян Н.П., Панащенко А.Н. Некоторые наследственные и гормональные аспекты эндометриоза //Репрод.здор.жен. – 2005. – №3. – С. 72–76.
34. Ulcova-Gallova Z., Bouse V., Svabek L. et al. Endometriosis in reproductive immunology// Am J Reprod Immunol. – 2002. – V. 47:5. – P. 269–274.
35. de Ziegler D., Romoscanu I., Ventura P. et al. The uterus and in vitro fertilization// Clin Obstet Gynecol. – 2006. – V. 49. – P. 93–116.
36. Berbic M., Schulke I., Markham R. et al. Macrophage expression in endometrium of women with and without endometriosis// Hum Reprod. – 2009. – V. 24. – P. 325–332.
37. Dassen H., Punyadeera C., Kamps R. Estrogen metabolizing enzymes in endometrium and endometriosis// Hum Reprod. – 2007. – V. 22:31. – P. 48–3158.
38. Leyendecker G., Wildt L., Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair// Arch Gynecol Obstet. – 2009. – V. 280. – P. 529–538.
39. Bulletti G., de Ziegler D., Setti P.L. et al. The patterns of uterine contractility in normal menstruating women: from physiology to pathology// Ann N.Y. Acad Sci. – 2004. – V. 1034. – P. 64–83.
40. Navarro J., Garrido N., Remohi J., Pellicer A. How does endometriosis affect infertility?// Obstet Gynecol Clin North Am. – 2003. – V. 30:1. – P. 181–192.
41. Sanaz Memarzaden, MD; Kenneth N. Muse, Jr., MD; Michael D.F ox, MD. Эндометриоз //Акушерство и гинекология. Том II. Гинекология.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

НОВЫЙ АЛГОРИТМ ПРЕДСКАЗЫВАЕТ ПАЦИЕНТАМ БУДУЩИЕ БОЛЕЗНИ

Американские ученые под руководством Тайлера Мак Кормика (Tyler Mc Cormick) из Вашингтонского университета разработали алгоритм, позволяющий предсказать, чем заболит пациент в будущем, сообщает EurekAlert! Результаты этой работы опубликованы в журнале Annals of Applied Statistics.

Для разработки статистической модели исследователи изучили данные нескольких тысяч пациентов в возрасте от 40 лет, участвовавших в клинических испытаниях различных препаратов. В каждой истории болезни присутствовали данные обо всех заболеваниях пациента и препаратах, которые он принимал, а

также его демографические данные, такие как пол и расовая принадлежность.

Алгоритм под названием HARM (Hierarchical Association Rule Model) работает на основе одной из основных теорем теории вероятности - теоремы Байеса. Программа "смотрит", чем ранее болел пациент, и сравнивает его данные с историями болезни, в которых содержатся аналогичные симптомы. После этого алгоритм предсказывает, чем заболит пациент в будущем.

Отличия HARM от подобных ей статистических систем заключается в том, что она может предсказать заболевания при весьма скудной информации о пациенте. Кроме того,

алгоритм способен просчитать примерное время возникновения предсказанного заболевания.

В базе данных HARM собрано 1800 заболеваний, 1400 из которых статистически реже обнаруживаются у пациентов. "Алгоритм также может на основе симптомов, возникших у одного пациента, предсказать последовательность развития симптомов у другого больного. Например, если у пациента уже есть диспепсия (нарушение пищеварения) и боли в эпигастральной области, следующим симптомом может быть изжога", - цитирует слова МакКормика

Источник: zemladom.org

Рак вульви – оптимізація застосування сучасних методів діагностики патології жіночих зовнішніх статевих органів

Т.Є. Ткачук

Волинський обласний онкологічний диспансер, м. Луцьк

За різними даними, у занедбаних стадіях (III–IV) пухлина виявляється в 30–75% випадків, що унеможливує проведення адекватного лікування або робить його проведення вкрай складним.

Запропоновано комплекс заходів для діагностики патології жіночих зовнішніх статевих органів на будь-якому етапі її перебігу, а також для моніторингу хворих після лікування. Рекомендована для своєчасної діагностики патології жіночих зовнішніх статевих органів скринінг-програма, яка дає можливість своєчасно діагностувати злоякісні новоутворення та передракові захворювання вульви.

Ключові слова: вульварна інтраепітеліальна неоплазія, рак, діагностика, вульва.

Захворювання жіночих зовнішніх статевих органів різні і діагностика їх, незважаючи на візуальну локалізацію, тяжка.

Рак вульви – одна з рідкісних злоякісних пухлин жіночих геніталій. Захворюваність не перевищує 2–5 на 100 000 жінок і становить від 4 до 8% всіх злоякісних новоутворень жіночих статевих органів [3, 5, 7, 8, 10].

У США захворюваність на рак вульви становить 2,2 на 100 000 жінок, проте в 10 разів вище в жінок старше 75 років і досягає 20 на 100 000. Щорічно до реєстру вноситься 4000 нових випадків захворювання [28, 29].

У Великобританії рак вульви становить 3 на 100 000 і 4% від усієї онкогінекологічної патології [27].

Своєчасна діагностика злоякісних пухлин жіночих зовнішніх геніталій залишається однією з найбільш актуальних та нелегких проблем клінічної онкології, оскільки переважна більшість пацієнок починає лікуватися у занедбаних стадіях (мал. 1–9). За різними даними, у занедбаних (III–IV) стадіях пухлина виявляється у 30–75% випадків, що унеможливує проведення адекватного лікування або робить його проведення вкрай складним [3, 4, 5, 8, 19].

Високий рівень летальності онкологічних хворих зумовлений, насамперед, виявленням онкологічної патології у занедбаних стадіях, коли надати адекватну допомогу хворій вже неможливо, а лікування вимагає значних матеріальних витрат.

Неопластичний процес сквамозного епітелію вульви проходить послідовно етапи канцерогенезу від фонових захворювань (доброякісні епітеліальні захворювання шкіри та слизової оболонки вульви) та передракових захворювань (вульварні інтраепітеліальні неоплазії – VIN I, VIN II, VIN III) до перед-, мікро- і лише через 10–15 років, за відсутності адекватного лікування, інвазивного раку. Слід відзначити зростання кількості діагностованого внутрішньоepітеліального раку вульви, особливо у жінок віком 40–50 років. Зокрема, у США удвічі збільшилася захворюваність на VIN III, починаючи від 70-х років минулого століття [17, 19, 21].

Склеротичний лишай та плоскоклетинна гіперплазія становлять 3–5 на 1000 жінок і спостерігаються у всіх вікових групах. імовірність малігнізації їх в інвазивну карциному становить 5% за наявності однієї нозологічної форми, але

підвищується до 35% у разі їх поєднання, тобто наявності змішаної дистрофії [8, 24].

Пацієнтки із захворюваннями жіночих зовнішніх геніталій роками звертаються до дерматологів і гінекологів, не отримують адекватної допомоги і, роками відвідуючи лікувально-профілактичні заклади, розпочинають лікування за наявності занедбаного злоякісного процесу.

Найбільшу прогностичну оцінку має стадія захворювання [23]. За даними Міжнародної федерації акушерів і гінекологів (FIGO), 5-річна виживаність хворих на рак вульви становить при I стадії – 86,5%, при II – 67,7%, при III – 40,3%, при IV – 21,7%. Разом з тим візуальна карцинома, якою є рак вульви, може бути своєчасно діагностована в доклінічній інвазивній стадії, що дає можливість провести необхідні лікувальні заходи івилікувати майже 100% хворих.

Рак вульви – хвороба жінок переважно літнього віку, 70–80% інвазивного раку вульви діагностується в жінок старше 55 років, у тому числі 30% – понад 75 років. Враховуючи, що, за даними ВООЗ, до 2015 р. кількість жінок старше 40–50 років буде становити 52%, а канцерогенез раку вульви триває 10–15 років, можна думати, що захворюваність на злоякісні новоутворення жіночих зовнішніх геніталій буде поступово зростати зі збільшенням тривалості життя у популяції, що робить особливо актуальним своєчасну діагностику передраку та раку вульви.

Невдоволеність результатами виявлення даної візуальної пухлини диктує необхідність широкого впровадження сучасних методів діагностики, удосконалення наявних і розробки нових науково-обґрунтованих спрямувань профілактики та своєчасної діагностики раку даної локалізації.

КЛАСИФІКАЦІЯ ПАТОЛОГІЇ ВУЛЬВИ

Протягом останнього століття до впровадження пропонувався численні класифікації, які на даний час не уніфіковані, що ускладнює порівняння діагностованої патології жіночих зовнішніх геніталій та отриманих результатів лікування. Тривалий час застосовували клініко-морфологічну класифікацію захворювань вульви, запропоновану Я.В. Боханом (1989):

- I. Фонові процеси:
 - склеротичний лишай;
 - гіперпластична дистрофія:
 - а) без атипії,
 - б) з атипією;
 - змішана дистрофія (поєднання гіперпластичної дистрофії зі склеротичним лишаєм);
 - конділоми;
 - невис.
- II. Дисплазії:
 - слабка;
 - помірна;
 - тяжка.
- III. Передінвазивна карцинома (Ca in situ):
 - розвивається на фоні дистрофії, хвороби Боуена, еритроплакії Кейра.



Мал. 1-9. Злоякісні новоутворення вульви діагностовано у III-IV стадіях захворювання

- IV. Мікроінвазивний рак (інвазія до 5 мм).
- V. Хвороба Педжета вульви:
 - передінвазивна форма;
 - інвазивна форма.
- VI. Інвазивний рак:
 - плоскоклітинний (ороговівуючий або неороговівуючий);
 - аденокарцинома;
 - базальноклітинний;
 - низькодиференційований.

- VII. Неепітеліальні злоякісні пухлини:
 - злоякісна меланома;
 - саркома.
- Комітетом по термінологіям ISSVD при ВООЗ у 1989 р. була прийнята наступна класифікація патології вульви.
- I. Доброякісні епітеліальні захворювання шкіри та слизової оболонки:
 - склеротичний лишай (раніше атрофічна дистрофія без атипії);

- плоскоклітинна гіперплазія – інакше не визначена (раніше гіперпластична дистрофія без атипії);

- інші дерматози.

II. Змішані доброякісні та злоякісні епітеліальні захворювання:

1. Плоскоклітинна інтраепітеліальна неоплазія (раніше – дистрофія з атипією):

VIN I (слабка дисплазія),

VIN II (помірна дисплазія),

VIN III (тяжка дисплазія або мікроінвазивна карцинома).

2. Неплоскоклітинна інтраепітеліальна неоплазія.

3. Хвороба Педжета.

III. Неінвазивна меланома.

IV. Інвазивні пухлини.

Завдяки співробітництву Міжнародного товариства по вивченню хвороб вульви і вагіни (ISSVD) та Міжнародного товариства по гінекологічній патології (ISGP) у 1993 р. була розроблена, рекомендована до використання та в даний час широко застосовується практичними лікарями та науковцями нова класифікація патології вульви, яка ґрунтується на патоморфологічних змінах тканин зовнішніх жіночих статевих органів:

I. Доброякісні ураження вульви:

- склеротичний лишай;

- плоскоклітинна гіперплазія (раніше гіперпластична дистрофія);

- інші дерматози.

II. Вульварна інтраепітеліальна неоплазія (VIN).

1. Плоскоклітинна вульварна інтраепітеліальна неоплазія:

- VIN I – слабка дисплазія вульви;

- VIN II – помірна дисплазія вульви;

- VIN III – тяжка дисплазія вульви.

2. Неплоскоклітинна вульварна інтраепітеліальна неоплазія:

- хвороба Педжета;

- меланома in situ.

III. Інвазивний рак.

Доцільно застосовувати як у клінічній практиці, так і в науковій літературі єдину класифікацію, що забезпечить можливість співставлення отриманих результатів та надасть можливість накопичення та уніфікації науково-практичних надбань.

ДІАГНОСТИКА

Проведено комплексне обстеження 705 хворих із фоновими захворюваннями вульви за період з 1988 по 2007 р. з метою на практиці показати ефективність існуючих методів діагностики.

Комплекс діагностичних методів включав вивчення анамнезу, скарг, об'єктивне гінекологічне і бактеріоскопічне дослідження, вивчення неврологічного та гормонального статусу, ендоскопічне (вульвоскопія), цитологічне та гістологічне дослідження.

Переважає більшість хворих (36,7%) були у віці 61–70 років.

Анамнез найчастіше тривалий, а у 18–20% хворих – понад 10 років. Тільки кожна третя хвора починала лікування у перші 6 міс після появи суб'єктивних ознак хвороби. Часто в анамнезі хворих психоемоційні та черепно-мозкові травми, вірусний гепатит, інфекційні захворювання нервової системи, ендокринна та гінекологічна патологія.

Лише 5–6% хворих не мали ніяких скарг. В інших пацієнток були численні скарги: свербіж (88,1%), печіння, біль, поколювання, оніміння в ділянці зовнішніх статевих органів (33,8%), при звужуванні входу у вагіну і уретру – порушення статевого життя та сечовипускання, а у разі поширення патологічного процесу на анус – порушення дефекації.

У разі прогресування захворювання приєднувалися безсоння, депресія, подразливість.

Об'єктивне гінекологічне дослідження включає огляд і пальпацію пахових лімфовузлів, зовнішніх статевих органів, вагіни, вагінальної частини шийки матки, а також бімануальне вагінальне та ректовагінальне дослідження. Пальпаторно оцінюють стан периферійних лімфатичних вузлів, зокрема пахових та стегнових, у разі потреби вивчають їх за допомогою комп'ютерної томографії та пунктують для подальшого цитологічного дослідження. Оцінка стану лімфатичних вузлів – важливий етап у діагностиці патології вульви у плані визначення стадіювання та планування лікування. Тільки клінічне дослідження пахових лімфатичних вузлів малоєфективно і дає до 23% ілюзорно негативних та до 60% ілюзорно позитивних результатів [25, 30]. На жаль, комп'ютерна томографія та магнітно-резонансна томографія неінформативні, якщо розміри метастазів менше 1 см, і лише гістологічне дослідження лімфатичного вузла залишається найбільш достовірним і інформативним методом діагностики його стану.

Під час гінекологічного огляду виявляється атрофія великих та малих соромітних губ, клітора. Шкірно-слизові покриви вульви втрачають еластичність, складчастість, виявляються склерозування та ригідність тканин, звуження входу у вагіну.

Особливості клініки дистрофії та вульварних VIN залежать від супутньої патології, зокрема, приєднання мікотичної, трихомонадної, хламідійної, гарднерельозної та вірусної інфекції. Тому бактеріоскопічне дослідження вагінального, цервікального та уретрального вмісту має велике значення для виявлення супутнього інфікування та наступної корекції біоценозу вагіни.

Бактеріоскопічне дослідження здійснюють методом взяття виділень тонким шпателем з вагіни, цервікального каналу та уретри. Отриманий матеріал накладають тонким шаром на предметні скельця, фіксують у розчині Май–Грюнвальда і фарбують за Романовським–Гімзою.

Важливими для діагностики є ендоскопічні методи. При раку вульви дані вульвоскопії у 98,3% збігаються з даними морфологічного дослідження [6]. Вульвоскопія (проста та розширена) виконується у незатемненому приміщенні за допомогою кольпоскопа із застосуванням 3% розчину оцтової кислоти та 2% розчину Люголя. Оцтова кислота коагулює слиз, викликає набряк структур епітелію, ослаблює кровопостачання, що сприяє кращому розпізнанню вульвоскопічних аспектів тканин. Застосування проби з розчином Люголя дозволяє виділити ділянки, позбавлені нормального плоского епітелію.

Розрізняють чотири групи картин при вульвоскопії [6]:

1. Нормальна слизова оболонка вульви.

2. Доброякісні гіпертрофічні, атрофічні та запальні зміни епітелію вульви (вульвіт, справжня ерозія, кондиломи).

3. Атиповий епітелій (лейкоплакія, основа лейкоплакії, поля).

4. Ранній рак.

У пременопаузі та менопаузі в нормі з'являються дистрофічні та атрофічні зміни в епітеліальних та сполучно-тканинних структурах, через витончені шкірно-слизові покриви простежується субепітеліальна судинна мережа (телеангіектазії), що візуалізується у 37–40% випадків. Витончений епітелій легко травмується і вульвоскопічно виявляються геморагії, справжні ерозії, а в разі приєднання інфекції – явища вульвіту.

Вульвіт – запальний процес шкірно-слизових покривів вульви, який характеризується наявністю набряку, вираженої гіперемії та судинної мережі у формі розгалуження судин, що реагують на оцтову кислоту. Судини під впливом оцтової кислоти звужуються і деякий час не визначаються. Ця проба є

диференціально-діагностичною, тому що хибної форми судини, типові для злоякісного процесу, на оцтову кислоту не реагують. За наявності вульвіту слизові покриви вкриті каламутним жовтуватим або зеленуватим слизом.

Справжня ерозія (44,5%) – яскраво-червоний дефект сквамозного епітелію, іноді із загорнутими узбочинами. Справжні ерозії можуть бути посттравматичного характеру – як наслідок механічного пошкодження при постійному свербінні (розчоси) або запального характеру у разі приєднання запалення. Дно такої ерозії притуманене, із зернистою поверхнею і набряком прилеглих тканин, краї нечіткі, розпливчасті.

Кондиломи вульвоскопічно визначаються як товсті пальцеподібні блідо-рожевого кольору новоутворення з деревopodobною капілярною мережею, яка позитивно реагує на оцтову кислоту. На ранніх етапах розвитку кондиломи нагадують шорсткість з розширеними судинами у формі червоних крапок.

Атиповий епітелій ендоскопічно спостерігається при VIN (дисплазіях) – патологічних процесах, у разі яких виражені гіперплазія, проліферація, порушення диференціювання, дозрівання та відторгнення епітеліальних клітин.

За наявності VIN, ендоскопічно виявляється атиповий епітелій, для якого характерний мономорфізм вульвоскопічних тестів – однаковий ступінь розташування, форма, розмір та колір судинних та епітеліальних комплексів.

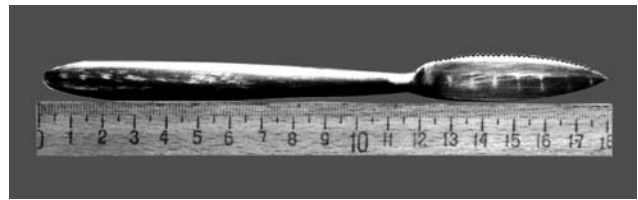
У разі лейкоплакії спостерігається широке коло змін, яке прогресує залежно від вираженості гіперкератозу: від непроліферуючої до проліферуючої, від вогнищевої до зливної. Непроліферуюча лейкоплакія (71,6%) визначається як білі, жовтуваті або сірі плями з перламутровим блиском, різної форми, з чіткими чи стертими краями, розташована на рівні шкірно-слизових покривів вульви. Проліферуюча лейкоплакія (29,6%) підвищується над поверхнею шкірно-слизових покривів, при відокремленні її від прилеглих тканин визначається основа лейкоплакії. Основа лейкоплакії (26,6%) при розширеній вульвоскопії має вигляд темно-червоних крапок на обмеженому блідо-рожевому фоні, що підвищується над поверхнею шкірно-слизових покривів, йоднегативні ділянки формують поля у формі багатокутників неправильної форми, що нагадують мозаїку. Отже, дисплазія вульви має вигляд ділянок атипового ороговілого епітелію, папілярної основи лейкоплакії, грубих полів з невірним судинним малюнком. Ендоскопічними ознаками початкової малігнізації є: поліморфізм судинних та епітеліальних структур, форма і висота епітеліальних комплексів, своєрідний колір (біло-сірий, жовтуватий, наявність склоподібної прозорості).

Вульвоскопія – важлива складова для прицільного здобуття матеріалу для цитологічного та морфологічного дослідження.

Цитологічні дослідження є пріоритетними у програмі зниження захворюваності та поліпшення діагностики візуальних форм раку жіночих статевих органів. Завдяки доступності, високої інформативності їх широко використовують під час профілактичних оглядів жінок для виявлення передпухлинних та пухлинних захворювань шийки і тіла матки.

Інформативність цитологічної діагностики при патології жіночих зовнішніх статевих органів до останнього часу була низькою і становила – 60%, при тому гіподіагностика була в понад 30% випадків. У 70–90% випадків інформативність цитодіагностики залежить від якості взяття матеріалу для цитологічного дослідження, а в 10–30% від помилкової інтерпретації цитологічних даних [5, 15, 18].

Для цитодіагностики патологічних процесів жіночих зовнішніх геніталій тривалий час використовували мазки-відбитки, які брали, притискаючи предметне скло до патологічного вогнища, або за допомогою пінцета, шпателя, зонда. Однак ці методи взяття матеріалу дозволяють отримати



Мал. 10. Вульварний ніж

клітини з поверхневих пластів епітелію, які переважно зруйновані, некротизовані, деформовані або мають ознаки ороговіння, що зумовлює малу інформативність мазка і знижує цінність цитологічного методу діагностики патологічних процесів жіночих зовнішніх геніталій. У таких мазках вміст живих клітин украй низький, що практично не дозволяє діагностувати VIN (дисплазії) – передракові захворювання та доклінічні форми раку – передінвазивний та мікроінвазивний.

З метою оптимізації цитологічної діагностики передпухлинних станів та ранніх форм раку вульви запропоновано спеціальний вульварний ніж (мал. 10), який дозволяє здійснити примусову ексfolіацію клітин поверхневого шару сквамозного епітелію й отримати неушкоджені клітини з глибоких шарів епітелію шкірно-слизових покривів вульви, що робить цитологічний препарат значно інформативнішим. Вульварний ніж складається з робочої частини – леза – довжиною 6,5 см, шириною 1,5 см, яке плавно заокруглюється в кінці, та ручки – довжиною 18,5 см, шириною 1,5 см, товщиною 0,1 см. Лезо ножа має два краї. Один край гострий, зубчастий, ріжучий, довжина зубців 0,1 см, ширина – 0,05 см, відстань між зубцями 0,05 см – це для зрізування та зішкрібання поверхневого шару епітелію шкірно-слизових покривів та ороговілих вогнищ лейкоплакії. Другий край леза тупий плескатий, шириною 0,05 см, його використовують для взяття матеріалу після видалення поверхневих шарів ороговілих та деформованих клітин методом зішкрібання клітин глибоких шарів епітелію вульви. Наявність двох різнофункціональних країв інструменту дозволяє проводити як зішкрібання поверхневих шарів епітелію вульви, без чого неможливо отримати життєздатні клітини глибоких шарів тканини, що несуть інформацію про наявний патологічний стан, – зубчастим краєм, так і взяття матеріалу з глибоких шарів тканини – плескатим краєм. Ніж виготовлений з нержавіючої сталі, що дає можливість зберігати й стерилізувати його як звичайний медичний інструмент [11].

Взяття матеріалу для цитологічної діагностики здійснюють сухим стерильним інструментом у два етапи – спочатку зубчастим краєм зішкрібають поверхневий шар тканин вульви, а потім плескатим краєм захоплюють матеріал з глибоких шарів епітелію. Отриманий матеріал наносять тонким шаром на знежирене предметне скельце, яке потім фіксують у суміші Нікіфорова (рівні частини 90% спирту та ефіру). Фіксатор змивають проточною водою, після чого фарбують за Романовським–Гімзою гематоксиліном та еозином. Фарбу змивають проточною водою, препарати висушують на повітрі, після чого вивчають їх за допомогою мікроскопа.

Проведені дослідження для підтвердження підвищення інформативності цитологічної діагностики при патології жіночих зовнішніх статевих органів за умов застосування описаного інструмента та втілення описаної методики взяття матеріалу довели, що модифікація цитологічної діагностики при патології вульви підвищила її ефективність на 49,5% порівняно з рутинними методами забору матеріалу. Діагностична достовірність методу досягає 89,4% [12].

Результати цитологічного дослідження оцінювали за Папаніколау, розрізняючи 5 типів заключення:

1 – атипових клітин немає (нормальна цитограма);

2 – зміни клітинних елементів, зумовлені запальним процесом;

3 – клітини з аномаліями, характерними для дисплазій;

4 – наявні клітини з ознаками злоякісності, характерні для інтраепітеліального раку;

5 – значна кількість ракових клітин, характерних для інвазивного раку.

Найбільш достовірним і інформативним методом діагностики на різних етапах перебігу онкологічної патології вульви є гістологічне дослідження. Матеріал для морфологічної верифікації діагнозу беруть мультицентрично ножевим методом під місцевим знеболенням (новокаїн, лідокаїн, ультракаїн), фіксують у 10% розчині формаліну, після чого здійснюють проводку за загальноприйнятною схемою парафінових блоків на санному мікромомі і виготовляють зрізи завтовшки 4 – 6 мк, фарбують еозином і гематоксиліном та за Ван-Гізеном. Морфологічно в разі дистрофії епітелію вульви на фоні склероатрофічного процесу спостерігаються явища проліферації, гіпер- та паракератозу. Виражені атрофічні зміни покривного сквамозного епітелію відбуваються паралельно зі склерозом та гіалінозом підепітеліальної проміжної тканини, в базальному шарі може спостерігатися накопичення пігменту. Колагенові волокна гомогенізуються, еластичні зникають, формується склероз, гіалінова дегенерація, гіаліноз судин, що в цілому спричиняє гіпоксію тканин вульви. Атрофія, склероз підепітеліального шару, акантоз, гіпер-, дис-, паракератоз та наявність дистрофії епітелію (гіпертрофічної або атрофічної) у поєднанні з VIN II і VIN III та лімфоїдною інфільтрацією підепітеліального шару вдвічі підвищують імовірність виникнення злоякісної пухлини жіночих зовнішніх статевих органів [3, 4, 7]. Збіг гістологічного та цитологічного діагнозів становить 89,4%, у той же час при VIN III та злоякісних новоутвореннях – 100%. Залежно від ступеня клітинної атипії розрізняють слабку (VIN I), помірну (VIN II) та тяжку (VIN III) дисплазії. VIN I характеризується гіперплазією базальних і парабазальних клітин, клітинним і ядерним поліморфізмом, мітотичною активністю у глибоких шарах сквамозного епітелію. За наявності VIN II зміни захоплюють 1/2 – 2/3 товщі епітеліального шару, в той час як нормальна стратифікація розташованих вище шарів зберігається. У разі VIN III патологічно змінений весь епітеліальний шар. Критеріями ризику виникнення раку вульви за наявності у хворі гіпертрофічної або атрофічної дистрофії є помірні або тяжкі дисплазії епітелію та лімфоїдна інфільтрація підепітеліального шару. Це вдвічі підвищує імовірність захворювання на рак жіночих зовнішніх статевих органів [9, 13].

Важливим етапом діагностики є виявлення вірусного інфікування, тому що доведена етіопатогенетична роль вірусної інфекції геніталій у канцерогенезі плоскоклітинних карцином, зокрема жіночих зовнішніх статевих органів [2, 16, 20, 22]. У випадках діагностики внутрішньоепітеліального раку вульви (VIN III) інфікування ВПЛ досягає 80–90%, для інвазивного раку – від 2 до 80% [14, 17, 19, 21, 26]. Доведена кореляція між наявністю ВПЛ 16-го та 18-го типів у тканинах вульви та VIN, особливо в молодих жінок. Поєднання VIN та цервікальної інтраепітеліальної неоплазії (CIN) спостерігається в 35–60% випадків [21, 23]. Ризик прогресування інтраепітеліальної неоплазії в інвазивний рак у жінок репродуктивного віку становить близько 7%, при тому частота прогресування підвищується зі збільшенням віку пацієнток, а поєднання VIN III та інвазивного плоскоклітинного раку становить 2–18% [7, 9]. Полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) – інформативний метод виявлення вірусного інфікування, вона з успіхом може бути застосована лікувально-профілактичними закладами. У разі неможливості використати ПЛР і, враховуючи, що доведена висока кореляційна залежність між вірус-

ним інфікуванням статевих органів та цитопатогенною дією вірусів на клітини, можливо діагностувати вірусне інфікування на підставі цитологічних ознак, патогномонічних для вірусної інфекції, і зіставлення отриманих даних з клінічними та ендоскопічними ознаками. Діагностичний матеріал залучають з різних топографічних ділянок вульви під контролем кольпоскопа. Матеріал наносять тонким шаром на предметні скельця, фіксують 30 хв у суміші Никифорова, фарбують за Папаніколау в модифікації А.В. Руденко та Л.К. Куніці. Патогномонічні для вірусного інфікування цитологічними ознаками, що зумовлені цитопатогенною дією ДНК-вмісних вірусів, є койлоцити, двоядерні клітини та багатоядерні симпласти, а також кератиноцити. До тканинних ознак вірусного інфікування належать папіломи, кандиломи, акантоз, базальноклітинна гіперактивність, гіперкератоз та паракератоз, патологічні мітози. Нами виявлено ознаки вірусного інфікування у 32,1% хворих при VIN I, у 36,8% – при VIN II, у 42,6% – при VIN III та у 91% хворих з мікроінвазивною карциномою.

Гормональне обстеження включає визначення вмісту андрогенів, естрогенів, прогестерону, гормонів наднирників та щитоподібної залози. Гормональний статус визначають радіоімунологічними та імуноферментними методами. Естрогенну насиченість організму можливо визначати і рутинними методами – тест арборизації, вимірювання базальної температури, кольпоцитологічне дослідження, визначення цитогормональних індексів (каріопікнотичний характеризує естрогенну насиченість організму й еозинофільний характеризує силу та тривалість естрогенного впливу) [1].

Лабораторні та інструментальні дослідження включають загальний аналіз крові та сечі, печінкові проби, визначення рівня фібриногену в крові, флюорограму, електрокардіографію, УЗД, за необхідності – цистоскопію, ректороманоскопію.

Систематизовано комплекс діагностичних заходів у скринінг-програму, що дає можливість діагностувати злоякісні новоутворення жіночих зовнішніх статевих органів на всіх етапах їх перебігу – дистрофії, VIN I, VIN II, VIN III, перед-, мікро- та інвазивної карциноми і складається з двох етапів [4]. Перший етап здійснюється на базі оглядових кабінетів поліклінік та медико-санітарних частин, фельдшерсько-акушерських пунктів, центральних районних лікарень, гінекологічних кабінетів жіночих консультацій. На даному етапі виконують огляд пацієнтки та цитологічне дослідження тканин вульви. У разі виявлення патології вульви жінку скеровують для подальшого обстеження до онкогінеколога. Другий етап системи ранньої діагностики та профілактики раку вульви виконують амбулаторно, а за необхідності – стаціонарно в онкологічному диспансері. Цей етап включає: лабораторні методи, вивчення неврологічного та ендокринологічного статусу, дослідження функції печінки, гормональної активності яєчників, вульвоскопію, цитологічне та гістологічне дослідження. Після всебічного обстеження визначається нозологічна форма в даному конкретному випадку та призначається адекватне лікування. Хворі на фоні та передракові захворювання вульви після лікування оглядаються через 1 міс, а потім 1 раз у 3 міс з обов'язковим ендоскопічним (вульвоскопія) та цитологічним дослідженням. На хворих цієї групи заповнюється форма № 30 «Контрольна карта хворої, що перебуває на диспансерному обліку». Хворі на дисплазію вульви різного ступеня належать до клінічної групи ІБ.

Скринінг-програма із завчасного виявлення патології жіночих зовнішніх геніталій апробована серед жіночого населення Волинської області у 1994 та 1999 рр., що призвело до зросту виявлення захворюваності на рак вульви у 1994 р. – до 4,3 (порівняно 1993 р. – 2,5, а 1995р. – 2,6), а в 1999 р. – до 5 (порівняно 1998 р. – 3,2, а 2000 р. – 2,9). За наявності злоякісної пухлини вульви 3,7% хворих виявляють під час

профілактичних оглядів, що вкрай мало для раку візуальної локалізації. У той же час у 1994 і 1999 рр. цей показник становив відповідно 58,3% та 53,6%, що підтверджує високу ефективність комплексного обстеження, виконаного в межах пропонуємої скринінг-програми.

ВИСНОВКИ

1. Комплексні профілактичні огляди із застосуванням клініко-інструментальних досліджень є основним методом завчасного виявлення передпухлинних процесів та злоякісних пухлин вульви, а пропонуємої комплекс діагностичних заходів можливо використовувати для діагностики патології вульви на будь-якому етапі перебігу, а також для моніторингу пацієнток після лікування.

2. Високі показники занедбаності злоякісних пухлин жіночих зовнішніх статевих органів спонукають до реалізації апробованої скринінг-програми, цілеспрямованої на своєчасну діагностику карцином та передракових захворювань вульви.

3. Правила профілактики та вчасної діагностики орієнтовані на первинні лікувальні медичні установи – жіночі консультації, поліклініки. Їх головна функція зводиться до реалізації програм скринінгу, своєчасної діагностики захворювань, адекватного лікування на ранніх етапах перебігу патології, профілактики та санітарно-освітньої роботи, що забезпечить зниження захворюваності та смертності від раку жіночих зовнішніх статевих органів.

4. Вирішення питання своєчасної діагностики злоякісних новоутворень вульви знаходиться в межах раціональної організації профілактичних оглядів і не потребує додаткових фінансових витрат.

5. Діагностування злоякісних пухлин вульви на доклінічній стадії дає можливість скористатися ошадними методами лікування, скоротити терміни лікування, знизити випадки інвалідності та смертності.

**Рак вульвы – оптимизация использования современных методов диагностики патологии наружных женских половых органов
Т.Е. Ткачук**

По разным данным, в запущенных стадиях (III–IV) опухоль выявляется в 30–75% случаев, что делает невозможным проведение адекватного лечения или делает его проведение крайне сложным.

Предложен комплекс мероприятий для диагностики патологии наружных женских половых органов на любом этапе течения заболевания, а также для мониторинга больных после лечения.

Рекомендована для своевременной диагностики патологии наружных женских половых органов скрининг-программа, которая даёт возможность своевременно выявлять злокачественные новообразования и предраковые заболевания вульвы.

Ключевые слова: вульварная интраэпителиальная неоплазия, рак, диагностика, вульва.

**Vulvar cancer: optimizing the use of modern techniques for diagnosis of pathologies of female external genitalia
T. Tkachuk**

According to different sources, in 30–50–75% of all cases the tumor, when found, has already progressed to the 3rd or 4th stage, which makes adequate treatment impossible or extremely challenging.

The article offers a set of diagnostic measures for diagnosis of pathologies of female external genitalia at any development stage, as well as for the patient follow-up after the treatment.

The article recommends a screening program, aimed at timely diagnostics of carcinomas and precancerous diseases vulva, for timely diagnosis of pathologies of female external genitalia.

Key words: vulvar intraepithelial neoplasia, cancer, diagnostics, vulva.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арсеньева М.Г. Кольпоцитологические исследования в диагностике и терапии эндокринных гинекологических заболеваний. – М.: Медицина, 1977. – 365 с.
2. Ашрафян Л.А., Харченко Н.В., Киселев В.И. и др. Рак вульвы – этиопатогенетическая концепция. – М., 2006. – 192 с.
3. Божман Я.В., Таджибаева Ю., Нейштадт Э.Л., Чукасели Г.Т. Рак вульвы. – Ташкент.: Изд-во мед. лит-ры им. Абу Али ибн Сино, 1996. – 184 с.
4. Воробйова Л.І., Ткачук Т.Є. Інформаційний лист «Профілактика та рання діагностика раку жіночих зовнішніх статевих органів». – К., 1996. – 2 с.
5. Воробйова Л.І., Ткачук Т.Є., Поліщук Л.З. Оптимізація ранньої діагностики передраку та раку вульви // Педіатрія, акушерство і гінекологія. – 1999. – № 3. – С. 114–117.
6. Кривец Н.А., Позднякова А.П. Предрак и рак вульвы. – Алма-Ата, 1999. – 275 с.
7. Кузнецов В.В., Мехтиев В.Н., Коржевская Е.В., Марыина Л.А., Лебедев А.И. Рак вульвы: факторы прогноза, лечение // Современная онкология. – 2002. – Т. 2, № 2. – С. 37–39.
8. Манухин И.Б., Кондриков Н.И., Крапошина Т.П. Заболевания наружных половых органов у женщин: Руководство для врачей. – М.: – Медицинское информационное агентство, 2002. – 303 с.
9. Таджибаева Ю.Т., Нейштадт Э.Л. Морфологические критерии риска рака вульвы // Вопр. онкологии. – 1992. – № 8. – С. 1007–1008.
10. Ткачук Т.Є. Лікування дистрофії, дисплазії та початкових форм раку вульви при вірусному інфікуванні // Лікарська справа. – 2002. – № 1. – С. 80–84.
11. Ткачук Т.Є. Вульварний ніж / Декларційний патент на корисну модель № 8786 – 7 А61В17/32 від 15.08.2005. Бюл. № 8.
12. Ткачук Т.Є. Спосіб цитологічної діагностики патології вульви / Декларційний патент на корисну модель № 24284 від 25.06.2007. Бюл. № 9.
13. Annual report on the results of treatment in gynecological cancer. Ed. F. Pettersson. – Stockholm, 1988.
14. Ansilik A.C., Krul M.R., De Weger R.A. et al. Human papillomavirus, lichen sclerosus, and squamous cell carcinoma of the vulva detection and prognostic significance // Gynecol. Oncol. – 1994. – Vol. 52. – P. 180.
15. Baldoni A., Cosco A.G., Fabra A., et al. Condilomatosi cervicale. Aspetti colposcopici citologici ed histologici // G. Ital. Ostet. Ginecol. – 1990. – Vol. 12, № 3. – P. 215–217.
16. Bernard C. et al. Study by in situ hybridization of the prevalence of herpes virus as cofactors the tumoral development of papillomatosus lesions of the anogenital region in seropositive and seronegative men against HIV CR // Seances Soc. Biol. Fil. – 1992. – Vol. 186 (3). – P. 411.
17. Bloss J. D., Liao S.Y., Wilczynski S.P. et al. Clinical and histologic features of vulvar carcinomas analyzed for human papillomavirus status: evidence that squamous cell carcinoma of the vulva has more than one etiology // Hum. Pathol. – 1991. – Vol. 22. – P. 711.
18. Chamberlain J. Reasons that some screening programmes fail to control cervical cancer / Screening for the cancer of the uterine cervix // IARS Sci. Publ. No. 76. – Lyon. – 1986. – P. 161–168.
19. Crum C.P. Carcinoma of the vulva: epidemiology and pathogenesis // Obstet. Gynecol. – 1992. – Vol. 79. – P. 448.
20. Daki S., Masvullo V., Picani G. Nuovi aspetti prognostici nelle neoplasie della vulva // G. Ital. Oncol. – 1991. – Vol. 11. – P. 113–122.
21. Hording U., Junge J., Daugaard S. et al. Vulvar squamous cell carcinoma and papillomaviruses: indications for two different etiologies // Gynecol. Oncol. – 1994. – Vol. 52. – P. 241.
22. Kjaer S.K. et al. Human papillomavirus, herpes simplex virus and other potential risk factors for cervical cancer // Br. J. Cancer. – 1993. – Vol. 67. – P. 830–837.
23. Malpica A., Deaver M. T., Ostor A.G. Pathology of Vulvar, Vaginal, and Cervical Cancer. In Gershenson D.M., Mc Guire W.P., Gore M., Quinn M.A., Thomas G. / editors. Gynecologic Cancer. Controversies in Management. ELSEVIER; Churchill Livingstone, 2004.
24. Meffert J.J., Davis B.M., Grimwood R.E. Lichen sclerosus // J. Am Acad Dermatol. – 1995. – Vol. 32. – P. 392–412.
25. Monaghan J.M. Vulvar carcinoma: the case for individualization of treatment // Clin. Obstet. Gynecol. – 1987. – Vol. 1. – P. 263–267.
26. Monk B.J., Burger R.A., Lin F. et al. Prognostic significance of human papillomavirus (HPV) DNA in primary invasive vulvar cancer // Obstet. Gynecol. – 1995. – Vol. 85. – P. 709.
27. Olatain A., Murdoch J., Clinical management of vulvar cancer // Revies Gynaecol. Pract. – 2000. – Vol. 2. – P. 16–22.
28. Ries L.A.G., Rossary C.L., Hankey B.F. et al. Cancer Statistics Review 1973–1995. Bethesda, M.D: National Cancer Institute, 1998.
29. Tortolero-Luna G., Franco E.L. Epidemiology of Vulvar, and Vaginal Cancers, In Gershenson D.M., McGuire W.P., Gore M., Quinn M. A., Thomas G editors. Gynecologic Cancer. Controversies in Management. ELSEVIER; Churchill Livingstone, 2004.
30. Van Trappen P.O., Gyselman V.G., Lowe D.G. et al. Molecular quantification and mapping of lymph-node micrometastases in cervical cancer // Lancet. – 2001. – Vol. 357. – P. 15.

Кесарево сечение: из мифов — в повседневную практику

Об операции, известной как кесарево сечение, ходит множество легенд. Одно можно сказать точно: этот вид хирургического вмешательства является одним из древнейших в полостной хирургии. Название операции связывают с именем римского императора Юлия Цезаря — один из мифов утверждает, что сам он появился на свет именно благодаря такой хирургической операции. Однако историки напоминают, что в те времена к такому способу родовспоможения обращались лишь в случаях, если роженица умерла или была при смерти. Что же касается Юлия Цезаря, его мать — Аврелия, по свидетельствам некоторых источников, здравствовала после рождения сына долгие годы и знала о его экспедиции в Британию. Тем не менее, именно во времена Юлия Цезаря был принят закон, делающий обязательной попытку спасти ребенка путем рассечения брюшной стенки и матки с последующим извлечением плода, если роженица умирала. До XVII века эту процедуру называли «кесаревой операцией». А термин «кесарево сечение» в 1598 году ввел французский врач Жак Гильйимо.

Исследователи говорят о древности этого хирургического метода, ссылаясь и на древнегреческие мифы. Бог врачевания Асклепий (в римской мифологии — Эскулап) тоже появился на свет благодаря некоему подобию кесарева сечения. Согласно легенде, его отцом был бог Аполлон, беременная жена которого влюбилась в смертного Исихия, за что поплатилась жизнью. Однако гнев бога касался только неверной жены. Сына Аполлон спас — извлек его из чрева матери.

С именем Асклепия связана еще одна легенда, послужившая созданию символа медицины — жезла обвитого змеей. Древнегреческого бога врачевания изображают с посохом, увитым змеями. Миф гласит, что однажды Асклепий шел, опираясь на посох, который вдруг обвила змея. Испуганный врач убил змею. Однако следом за ней появилась вторая. Она принесла какое-то растение, оживившее убитую змею. Асклепий отыскал это растение и с его помощью сам стал воскрешать мертвых. Жезл (или посох), обвитый змеей, по сей день является символом исцеления



Одним из первых письменных свидетельств об успешном кесаревом сечении являются документы XVI века. Человеком, якобы проводившим операцию, называют швейцарского ветеринара Якоба Нуфера. Его жена очень тяжело рожала первенца. Имея некоторые хирургические навыки, Якоб успешно провел операцию. Его жена впоследствии родила еще пятерых детей, а ребенок, родившийся посредством кесарева сечения, дожил до 77-летнего возраста. Современные знатоки истории медицины не считают эту историю достоверной, однако сходятся в том, что упоминания о кесаревом сечении касаются населенных пунктов, отдаленных от больших городов, проводились они без участия профессиональных вра-

чей, в домашних условиях, на кухонном столе или обычной кровати. Впрочем, в больнице вряд ли было бы безопаснее — до середины XIX века пребывание на больничной койке серьезно угрожало жизни роженицы и ребенка из-за отсутствия знаний об асептике и антисептике.

Какой бы цивилизованной ни была Европа, в некоторых вопросах в середине XIX столетия она отставала от Африки. В частности, некоторые европейские путешественники в своих записках рассказывали об успешных операциях кесарева сечения, проводимых в африканских племенах. Британец Р.У. Фелкин писал о случае, свидетелем которого стал. По его словам, угандийский врач в качестве наркоза дал женщине банановое вино, протер им руки и живот роженицы, сделал надрез, прижег рану, чтобы избежать кровотечения, извлек плод, потом, не зашивая матки, скрепил разрез на животе металлическими иглами, перевязал рану тканью, обработанной какой-то растительной смесью. Видя, как уверенно целитель провел операцию, путешественник решил, что делать ему это приходилось не раз. Упомянутая операция прошла успешно. Этот случай датируется 1879 годом.

Некоторые данные свидетельствуют, что среди европейских врачей первое успешное кесарево сечение провела женщина, англичанка, известная под именем Джеймс Барри. Переодевшись мужчиной, она завербовалась на службу в Южную Африку в качестве военного врача и именно там в начале XIX века успешно оперировала.

Джеймс Барри, английская женщина-врач, прослужившая под видом мужчины в различных армейских чинах 51 год, сохранившая тайну своего пола и похороненная под мужским именем



Кесарево сечение стало популярным в Европе после начала применения анестезии в середине XIX века. В 1876 году итальянский врач Эдуардо Порро предложил одновременно с проведением кесарева сечения удалять матку — это давало возможность предупреждать кровотечение и развитие генерализованной инфекции. Однако вскоре от этой техники отказались, так как была разработана техника наложения шва на матку. Ее в 1882 году предложил немецкий врач Макс Зенгер — для наложения швов он применял серебряную проволоку.



Макс Зенгер (1853–1903)

Современное родовспоможение невозможно представить себе без кесарева сечения. Впрочем, прежде чем стать ежедневной хирургической практикой, эта операция успела найти свое место в мифах и легендах.



К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛОВ «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ», «ЗДОРОВЬЕ МУЖЧИНЫ», «СЕМЕЙНАЯ МЕДИЦИНА»

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, желательно было бы поместить иллюстрацию.
- Иллюстрация, поданная в электронном виде, должна быть в формате EPS, TIF или JPEG и иметь разрешение не менее 300 dpi (масштаб 1:1).
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: 03039, Киев, ул. Голосеевская, 13, офис 6.

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 №5 или на электронную почту редакции office@zdr.kiev.ua

**до 31 июля 2012 г.
(по почтовому
штемпелю).**

По телефону, факсу и другими способами ответы не принимаются. Не забудьте указать свои имя, фамилию и точный адрес.

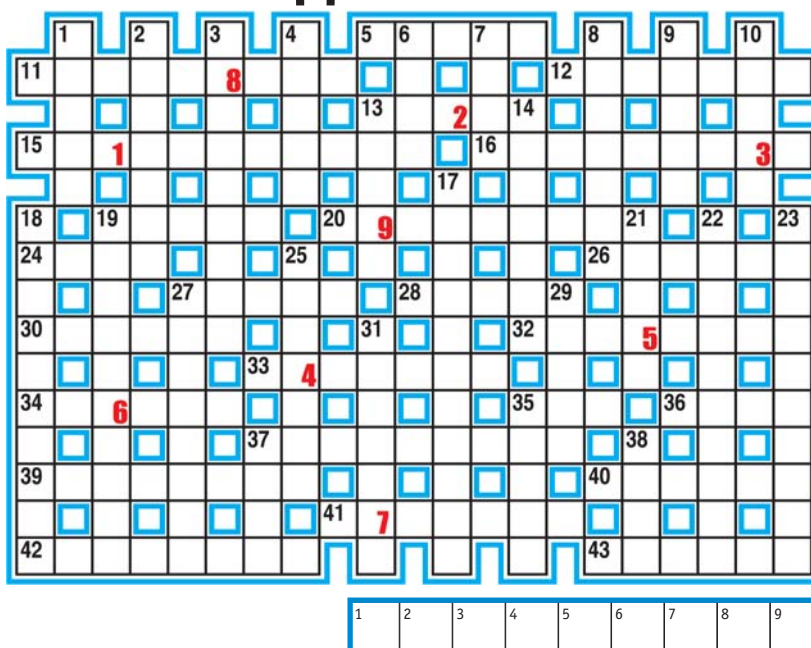
Победители конкурса кроссвордов опубликованного в журнале «Здоровье женщины» №3/2012

1. Ярошева С.И., г. Одесса
2. Франчук А.В., г. Симферополь
3. Иващенко Л.П., г. Одесса
4. Дедюх А.Л., г. Киев
5. Станик О.О., г. Винница

**Первые пять
счастливчиков, кто
правильно разгадает
кроссворд, получают
приз – банное
полотенце**



КРОССВОРД



ПО ГОРИЗОНТАЛИ:

5. Жидкая лекарственная форма.
11. Воскоподобное вещество, светлая крупнокристаллическая масса без вкуса и запаха, содержащаяся в особом мешке головы кашалота. Компонент мазевых основ; ценен при изготовлении лечебных кремов - охлаждающих и смягчительных.
12. Мелкие кровоизлияния на коже и слизистых.
13. Австрийский педиатр; предложил диагностический тест на туберкулез, а также ввел понятие «аллергия».
15. Работа органов речи при произношении звуков.
16. Реанимация.
19. Увеличение объема тканей, вызванное нарастанием количества межклеточной жидкости; частый спутник беременности.
20. Замкнутый, не склонный к активному общению человек.
24. Эфирно-масличное растение. Отвар его листьев применяют для спринцевания при эрозиях шейки матки.
26. Зародышевая клетка.
27. Род однолетних или многолетних травянистых растений семейства Мальвовые. Ранозаживляющее и антисептическое действие сделало это растение одним из самых популярных средств народной медицины для лечения любых раздражений.
28. Камень величия и великодушия.
30. Куст со сладкими ягодами. Чай, приготовленный из листьев – великолепное средство для снятия неприятных и болевых симптомов при менструациях и предменструальный период.
32. Искусство развивать посредством физических упражнений силу и ловкость.
33. Внезапная потеря сознания.
34. Самое большое государство мира. Занимает первое место по территории и восьмое по количеству населения.
35. Тополный виновник аллергии.
36. Умение вести себя в соответствии с принятым этикетом и этическими нормами.
37. Распространенный, в основном среди женщин, невроз голодания и болезненного страха поправиться.
39. Съёмная повязка из гипса, используемая при сращивании сломанных костей.(разг.)
40. Прибор для оценки интенсивности солнечного излучения, вызывающего покраснение кожи.
41. Сильное чувство, увлечение.
42. Спортивный гаджет.
43. Состояние полного безразличия.

ПО ВЕРТИКАЛИ:

1. Нарост в виде клина (шипа) в пяточной области, доставляющие дискомфорт и острую боль.
2. Руководитель медицинского ведомства Российской империи.
3. Уретральный полип, частая патология климактерического периода.
4. Монетка, «скорая помощь» для набитой шишки.
6. Соседка Европы.
7. Волчье ..., невысокий кустарник с красными ягодами. Настойка из них – сильнейшее наружное средство от всех суставных болей, при артритах, радикулитах и т.д.
8. День недели.
9. Вторая после соли приправа.
10. Простудное заболевание верхних дыхательных путей.
13. Двустворчатый моллюск, обитает в Средиземном море и у берегов Западной Африки.
14. Лесная ягода. Настой на основе её листьев хорошо зарекомендовал себя в борьбе с ожирением и лишним весом.
17. Необратимое расширение участка бронха вследствие повреждения бронхиальной стенки.
18. Воспаление почечного клубочка.
19. Гирсутизм и гипертрихоз - это избыточное ...
21. Движение под музыку.
22. Лекарство.
23. Патологическое самопроизвольное истечение молока из молочных желёз вне связи с процессом кормления ребёнка.
25. Народные названия этого растения - железница, железняк, червонные зирки, суха нехворощ. Отвар из неё стимулирует лактацию и усиливает сокращение матки.
27. Иммуноглобулины.
29. Поток чего-либо в одном направлении, имеющий чёткую границу.
31. Патологическое отделяемое из дыхательных путей.
35. Хвойное дерево. Экстракт из её веток оказывает положительное действие при эндометриозе, аднексите, кольпите.
37. Угри.
38. Резкий звук, который возникает во сне из-за вибрации мягкого нёба.