

# Здоровье женщины



ISSN 1992-5921

№5 (91) '2014

ЖУРНАЛ ВЫХОДИТ  
С ФЕВРАЛЯ 1998 ГОДА

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ



ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ 12

ПАТОГЕНЕТИЧЕСКОЕ  
ОБОСНОВАНИЕ ЭТИОТРОПНОЙ  
ПРОФИЛАКТИКИ GESTАЦИОННЫХ  
ОСЛОЖНЕНИЙ У ЖЕНЩИН,  
БОЛЬНЫХ ГРИППОМ 23

ДИАБЕТИЧЕСКИЕ АНГИОПАТИИ:  
АКТУАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ  
ПАТОГЕНЕЗА И ДИАГНОСТИКИ 27

НОВЫЕ ПОДХОДЫ  
К ПОВЫШЕНИЮ  
ЭФФЕКТИВНОСТИ ДИАГНОСТИКИ  
И ЛЕЧЕНИЯ ЭКТОПИИ  
ШЕЙКИ МАТКИ 34

ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ  
ПУРПУРА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ 41

НАРУШЕНИЕ МЕНСТРУАЛЬНОЙ  
И РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ  
У ПАЦИЕНТОК С ОЖИРЕНИЕМ 130

ХРОНИЧЕСКИЙ ЦЕРВИЦИТ  
И ВПЧ-ИНФЕКЦИЯ  
В РЕПРОДУКТИВНОМ  
ВОЗРАСТЕ 144

## КАЛЬЦИЙ-Д<sub>3</sub> НИКОМЕД

во время  
беременности

- Снижает риск развития рахита<sup>1</sup>
- Улучшает показатели веса и роста младенца<sup>1</sup>
- Восполняет дефицит кальция и витамина Д<sub>3</sub>



<sup>1</sup> Щеплягина Л.А., Гаспарян Н.Д.  
«Состояние костного метаболизма и минерального  
обмена у младенцев в зависимости от факторов риска».  
Вопросы современной педиатрии /2006/том №5



**Информация по медицинскому применению. Действующее вещество:** кальция карбонат 1250 мг (эквивалентно 500 мг кальция), холекальциферол (витамин Д<sub>3</sub>) – 200 МЕ. **Лекарственная форма.** Кальций-Д<sub>3</sub> Никомед: таблетки жевательные с апельсиновым и мятным вкусом. **Фармакотерапевтическая группа.** Минеральные добавки. Кальций в комбинации с другими препаратами. **Показания.** Применяется для профилактики и лечения дефицита кальция и/или витамина Д<sub>3</sub>, для профилактики и в комплексной терапии остеопороза. **Побочные реакции.** Нечасто: гиперкальциемия, гиперкальциурия. Редко: запор, метеоризм, тошнота, боли в животе, диарея. **Категория отпуска.** Без рецепта. Кальций-Д<sub>3</sub> Никомед с апельсиновым вкусом по 20, 50 или 100 таблеток. Кальций-Д<sub>3</sub> Никомед с мятным вкусом по 30 или 100 таблеток. Полная информация содержится в инструкции для медицинского применения препарата. Р.С. №UA/3541/01/01, UA/10610/01/01 от 14.05.2010. Производитель: «Никомед Фарма АС», Норвегия. Информация для медицинских и фармацевтических работников для размещения в специализированных изданиях для медицинских учреждений и врачей, и для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах по медицинской тематике. ООО «Такэда Украина»: 03680, г. Киев, ул. Красноармейская, 55Г, тел.: 0 (44) 390 0909, факс: 0 (44) 390 2929; www.takeda.ua

CALC-FPA-062014-011



9 771992 592002 >





# diclofenac natrium Диклоберл®

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



**Збалансований інгібітор ЦОГ<sup>3</sup>**

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

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

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

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

**Можливість індивідуального підбору дози**

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

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

Фармакотерапевтична група. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні засоби. Код АТС M01A B05.

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

**Показання.** Симптоматичне лікування болю (сильного, гострого болю - Диклоберл® N 75) при: гострих артритів, нападах подагри у тому числі; хронічних артритів, зокрема ревматоїдний артрит; анкілозуючий спондиліт (хвороба Бехтерева) та інші запальні захворювання хребта ревматичного походження; подразнення тканин при дегенеративних процесах у суглобах та хребті (артрози, спондилоартрози); запальні захворювання м'язів тканин ревматичного походження; набряки з болісним синдромом або посттравматичне запалення.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до діючої речовини або до інших компонентів лікарського засобу. Алергічні реакції (бронхоспазм, астма, риніт, кропив'янка). Порушення кровотворення незрозумілого походження. Гостра печінкова виразка, а також загострення виразки або шлунково-кишкові кровотечі в анамнезі. Цереброваскулярні та інші гострі кровотечі. Тяжка серцева недостатність. III триместр вагітності. Проктит.

**Спосіб застосування та дози.** Дозування диклофенаку натрію залежить від тяжкості перебігу захворювання і інтервал доз, що рекомендуються, становить 50-150 мг диклофенаку натрію на добу, для чого застосовують різні лікарські форми препарату Диклоберл із різним вмістом діючої речовини. Рекомендується застосовувати мінімальну ефективну дозу препарату протягом найкоротшого періоду часу. При комбінованому застосуванні різних лікарських форм препарату максимальна добова доза не повинна перевищувати 150 мг диклофенаку натрію. Диклоберл® супозиторії 100 мг - 1 раз на добу, супозиторії 50 мг - 1-3 рази на добу, таблетки 50 мг - 1-3 рази на добу, лікування Диклоберлом N 75 рекомендується проводити у вигляді одноразової ін'єкції глибоко в сідничну ділянку.

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

Повний перелік показань, протипоказань, побічних ефектів, а також докладну інформацію про спосіб та особливості застосування препарату можна знайти в інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® супозиторії 100 мг від 02.08.2013 №684 та 50 мг від 29.10.2010 №930, Диклоберл® 50 таблетки від 30.05.2012 №403, Диклоберл® N 75 від 03.08.2011 №490, Диклоберл® ретард від 17.08.2012 №641). **Перед застосуванням та/або призначенням обов'язково уважно прочитайте цю інструкцію.**

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

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

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

<sup>2</sup> Ukrainian IMS and PharmXplorer (Mordax) data 2013, ATC3 M01A, (UN, molecules); Diclofenac is the most often prescribed NSAID (M01A) in the Ukraine.

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

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

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

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

<sup>7</sup> Інструкції для медичного застосування препарату (Диклоберл® супозиторії 100 мг від 02.08.2013 №684 та 50 мг від 29.10.2010 №930, Диклоберл® 50 таблетки від 30.05.2012 №403, Диклоберл® N 75 від 03.08.2011 №490, Диклоберл® ретард від 17.08.2012 №641).

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

\* Дослідження "in-vitro".

За додатковою інформацією про препарат звертайтеся за адресою:  
Представництво виробника "Берлін-Хемі АГ" в Україні, 02093, м. Київ, вул. Березняківська, 29,  
тел.: (044)494-33-88, факс: (044) 494-33-89



**BERLIN-CHEMIE  
MENARINI**

# ФУЦИС®

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

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

Нова упаковка!




**ПАНАЦЯ  
ПРЕПАРАТ  
РОКУ 2013**



**ПАНАЦЯ  
ПРЕПАРАТ  
РОКУ 2011**



**ПАНАЦЯ  
ПРЕПАРАТ  
РОКУ 2009**

 Виробник  
«Кусум Хелтхкер ПВТ. ЛТД»  
тел.: (044) 495 82 88  
**Kusum** www.kusumhealthcare.com

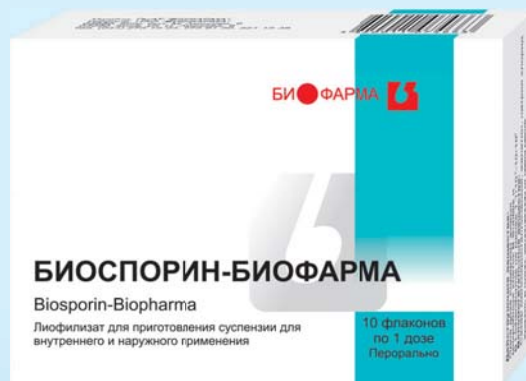
<sup>1</sup> Згідно з даними системи дослідження ринку «Фармстандарт» компанії «МОРІОН» у червні 2014 р.

**Інформація для професійної діяльності медичних та фармацевтичних працівників.**  
ФУЦИС® Р.П. МОЗ України № UA/7617/01/03 від 25.06.2009 р. Склад. 1 таблетка містить флуконазолу 150 мг. ФУЦИС® Р.П. МОЗ України № UA/7617/01/01, № UA/7617/01/02, № UA/7617/01/04 від 11.11.2008 р. Склад. 1 таблетка містить флуконазолу 50 мг, 100 мг або 200 мг. ФУЦИС® ДТ Р.П. МОЗ України № UA/7617/02/01 від 25.02.2009 р. Склад. 1 таблетка містить флуконазолу 50 мг. ФУЦИС® Р.П. МОЗ України № UA/7617/03/01 від 11.05.2011 р. Склад. 1 г гелю містить 5 мг флуконазолу. Назва і місцезнаходження виробника. КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ. ЛТД. СП-289 (А), РІШКО Індастріал ареа, Чопанкі, Бхівалді, Діст. Алвар (Раджастан), Індія. Фармакотерапевтична група. Протигрибкові засоби для системного застосування. Код АТС J02A C01. Показання для застосування. Фуцис® 150 мг № 1: гострий вагінальний кандидоз, кандидозний баланіт. Протипоказання. Гіперчутливість до флуконазолу, інших азольних сполук або до будь-якої з допоміжних речовин препарату; одночасне застосування флуконазолу та терфенадину пацієнтам, які застосовують флуконазол багаторазово у дозах 400 мг/добу та вище; одночасне застосування флуконазолу та інших лікарських засобів, що подовжують інтервал QT та метаболізуються за допомогою ферменту CYP3A4 (наприклад, цизаприду, астемізолу, пімозиду, хінідину та еритроміцину). Побічні ефекти. Центральна та периферична нервова система: головний біль, запаморочення, судоми, порушення смаку. Серцево-судинна система: подовження інтервалу QT, пароксизмальна шлуночкова тахікардія типу «пірует». Травна система: біль у животі, діарея, диспепсія, нудота, блювання. Печінка/жовчовидільна система: підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспаргатамінотрансферази (АСТ), лужної фосфатази, холестаза, жовтяниця. Імунна система: анафілаксія, включаючи ангіоневротичний набряк, набряк обличчя та свербіж шкіри, кропив'янка. Шкіра та її придатки: висипання, свербіж, медикаментозний дерматит, кропив'янка. Категорія відпуску. № 1 без рецепта.  
Повна інформація про лікарський засіб міститься в інструкції для медичного застосування.



# БИОСПОРИН-БИОФАРМА

- ✓ Самоэлиминирующий антагонист\*
- ✓ Вырабатывает антибиотикоподобные вещества\*
- ✓ Оказывает высокую антагонистическую активность по отношению к патогенной и условно-патогенной микрофлоре\*
- ✓ Не влияет на представителей нормальной микрофлоры\*



Р. с. № 677/12-300200000 приказ МЗ Украины № 554 от 23.07.2012

**Разрешен к применению  
у беременных женщин и кормящих матерей.\*\***

**Используется для лечения вульвовагинального  
кандидоза и бактериального вагиноза.\*\***

**Способ применения.\*\*** По 2 дозы (2 чайные ложки) 1 раз в день на протяжении 5–10 дней в виде орошений и аппликаций, с экспозицией 6–12 часов.

## **Показания к применению:**

- Лечение вульвовагинального кандидоза\*\*
- Лечение бактериального вагиноза\*\*
- Лечение острых кишечных инфекций(ОКИ)\*\*
- Реконвалесценты после ОКИ\*\*
- Лечение дисбактериоза кишечника\*\*.

Информация о лекарственном средстве для профессиональной деятельности медицинских и фармацевтических специалистов.

Перед применением необходимо проконсультироваться с врачом и ознакомиться с инструкцией. Хранить в недоступном для детей месте.

\* Похиленко В.Д., Перельгин В.В. Пробиотики на основе спорообразующих бактерий и их безопасность // Химическая и биологическая безопасность. – 2007. – № 2–3. – С. 27–28, 32–33.

\*\* Выдержка из инструкции по медицинскому применению препарата.

## **ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННАЯ ИНФОРМАЦИЯ**

03680, г. Киев,  
ул. Николая Амосова, 9



тел./факс (044) 277 36 10  
www.biofarma.ua



**ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ** 5 (91)/2014

## 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 ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ И ТЕЛЕФОНЫ РЕДАКЦИИ И ИЗДАТЕЛЕЙ

Украина, 03039, Киев, а/я 36  
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](http://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 № 1-05/2 от 27.05.2009 журнал  
«Здоровье женщины» включен в перечень  
специализированных научных изданий Украины в области  
медицинских наук. В издании могут быть опубликованы  
основные результаты диссертационных работ.*

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

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

## РЕКОМЕНДОВАНО

Ученым советом Национальной медицинской  
академии последипломного образования  
им. П.Л. Шупика. Протокол № 6 от 11.06.2014 г.

Подписано к печати 27.06.2014 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-друж»,  
Киев, ул. Оросительная, 5-у  
Тел: + 38-044-576-97-76, факс: + 38-044-576-40-46.

- © Министерство здравоохранения Украины, 2014
- © Национальная медицинская академия  
последипломного образования им. П.Л. Шупика, 2014
- © ГУ «Институт педиатрии, акушерства и  
гинекологии НАМН Украины», 2014
- © Институт стратегических исследований  
МЗ Украины, 2014
- © Ассоциация перинатологов Украины, 2014
- © ООО «Редакция журнала «Здоровье женщины»,  
2014

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 НАМН Украины,  
д-р мед. наук, профессор,  
директор ГУ «Институт ПАГ  
НАМН Украины»

### ГЛАВНЫЕ РЕДАКТОРЫ

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

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

### ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА

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

### ЭКСПЕРТНАЯ ГРУППА РЕЦЕНЗЕНТОВ

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

### НАУЧНЫЕ КОНСУЛЬТАНТЫ

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

### Научные редакторы

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

### ДИРЕКТОР ПО РЕКЛАМЕ

И. Н. Лукавенко

### ОТВЕТСТВЕННЫЙ СЕКРЕТАРЬ

А. А. Попильнюк

### РЕКЛАМА

И. Арестович

### ЛИТЕРАТУРНЫЙ РЕДАКТОР

Е. Я. Котляр

### КОРРЕКТОР

Л. В. Сухих

### ДИЗАЙН И ВЕРСТКА

С. О. Обедникова

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

### Редакционная коллегия

Т. В. Авраменко  
В. М. Астахов  
П. Н. Баскаков  
В. А. Бенюк  
В. В. Бережной  
О. А. Берестовой  
В. И. Бойко  
Б. М. Венцковский  
И. Б. Венцковская  
И. Б. Вовк  
Л. И. Воробьева  
Ю. В. Вороненко  
В. А. Владимиров  
Н. И. Генык  
И. З. Гладчук  
И. С. Глазков  
Е. П. Гнатко  
О. В. Горбунова  
Ф. В. Дахно  
З. М. Дубоссарская

Е. А. Дудина  
Т. Д. Задорожная  
В. Н. Запорожан  
Л. И. Иванюта  
С. О. Иванюта  
Л. Д. Калюжная  
В. Н. Коломейчук  
Т. В. Лещева  
И. С. Лукьянова  
Л. Г. Назаренко  
Л. И. Омельченко  
С. И. Осташко  
С. П. Писарева  
В. А. Потапов  
В. Н. Прилепская (Россия)  
А. Г. Резниченко  
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. Янюта  
Н. Е. Яроцкий

# СОДЕРЖАНИЕ 5 (91)/2014

## ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

- Селективные фитомолекулы® в комбинированной терапии доброкачественных дисгормональных пролиферативных заболеваний женской репродуктивной системы при дисфункции щитовидной железы  
В.И. Пирогова, С.А. Шурпак .....12

## НОВОСТИ. СОБЫТИЯ

- Ведущие специалисты в сфере женского здоровья рассказали о лечении пациенток с репродуктивными расстройствами .....22

## АКТУАЛЬНЫЕ ТЕМЫ

- Патогенетичне обґрунтування етіотропної профілактики гестаційних ускладнень у жінок, хворих на грип  
В.М. Запорожан, В.П. Міщенко, І.В. Шпак, І.В. Руденко.....23
- Діабетичні ангіопатії: актуальні аспекти патогенезу та діагностики  
Т.П. Лисенко .....27
- Медико-генетична діагностика спадкової схильності до невиношування вагітності, репродуктивних втрат  
В.П. Міщенко, І.В. Руденко, М.Б. Запорожченко, В.В. Колесникова, С.В. Андреев.....30
- Новые подходы к повышению эффективности диагностики и лечения эктопии шейки матки  
Н.А. Щербина, Д.А. Говсеев .....34

## ЛЕКЦИИ И ОБЗОРЫ

- Роль баланса микроэлементов и витаминов в обеспечении гестационного процесса  
С.А. Шурпак, Н.И. Жемела .....37
- Тромбоцитопеническая пурпура при беременности (обзорная статья, клинический случай)  
Я.А. Егорова, В.А. Заболотнов, А.Н. Рыбалка .....41
- Surgical treatment of uterine sarcoma patients. Review  
V.S. Sukhin.....46

## В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ

- Изменение эритроцитарных показателей и роль пероральных препаратов железа у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения с анемией  
Н.И. Стуклов, Е.В. Сарапова .....50
- Особенности родоразрешения беременных с врожденными пороками матки  
Д.Б. Пашаева, Е.М. Алиева, А.Г. Эфендиева, Н.Ш. Алиева, С.С. Сафарова .....53
- Применение простагландинов в современной акушерско-гинекологической практике  
С.И. Жук .....56
- Сучасні клінічні аспекти аденоміозу  
П.М. Прудников .....60

- Оптимізація оперативних втручань у жінок з постгістеректомічним пролапсом  
Р.М. Банахевич, К.Б. Акімова, А.В. Єчин, К.О. Парієнко.....65
- Пути снижения послеоперационной боли  
О.В. Грищенко, А.Ю. Железняков, В.В. Бобрицкая .....68
- Современный взгляд на роль и место спермицидных контрацептивов в сохранении здоровья женщины  
И.Б. Вовк, О.Ю. Борисюк, Л.Н. Новик .....72
- Сучасні підходи до лікування синдрому виснаження яєчників  
А.Г. Корнацька, Г.В. Чубей.....77

## АКУШЕРСТВО

- Оценка опыта применения комбинированного растительного лекарственного препарата у беременных (многоцентровое ретроспективное наблюдательное исследование)  
В.Н. Серов, И.И. Баранов, Н.В. Протопопова, Л.В. Ткаченко, И.И. Кукарская .....80
- Стан нитрергічних систем у вагітних, що страждають на залізодефіцитну анемію  
І.А. Анчева.....86
- Опыт применения самоэлиминирующихся антагонистов у беременных с корригированной истмико-цервикальной недостаточностью  
Т.П. Шаблій .....89
- Оцінювання впливу психологічного стану жінок під час вагітності на рівень пролактину  
В.Г. Сюсюка.....94
- Порівняльні аспекти багатоплідної вагітності без та після використання допоміжних репродуктивних технологій  
В.Р. Василишин .....98
- Шляхи зниження частоти виконання кесарева розтину у жінок з вагітністю після застосування допоміжних репродуктивних технологій  
Ю.П. Вдовиченко, Н.П. Гончарук .....100
- Застосування гепатопротекторів у прекоцепційній підготовці вагітних груп ризику з екстрагенітальною патологією  
В.І. Пирогова, С.О. Шурпак, З.В. Сміх .....103

## ГИНЕКОЛОГИЯ

- К вопросу о лечении нарушений менструального цикла у женщин репродуктивного возраста  
А.О. Исламова.....106
- Клінічні аспекти ефективності та безпечності лікування хворих із хронічним кандидозом статевих органів препаратом ітраконазолу (Ітракон, Фармак)  
Ю.В. Андрашко, І.І. Хаща, Т.І. Чечерська, Г.М. Коваль .....110
- Диференційований підхід до реабілітації пацієнток після лапароскопічного лікування ендометріом  
В.І. Бойко, Т.М. Колесникова.....115



# ПОЛИЖИНАКС ПОЛИЖИНАКС ВИРГО НЕОМИЦИН+ПОЛИМИКСИН В+НИСТАТИН

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



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

*Две лекарственные формы для женщин разного возраста*

Per. № UA/10193/01/01 от 03.11.2009, № UA/7254/01/01

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

**Железодефицитная анемия**

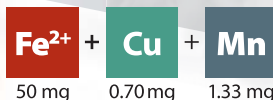
## Тотема

Железа глюконат, марганец, медь

**эффективное и удобное лечение  
для пациентов всех возрастов**



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



- 3 - Casparis D. et al. Effectiveness and tolerability of oral liquid ferrous gluconate in iron-deficiency anemia in pregnancy and in the immediate post-partum period: comparison with other liquid or solid formulations containing bivalent or trivalent iron. Minerva Ginecol. 1996 Nov;48(11):511-8
- 4 - Kovrigina ES et al. Modern methods of diagnostics of iron deficiency anemia in pregnant women and evaluation criteria of ferrotherapy efficacy. Gynecology - 2005 Vol. 7/2
- 5 - Mlyareklicze Z. et al. Efficacy of totHEMA® in the treatment of iron deficiency anemia in early childhood with concomitant copper deficiency. Georgian Med News 2005; (121):68-71.
- 6 - Milchev N. et al. Treatment of iron deficiency anaemia with ferrous gluconate Akush Ginekol (Sofia). 2004;43 Suppl 3:45-8.
- 7 - BSG. Guidelines for the management of iron deficiency anaemia. BSG Guidelines in Gastroenterology. May 2005.
- 8 - WHO Model Lists of Essential Medicines. 17<sup>th</sup> list, march 2011.

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

PC № UA/7854/01/01 Наказ МОЗ № 752 от 23.08.2013



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

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

# СОДЕРЖАНИЕ 5 (91)/2014

## Стан овариального резерву у жінок раннього репродуктивного віку, що не народжують, з ендометріомами яєчників

О.О. Трушкевич, О.Д. Мысенко, А.А. Довгань, А.А. Степур .....119

## Повышение эффективности методов индукции овуляции у женщин с поликистозом яичников

И.В. Лахно .....122

## Применение комбинации ципрофлоксацина и тинидазола в терапии неспецифических воспалительных процессов половых органов

Е.Н. Гопчук .....126

## Нарушение менструальной и репродуктивной функции у пациенток с ожирением

П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян, И.А. Полонец, И.С. Цехмистренко, И.В. Гужевская .....130

## ПОДРОСТКОВАЯ ГИНЕКОЛОГИЯ

---

### Особенности гормонального обеспечения аномальных маточных кровотечений в подростковом возрасте в современном социуме и негормональные методы их лечения

В.А. Дынник, Н.А. Щербина, А.А. Дынник .....136

## TORCH-ИНФЕКЦИИ И ЗППП

---

### Клинические особенности течения хронического гепатита С у беременных на фоне ВИЧ-инфекции

А.В. Бдюлева .....141

## Хронический цервицит и ВПЧ-инфекция в репродуктивном возрасте. Пути снижения диагностической и лечебной агрессии

Т.С. Качалина, Н.М. Шахова, О.В. Качалина, Д.Д. Елисеева .....144

## Роль комбинированных антибактериальных средств в комплексном лечении воспалительных заболеваний женских половых органов смешанной этиологии

Б.Г. Коган, Г.Д. Гордеева .....149

## ПЕРИНАТОЛОГИЯ И НЕОНАТОЛОГИЯ

---

### Оценка факторов эндотелиальной дисфункции при синдроме задержки роста плода

М.В. Макаренко .....154

### Инфекционная патология у новорожденных, вызванная стрептококками группы В

П.Н. Веропотвелян, И.В. Гужевская, Н.П. Веропотвелян, Т.Т. Нарытник .....156

### Профілактика перинатальної патології у жінок із захворюваннями печінки і травного тракту

І.В. Дорошенко .....160

## БЕСПЛОДИЕ И ПЛАНИРОВАНИЕ СЕМЬИ

---

### Особливості підготовки та проведення циклів допоміжних репродуктивних технологій у жінок із безпліддям та надлишковою масою тіла

Ю.Ф. Чернописька .....162

## ИСТОРИЯ МЕДИЦИНЫ




---

Бабичье дело .....168



Порушення менструального циклу?

# Циклодинон®

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



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




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

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

## Розкриваючи силу рослин

Запалення нирок? Цистит?

# Канефрон® Н

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



**Канефрон® Н. Таблетки, вкриті оболонкою:** 1 таблетка містить порошок висушених лікарських рослин: трави золототисячнику 18 мг, кореня любистку 18 мг, листя розмарину 18 мг. **Краплі оральні:** 100 г крапель містять 29 г водно-спиртового екстракту (1:16) з лікарських рослин: трави золототисячнику 0,6 г, кореня любистку 0,6 г, листя розмарину 0,6 г.  
**Показання.** Базисна терапія, а також як компонент комплексної терапії при гострих та хронічних інфекціях сечового міхура і нирок; хронічні неінфекційні захворювання нирок; профілактика утворення сечових каменів. **Протипоказання.** Підвищена індивідуальна чутливість до компонентів препарату. Пептична виразка у стадії загострення. Краплі не слід застосовувати як монотерапію у випадках порушень функції нирок. Не слід застосовувати Канефрон® Н для діуретичної терапії набряків, спричинених серцевою або нирковою недостатністю. **Умови відпуску.** Без рецепту. Р.п. № UA/4708/01/01; UA/4708/02/01.

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

**Виробник:** Біонорика (Німеччина)

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

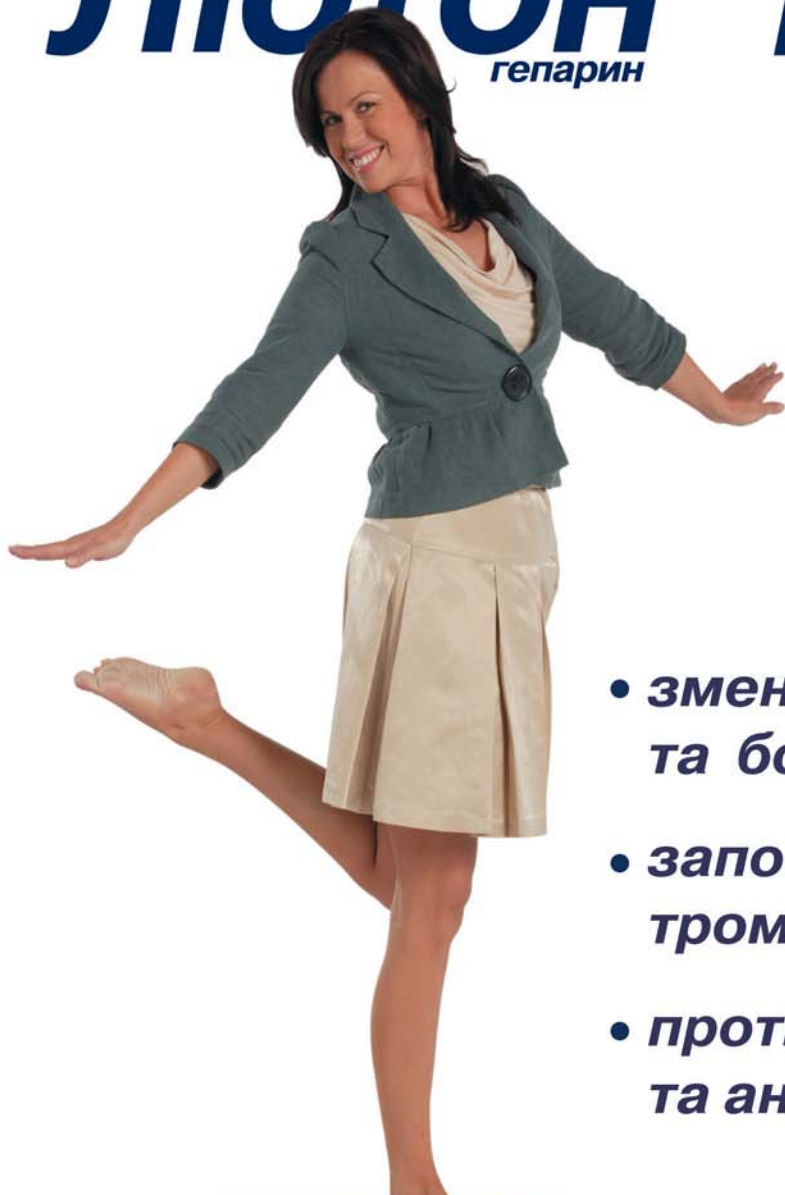
Для розміщення у спеціалізованих виданнях, призначених для медичних установ та лікарів, а також для розповсюдження на семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики. Матеріал призначений виключно для спеціалістів у галузі охорони здоров'я.



# Ліотон 1000<sup>®</sup>

гепарин

гель



- зменшення набряку та болю\*
- запобігання тромбоутворенню\*\*
- протизапальна та антиексудативна дії\*\*\*



Р.П. № UA/10905/01/01

\* Nazarov GF et al. [Mechanism of the antiexudative action of heparin]. *Biull Eksp Biol Med* 1979;87:304-5

\*\* Craig CR, Stitzel RE. *Modern pharmacology with clinical applications*. 6th ed. Baltimore, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2003

\*\*\* Wang L et al. Heparin's anti-inflammatory effects require glucosamine 6-O-sulfation and are mediated by blockade of L- and P-selectins. *J Clin Invest* 2002; 110:127-36.

**Склад лікарського засобу:** діюча речовина: 1 г гелю для зовнішнього застосування містить 1000 МО гепарину натрієвої солі; допоміжні речовини: етанол 96%, карбомер 940, триетаноламін, метилпарабен (E 218), пропілпарабен (E 216), олія неролієва, олія лавандова, вода очищена. **Лікарська форма.** Гель. Безбарвний або зі злегка жовтуватим відтінком, майже прозорий гель в'язкої консистенції, з приємним запахом. **Назва і місцезнаходження виробника.** А. МЕНАРІНІ Мануфактурінг, Логістікс енд Сервісес С.р.л. Віа Сете Санті 3, 50131 Флоренція, Італія. **Фармакотерапевтична група.** Засоби, що застосовуються при варикозному розширенні вен. Код АТС C05B A03. **Показання для застосування.** Лікування захворювань поверхневих вен, таких як варикозне розширення вен і пов'язаних з ним ускладнень, флеботромбоз, тромбоз, поверхневий перифлебіт. Післяопераційний варикозний флебіт, ускладнення після хірургічного видалення підшкірної вени ноги. Травми та забиті місця, інфільтрати та локалізовані набряки, підшкірні гематоми. Травми та розтягнення м'язово-сухожильних та капсуло-зв'язочних структур. **Протипоказання.** Підвищена чутливість до гепарину або до будь-якого іншого компонента препарату, трофічні виразки ніг, що кровоточать, відкриті та/або інфіковані рани, геморагічний діатез, пурпура, тромбозитопенія, гемофілія. Схильність до кровотеч. **Особливі застереження.** Застосування у період вагітності або годування груддю. Дані стосовно застосування препарату під час вагітності або годування груддю відсутні. Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Препарат не впливає на здатність керувати транспортом або обслуговувати механізми. **Діти.** Внаслідок обмеженого досвіду застосування препарат не слід призначати дітям. **Спосіб застосування та дози.** Дорослим застосовувати препарат 1-3 рази на добу. На уражену ділянку шкіри наносити 3-10 см гелю та обережно втирати. Тривалість лікування визначається тяжкістю перебігу захворювання. **Передозування.** Збільшення передозування препарату догепер не описані. Дію гепарину можна нейтралізувати за допомогою протаміну сульфату. **Побічні ефекти.** В окремих випадках можуть спостерігатися реакції гіперчутливості, такі як почервоніння, свербіж та притупленість шкіри, відчуття печіння, шкірний висип, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, геморагії, інди – виникнення невеликих пустул, пухирців або пухирів, що швидко минають після припинення застосування препарату. При нанесенні на великі ділянки шкіри можливі системні побічні реакції. **Категорія відпуску.** Без рецепта.

Інформація для спеціалістів з охорони здоров'я. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.



**ПРИЛИВ  
ЖИТТЄВИХ СИЛ!**



# ЛАТОЯ

LACTOFERRIN

- доведена ефективність в корекції залізодефіцитних станів<sup>1</sup>
- неперевершена безпека у порівнянні з препаратами заліза<sup>2</sup>
- курс застосування – 30 днів<sup>3</sup>



1. Paesano R1, Torcia F, Berlutti F, Pacifici E, Ebano V, Moscarini M, Valenti P. Oral administration of lactoferrin increases hemoglobin and total serum iron in pregnant women. *Biochem Cell Biol.* 2006 Jun;84(3):377-80.  
2. Nappi C, Tommaselli GA, Morra I, Massaro M, Formisano C, Di Carlo C. Efficacy and tolerability of oral bovine lactoferrin compared to ferrous sulfate in pregnant women with iron deficiency anemia: a prospective controlled randomized study. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2009;88(9):1031-5.  
3. Paesano R, Berlutti F, Pietropaoli M, Goolsbee W, Pacifici E, Valenti P. Lactoferrin efficacy versus ferrous sulfate in curing iron disorders in pregnant and non-pregnant women. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2010 Apr-Jun;23(2):577-87.





ГОЛОВНА ПОДІЯ РОКУ ДЛЯ ФАХІВЦІВ ГАЛУЗИ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я

# IMF V МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ ФОРУМ 5 років

ІННОВАЦІЇ В МЕДИЦИНІ – ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ

14–16 жовтня 2014 року

КИЇВ ЕКСПО ПЛАЗА ufi Україна, Київ, вул. Салютна, 2-Б

**За підтримки:**

- Кабінету Міністрів України
- Комітету Верховної Ради України з питань охорони здоров'я
- Міністерства охорони здоров'я України
- Державної служби України з лікарських засобів

**Організатори:**



**Співорганізатори:**



Генеральний партнер: **TOSHIBA** Leading Innovation >>>

Соціальний партнер: **Розвиток України**

Міжнародні партнери: **TURKEL FAIR ORGANIZATION**

**Партнери:**



MEDRadiology  
 MEDLab  
 MEDTech  
 MEDSolutions  
 MEDRehab&Physio  
 MEDCleanTech  
 MEDInnovation  
 MEDDent  
 MEDEsthetics

**MEDICAEXPO** | **PHARMAEXPO**  
 МІЖНАРОДНА | МІЖНАРОДНА  
 ВИСТАВКА ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я | ФАРМАЦЕВТИЧНА ВИСТАВКА



**III МІЖНАРОДНИЙ МЕДИЧНИЙ КОНГРЕС\***  
 «Впровадження сучасних досягнень  
 медичної науки в практику охорони здоров'я України»

\* Конгрес внесено до «Реєстру з'їздів, конгресів, симпозіумів та науково-практичних конференцій, які проходять в 2014 році», затверджений МОЗ України та НАМН України

**50** | науково-практичних заходів

**!** | передбачена видача сертифікатів

**600** | українських та зарубіжних доповідачів - експертів

практичні майстер-класи, школи, підвищення кваліфікації

**16 000** | фахівців

весь спектр обладнання, техніки, інструментарію для медицини

**400** | компаній учасниць з 20 країн

всесвітньо відомі бренди, нові торгові марки



Одночасно з Форумом відбудеться

**III МІЖНАРОДНА ВИСТАВКА МЕДИЧНОГО ТУРИЗМУ, SPA&WELLNESS**



**СТАНЬ ЧАСТИНОЮ МАСШТАБНОЇ МІЖНАРОДНОЇ ПОДІЇ!**

З питань участі у Форумі: ☎ +380 (44) 526-93-09 @ med@imt.kiev.ua  
 З питань участі у Конгресі: ☎ +380 (44) 526-92-89 @ congress@medforum.in.ua

[www.medforum.in.ua](http://www.medforum.in.ua)



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

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

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

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

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

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

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

Необходимый минимум – 90% правильных ответов.

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

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

**За правильные ответы на тесты к статье:  
«Трибестан в комплексной терапии  
воспалительных заболеваний органов малого  
таза у женщины» (Е.Н. Гопчук):**

Артеменко Е.И.  
Артюх Л.П.  
Барон В.В.  
Быстров Л.А.

Гулько Л.Г.  
Мельничук В.К.  
Николишин З.В.  
Радченко И.И.  
Садова М.А.  
Стеценко В.И.  
Тугушвили М.Р.  
Чеботарева Н.А.

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

# Селективные фитомолекулы® в комбинированной терапии доброкачественных дисгормональных пролиферативных заболеваний женской репродуктивной системы при дисфункции щитовидной железы

**В.И. Пирогова, С.А. Шурпак**

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

В статье приведены данные об эффективности препарата Тазалок™ при использовании его в комплексе с сублингвальным микронизированным прогестероном в терапии множественных дисгормональных доброкачественных заболеваний репродуктивных органов в сочетании с патологией щитовидной железы (ЩЖ). Комплексная терапия обеспечила в 90% случаев позитивный клинический эффект, объективно подтвержденный ультразвукографическими, биохимическими, иммунохемиллюминесцентными методами в отличие от монотерапии гестагенами (76,7%). Доказано, что позитивный клинический эффект у пациенток с субклиническим гипотиреозом и множественными дисгормональными доброкачественными заболеваниями репродуктивных органов, принимавших Тазалок™, связан с синергичностью воздействия биологически активных компонентов и многовекторными универсальными терапевтическими эффектами препарата и объясняется улучшением или полным восстановлением в период терапии иерархических механизмов гормональной регуляции, а также тропики и рецепторного аппарата органов-мишеней и ЩЖ. Полученные данные позволяют рекомендовать Тазалок™ как препарат выбора для базисной и комплексной терапии дисгормональных гиперпролиферативных заболеваний гормонзависимых органов при дисфункции ЩЖ.

**Ключевые слова:** дисгормональная патология репродуктивных органов, субклинический гипотиреоз, Тазалок™.

Доброкачественные пролиферативные заболевания женской репродуктивной системы – миома матки, генитальный эндометриоз, гиперплазия эндометрия, мастопатия занимают ведущее место в структуре общей гинекологической заболеваемости, причем сочетанная патология составляет от 30% до 90,1% [4, 11]. В настоящее время в экономически развитых странах наблюдается неуклонный рост гинекологической заболеваемости как инфекционной, так и неинфекционной природы, в том числе гиперпластических процессов, доброкачественных и злокачественных опухолей женской репродуктивной системы, наряду с увеличением заболеваемости классическими «болезнями цивилизации»: ожирением, сахарным диабетом 2-го типа и другими [5, 12]. Чрезвычайно широкая их распространенность, а также высокая частота сочетанной патологии (так называемого гиперпластического синдрома) негативно влияют на качество жизни и состояние репродуктивного здоровья женщин, что придает этой важнейшей медицинской проблеме социальную значимость.

Хотя патогенез доброкачественных пролиферативных заболеваний до сих пор остается дискуссионным и до конца не изученным, традиционно все они считаются гормонзависимыми патологиями, ключевым фактором возникновения которых яв-

ляется гиперэстрогения. Эстрогены, взаимодействуя со специфическими эстрогеновыми рецепторами в клетках-мишенях, инициируют внутриклеточные регуляторные сигналы, активирующие экспрессию эстроген-респонсивных генов, большая часть которых прямо или опосредованно контролирует клеточную пролиферацию [5]. На сегодня доказано, что определяющим фактором, стимулирующим клетки эстрогензависимых органов и тканей к патологическому росту, является не сам абсолютный или относительный уровень эстрадиола, а нарушение баланса его метаболитов, имеющих разную способность к активации клеточной пролиферации, а именно, 2 и 16 $\alpha$ -гидрокси-производных эстрогена: если отмечается повышенный уровень 16 $\alpha$ -гидроксиэстрогена (16 $\alpha$ -ОНЕ1), патологические пролиферативные процессы в гормонзависимых органах и тканях многократно усиливаются.

Обоснование определяющей роли половых стероидных гормонов в контроле над циклическими изменениями в репродуктивной системе и, как следствие, в развитии гиперпластических заболеваний репродуктивных органов, обусловило главенствующее место гормональных методов лечения, которые до сих пор являются основными в арсенале врачей-гинекологов [4, 6].

Параллельно с пониманием ограниченности возможностей гормональной терапии было установлено, что молекулярную основу патогенеза гиперпластических заболеваний репродуктивных органов составляет не только эстрогензависимая клеточная пролиферация, но и пролиферативные сигнальные пути, стимулируемые факторами роста и цитокинами. Помимо неконтролируемой клеточной пролиферации, трансформированную клетку от нормальной отличает уход от запрограммированной клеточной гибели (апоптоза), патологический неангиогенез, а также способность к инвазии и метастазированию. К этим признакам часто добавляется наличие воспалительной компоненты, обусловленной активацией провоспалительных сигнальных каскадов в клетках с аномально высоким пролиферативным потенциалом [19].

Таким образом, наряду с абсолютной или относительной гиперэстрогенией важнейшую патогенетическую роль в возникновении доброкачественных пролиферативных заболеваний играют процессы гормоннезависимой клеточной пролиферации, апоптоза, неангиогенеза, инвазии и хронического воспаления. Следовательно, для лечения таких заболеваний необходимо осуществлять комплексное воздействие не только на гормональный путь стимуляции клеточной пролиферации, но и влиять одновременно на несколько звеньев патогенеза, модулируя активность максимально большого числа молекулярных мишеней, опосредующих вышеперечисленные биологические процессы [20].

В последнее время все более актуальной становится проблема сочетанной патологии репродуктивной системы и ЩЖ [6, 15, 16].



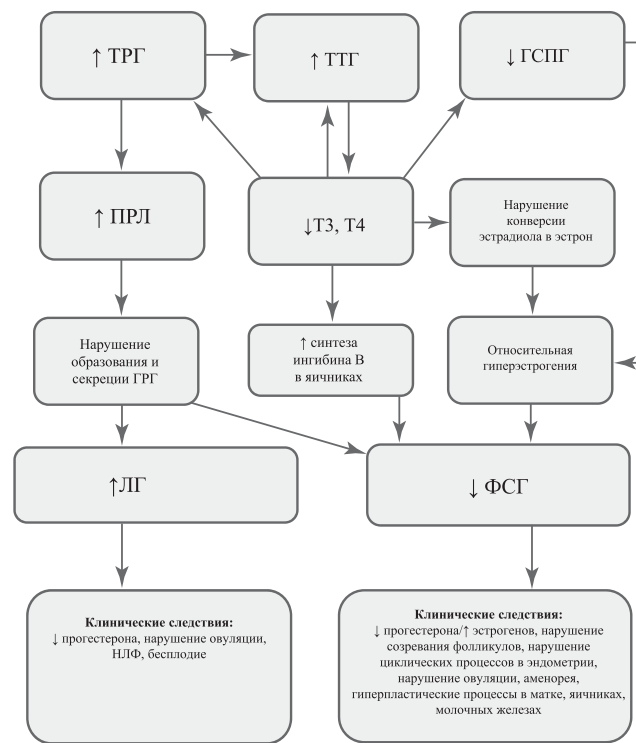
Многочисленными клиническими исследованиями доказано, что стрессовые ситуации, иммунные нарушения, инфекционные заболевания, а также структурные и функциональные расстройства в гипоталамо-гипофизарной системе могут приводить к нарушению биосинтеза как тиреоидных, так и половых стероидных гормонов [11, 13]. В то же время дисфункция того или иного звена эндокринной системы определяется не только гипер- или гипопродукцией гормонов, но и снижением их биологической активности на фоне нормального содержания в сыворотке крови [18]. Недостаток или избыток тиреоидных гормонов (особенно Т3) сказывается практически на всех процессах жизнедеятельности, ибо воздействие их происходит на клеточных и даже на молекулярных уровнях во всех органах и системах организма [13, 20]. При снижении уровня тироксина (Т3) и трийодтиронина (Т4) по механизму обратной связи существенно возрастает выработка тиротропин-релизинг-гормона (ТРГ) в гипоталамусе и тиреотропного гормона (ТТГ) в гипофизе, что в свою очередь стимулирует продукцию пролактина (ПРЛ), инициирует секрецию ингибина В в яичниках и угнетает выработку соматотропного гормона (СТГ), способствует формированию синдрома относительной эстрогенной доминанты в организме женщины, недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла (НЛФ), гипоменструального синдрома, расстройствам овуляции и фертильности (рис. 1). Поэтому повышение уровня эстрогенов при снижении уровня прогестерона при гипотиреозе сегодня рассматривается как один из механизмов возрастания частоты гиперпролиферативных процессов в органах-мишенях [11, 12]. Сложные гормональные взаимоотношения, развивающиеся у женщин с дисфункцией ЩЗ, создают предпосылки для возникновения не только монотопических гиперпластических процессов, но и одновременного поражения ими практически всех органов репродуктивной системы, т.е. развития так называемого гиперпластического синдрома [7, 12]. Пациенты с гиперпластическим синдромом (сочетанные дисгормональные гиперпролиферативные процессы) репродуктивных органов и дисфункцией ЩЗ при наличии гормонального дисбаланса, выраженной недостаточности лютеиновой фазы в сочетании с железодефицитной анемией, метаболическими нарушениями являются сложной группой пациентов, требующей комплексного и длительного лечения, которое должно учитывать гормональные, метаболические особенности пациентки, сопутствующую патологию [17].

Достаточно большая частота оперативных вмешательств обусловлена именно запущенностью гиперпластических процессов в репродуктивной системе, что является результатом многих факторов, и в том числе говорит о незнании или нежелании использовать адекватное и своевременное консервативное лечение гиперпластических процессов врачами амбулаторно-поликлинического звена [7].

Несмотря на то, что история лечения доброкачественных дисгормональных заболеваний репродуктивных органов имеет немалую историю, на сегодня не существует единой точки зрения на методы терапии этого заболевания. До сих пор не создана единая модель патогенетической терапии, которая позволила бы выработать рекомендации по оптимальному выбору рациональных медикаментозных комплексов, спорным является вопрос адекватной продолжительности терапии.

Современный арсенал лекарственных средств для лечения дисгормональной пролиферативной патологии репродуктивных органов чрезвычайно обширен – он включает ряд фармакологических групп, насчитывающих десятки препаратов с различными механизмами действия.

На данный момент наряду с традиционной гормональной терапией у этой группы пациенток рекомендуется использование фитопрепаратов как в режиме монотерапии, так и в комплексе с гормональными препаратами. На современном этапе клинические подходы требуют не только создания максималь-



**Рис.1** Ключевые механизмы дисгормональных нарушений репродуктивных органов при заболеваниях щитовидной железы с проявлениями гипотиреоза [2]

ТРГ – тиротропин-релизинг-гормон, ТТГ – тиреотропный гормон, ПРЛ – пролактин, ГРГ – гонадотропин-релизинг-гормон, ЛГ – лютеинизирующий гормон, ФСГ – фолликулостимулирующий гормон, Т3 – трийодтиронин, Т4 – тироксин, ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны.

но эффективных поликомпонентных схем лечения, но и избегать полипрагмазии. Кроме этого, необходимо учитывать противопоказания к назначению лекарственных препаратов и обеспечивать максимальную безопасность и комфортность лечебного процесса для пациентки. По данным литературы, эффективность фитопрепаратов при разных вариантах клинического течения сочетанных нозологий может достигать 40–87%. Преимуществом таких препаратов является низкая токсичность и возможность длительного применения без риска развития серьезных побочных эффектов.

В этой связи использование в терапии множественных дисгормональных доброкачественных заболеваний репродуктивных органов в сочетании с патологией ЩЖ препаратов природного происхождения, регулирующих кровоснабжение, трофику, метаболизм и функциональное состояние репродуктивной системы и других органов находит все большее распространение и требует дальнейшего изучения.

Особенно интересны препараты, состав которых представлен уникальной комбинацией селективных фитомолекул. Селективные фитомолекулы® – современная генерация высокотехнологичных соединений растительного происхождения, результат экологически благоприятных условий культивации, научно обоснованной качественной и количественной селекции определенных молекул, их стандартизации и клинически доказанной эффективности. В отличие от химических средств селективные фитомолекулы® не наносят вреда даже при длительном применении, при этом они не уступают, а иногда превосходят эффективность синтетических препаратов, поэтому используются как альтернатива или мощное дополнение последним. В отличие от обычных растительных продуктов селективные фитомолекулы® содержат уникальные запатенто-

ванные молекулярные композиции, эффективность и безопасность которых доказаны многочисленными исследованиями *in vivo* [3, 14].

В данном контексте вызывает интерес многокомпонентный растительный негормональный препарат Тазалок™ (фармацевтическая компания ООО «Универсальное агентство «Про-Фарма», производства Густав Кляйн, Германия), представляющий собой настойку (1:10) смеси лекарственного растительного сырья: корня лабазника шестилепесткового, свежего корня петрушки кучерявой, свежего корня сельдерея, травы подмаренника настоящего, травы ленка обыкновенного, цветков календулы, лекарственных растений, которые давно используют в народной медицине и официально признаны современной фармакотерапией. Химико-фармацевтический анализ основных действующих веществ препарата Тазалок™ показал наличие в его составе терпеноидов (петрушка, сельдерея), тритерпеноидов (календула), флавоноидов (лабазник, петрушка, ленок, сельдерея), иридоидов (подмаренник), алкалоидов (ленок), которые оказывают гормонкорректирующее влияние: антиэстрогенное, антиандрогенное, прогестеронмодулирующее; нормализуют показатели гормонов жировой ткани и их взаимосвязь с гипофизарно-надпочечниковой и гипофизарно-яичниковой системами; проявляют противовоспалительное, противоотечное, седативное и общеукрепляющее действие [8-10]. Тазалок™ относят к *rhuo*-SERM с низкой эстрогенопозитивной активностью, т.е. к «растительным антиэстрогенам», поскольку его селективные фитомолекулы® обладают способностью блокировать рецепторы эстрогенов в яичниках, грудных железах и в матке, угнетать активность ароматаз в периферических органах и тканях [3]. Таким образом, Тазалок™ является препаратом, который уменьшает выраженность синдрома относительной эстрогенной доминанты, способствует нормализации гормонального фона в организме женщины, препятствует развитию гиперпластических процессов в репродуктивных органах. Особого внимания заслуживают такие компоненты препарата, как лабазник, подмаренник и льнянка, в практической медицине использующиеся в растительных сборах при недостаточности функции ЩЖ [1].

Учитывая доказанные на сегодня фармакологические эффекты оригинального комплексного лекарственного препарата Тазалок™ в лечении различной патологии репродуктивной сферы женщины, а также тонкие грани взаимодействия между гормонзависимыми органами, логично предположить, что применение его будет эффективным в комплексе лечения множественных дисгормональных доброкачественных заболеваний репродуктивных органов, в том числе в сочетании с патологией ЩЖ.

**Цель исследования:** изучение эффективности и безопасности комплексной терапии препаратом Тазалок™ и гестагенами гиперпластического репродуктивного синдрома у пациенток с патологией ЩЖ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинические методы диагностики включали анкетирование сплошным методом по специально разработанной анкете, консультации терапевта, эндокринолога и маммолога, измерение артериального давления, ЭКГ, окружности талии, массы тела, вычисление индекса массы тела (ИМТ) по формуле:  $ИМТ = \frac{\text{масса тела, кг}}{(\text{рост, м})^2}$ , общие клинические анализы крови и мочи.

Биохимические исследования включали определение концентрации глюкозы плазмы крови глюкозооксидазным методом с использованием наборов фирмы Randox (Великобритания), концентрации общего холестерина, липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови методом прямого определения с использованием наборов фирмы Cognau (Польша).

Уровни гонадотропных гормонов гипофиза: тиреотропного (ТТГ), фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ), пролактина (ПРЛ) и стероидных гормонов яичников – эстрадиола (Э) и прогестерона (П) в сыворотке крови определяли иммунохемилюминесцентным методом с использованием тест-систем Roche Diagnostics (Швейцария) на анализаторе Cobas 6000.

В комплексе обследования для исключения патологии ЩЖ включали определение уровня антител к тиреоидной пероксидазе (АТПО) в сыворотке крови (норма до 35 ед/мл). При отклонениях от нормы значений ТТГ (0,27–4,0 мМЕ/л) определяли концентрацию в крови свободного тироксина (14,3–26,1 пмоль/л). При оценке уровня ТТГ, основываясь на данных литературы, как оптимальный, отражающий истинное эутиреоидное состояние ЩЖ, принимали уровень в пределах 0,5–2,0 мМЕ/л.

УЗИ ЩЖ проводили линейным датчиком 8 МГц с цветным доплеровским картированием, УЗИ органов малого таза и грудной железы – на аппарате Aloka SSD 1400 (фирма Aloka, Япония) с использованием конвексных датчиков с частотой 3,5 и 5 МГц. Объем железы до 18 мл рассценивали как соответствующий норме. При обнаружении пальпируемого и/или превышающего в диаметре 1 см при УЗИ узлового образования пациенток в дальнейшем исследование не включали.

Статистический анализ фактического материала был выполнен с применением статистических программ Statistica 6.0. Критический уровень значимости (*p*) при проверке гипотез равен 0,05 с учетом множественных сравнений.

**Цель I этапа исследования:** изучение распространенности патологии ЩЖ среди женщин репродуктивного возраста при наличии или отсутствии гиперпластического гинекологического синдрома.

На I этапе исследования для изучения распространенности патологии ЩЖ среди женщин репродуктивного возраста при наличии или отсутствии гиперпластического гинекологического синдрома проведено скрининговое обследование 155 женщин в возрасте 20–37 лет, выбранных случайным способом по базе амбулаторных данных из числа проживающих в г. Львове и Львовской области, ранее не обследованных на наличие патологии ЩЖ.

Средний возраст женщин на момент обследования –  $30,3 \pm 5,7$  (20,0; 37,0) года.

Для анализа результатов комплексного клинического обследования пациентки были разделены на две группы:

Основную группу составили 69 пациенток с гиперпластическим синдромом (с двумя и более гиперпластическими процессами органов репродуктивной системы: гиперплазия эндометрия, аденомиоз, наружный генитальный эндометриоз, фиброзно-кистозная мастопатия),

Группу сравнения составили 86 женщин без гинекологической патологии с овуляторным МЦ.

Средний возраст женщин основной группы составил  $30,3 \pm 3,2$  года, группы сравнения –  $29,6 \pm 2,5$  года.

У 42% пациенток основной группы возраст менархе соответствовал 12–13,9 года, в то же время у 58% женщин возраст менархе был выше популяционного ( $p < 0,05$ ), тогда как в группе сравнения у большинства женщин возраст менархе соответствовал 12–13 годам (70,9%,  $p < 0,05$  по отношению к основной группе). Нарушения МЦ были преобладающими в основной группе (69,6% в основной группе,  $p < 0,001$ , по отношению к группе сравнения 3,5%).

У 29,0% женщин основной группы в анамнезе были потери беременности в разные сроки, внематочные беременности. В целом репродуктивные потери, искусственное прерывание беременности и связанные с ними последующие гормональные нарушения достоверно чаще наблюдались ( $p < 0,001$ ) в группе



# ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

Таблица 1

## Жалобы пациенток при первичном обращении

Показатель	Группы обследованных	
	Основная (n=69)	Сравнения (n=86)
	%	%
Нерегулярный МЦ	69,6*	-
Меноррагия	15,9	-
Метроррагия	14,5	-
Бесплодие	18,8	-
Масталгия	44,9	-
Циклическая мастодиния	20,3*	5,8
Дисменорея	34,8*	3,5
Диспареуния	13,0	-
Утомляемость	44,9*	8,1
Сонливость	30,4*	2,3
Общая слабость	14,5	-
Отечность	26,1	-
Головная боль (периодически)	21,7*	5,8
Головокружение (периодически)	11,6	-
"Радикулярная" боль	23,2	-
Парестезии	13,0	-
Ощущение зябкости	14,5	-
Нарушение моторики кишечника	7,3	-
Снижение работоспособности	72,5*	4,7

Примечание: p<0,05 по сравнению с группой сравнения.

женщин с доброкачественными пролиферативными дисгормональными заболеваниями репродуктивных органов.

Несмотря на принадлежность к одной возрастной группе у женщин основной группы соматические заболевания встречались в несколько раз чаще, чем в группе сравнения. Среди экстрагенитальной патологии обращали на себя внимание избыточная масса тела (индекс массы тела - ИМТ в среднем  $27,8 \pm 1,3$  кг/м<sup>2</sup>) у 27,5% женщин основной группы при 5,8% в группе сравнения (p<0,05) и ожирение I степени (5,8% и 2,3% соответственно). В основной группе наиболее часто встречалась гипохромная железодефицитная анемия (21,7%) при отсутствии таковой в группе сравнения, что объясняется высокой частотой циклических и ациклических маточных кровотечений в основной группе.

При нарушениях функционального состояния ЩЖ пациентки часто не имеют специфических жалоб и характерной клинической картины.

Жалобы, которые предъявляли пациентки в начале обследования, условно можно было разделить на общесоматические и характерные для гинекологической патологии (табл. 1).

Только у 3,5% группы сравнения отмечена дисменорея при 30,4% в основной группе (p<0,05). Масталгия имела место у 44,9% при отсутствии в группе сравнения, однако циклическую мастодинию отмечали 5,8% женщин группы сравнения, в то время как подобные жалобы высказывали 20,3% пациенток основной группы (p<0,05).

Оценка тиреоидного статуса пациенток на основе уровней ТТГ, принятых за норму (0,27–4,0 мМЕ/л), эутиреоидный статус имели 43,5% пациенток основной группы и 81,4% – группы сравнения (p<0,05).

Однако если оценивать тиреоидный статус пациенток, исходя из данных литературы, что оптимальным, отражающим истинное эутиреоидное состояние ЩЖ, является уровень ТТГ в сыворотке крови 0,5–2,0 мМЕ/л, то истинное эутиреоидное состояние имело место только у 18,8% пациенток основной группы, тогда как в группе сравнения – у 62,8% женщин (p<0,05). По характеру нарушения функции ЩЖ субклинический гипотиреоз выявлен у 49,3% женщин основной группы, в то время как в группе сравнения субклинический гипотиреоз диагностирован у 9,3% пациенток (p<0,001). У всех женщин с субклиническим гипотиреозом уровни тиреоидных гормонов были в пределах физиологической нормы (свободный Т4  $19,8 \pm 4,1$  пмоль/л). Манифестный гипертиреоз при уровне ТТГ более 10 мМЕ/л и снижении уровня свободного Т4 ( $8,3 \pm 1,1$  пмоль/л) диагностирован у 7,3% женщин основной группы.

В группе сравнения частота носительства АТПО составила 10,5% (9 случаев) (выявление антител на фоне нормальной функции и УЗ-структуры ЩЖ).

Гиперплазия ЩЖ I степени отмечена у 65,2% пациенток основной группы и 16,3% – группы сравнения. Настораживает факт, что в основной группе у 13,0% имелась гиперплазия ЩЖ II степени, что не было ни зафиксировано, ни назначено обследование при предыдущих визитах к врачам разного профиля.

Одной из причин развития гипотиреоза является аутоиммунный тиреоидит. По данным диагностически значимых уровней АТПО при наличии других диагностических критериев (УЗ-признаки аутоиммунной патологии – диффузное снижение эхогенности ткани ЩЖ, увеличение объема ЩЖ более 18 мл, изменения уровня ТТГ) аутоиммунный тиреоидит диагностирован у 56,5% пациенток основной группы и у 9,3% – группы сравнения. Только в одном случае при обследовании пациентки с манифестным гипотиреозом был выявлен узловой зоб.

Таблица 2

## Уровни гонадотропных гормонов и стероидных гормонов яичника у женщин основной группы в зависимости от функционального состояния ЩЖ

Функциональное состояние ЩЖ	Гонадотропные гормоны и стероидные гормоны яичника						
	ФСГ, мМЕ/мл	ЛГ, мМЕ/мл	ЛГ/ФСГ	ПРЛ, нг/мл	Э, пмоль/л	П, нмоль/л	Э/П
Группа сравнения (без патологии ЩЖ) (n=70)							
Эутиреоз	6,2±1,1	5,6±1,5	0,9±0,4	17,5±2,1	139,7±8,2	28,3±1,2	5,0±0,2
Основная группа (n=69)							
Эутиреоз (n=30)	6,4±1,3	10,5±2,4*	1,6±0,1*	18,5±1,3	148,1±29,2	16,2±2,4*	9,1±0,3*
Субклинический гипотиреоз (n=34)	5,0±2,9	12,5±2,6*	2,9±0,2*	23,2±5,5*	113,7±14,7	9,8±2,1*	11,5±0,2*
Манифестный гипотиреоз (n=5)	3,1±0,9	7,9±0,5**	2,6±0,1*	45,6±4,6***	94,9±4,8*	7,6±8,2*	12,5±0,1*

Примечания: \* – p<0,05 по сравнению с женщинами с эутиреозом без пролиферативных процессов репродуктивных органов; \*\* – p<0,05 по сравнению с женщинами с субклиническим гипотиреозом.

Исследование уровня гонадотропных гормонов в сыворотке крови показало для всех пациенток основной группы с сочетанными гиперпролиферативными процессами отсутствие цикличности гонадотропной активности, с повышением уровня ЛГ у пациенток с субклиническим гипотиреозом и снижением ФСГ и ЛГ у женщин при манифестном гипотиреозе по сравнению с группами больных в состоянии эутиреоза, что приводит к увеличению индекса ФСГ/ЛГ (табл. 2).

Длительное влияние повышенных или нормальных уровней эстрогенов при нарушении обратных связей в системе гипоталамус–гипофиз–яичники клинически проявляется ановуляторными циклами, персистенцией фолликулов, недостаточностью лютеиновой фазы.

Показательно изменение соотношения Э/П: у женщин с эутиреоидным состоянием при отсутствии дисгормональных гиперпролиферативных процессов репродуктивных органов (группа сравнения) соотношение Э/П составило  $5,0 \pm 0,2$ , тогда как у пациенток с дисгормональными гиперпролиферативными процессами репродуктивных органов (основная группа) при тенденции к повышению уровня Э ( $p > 0,05$ ) и достоверном снижении уровня П ( $p < 0,05$ ) соотношение Э/П составило  $9,1 \pm 0,3$ , при субклиническом гипотиреозе выросло до  $11,5 \pm 0,2$ , что свидетельствует о прогрессировании гипопрогестеронемии.

Согласно данным литературы, при гипотиреозе изменяется метаболизм Э: вместо нормального 2-гидроксилирования с образованием активных катехоэстрогенов происходит преимущественно 16-гидроксилирование с образованием 16β-гидроксистерона (16β-ОНЕ<sub>1</sub>) с метаболизмом в эстриол, что не обеспечивает адекватного механизма обратной связи в регуляции секреции гонадотропинов.

Другим важным патогенетическим звеном, влияющим на развитие диффузной доброкачественной пролиферации эндометрия, железистого эпителия грудной железы является ПРЛ. Увеличение уровня ПРЛ оказывает прямое стимулирующее действие на пролиферативные процессы в периферических органах-мишенях. Анализ динамики уровня ПРЛ при субклиническом и манифестном гипотиреозе у пациенток с дисгормональными гиперпролиферативными процессами репродуктивных органов (основная группа) показал, что при субклиническом гипотиреозе разброс уровней ПРЛ в сыворотке крови находится как в пределах возрастной нормы, так и превышает ее  $23,2 \pm 5,5$  нг/мл (16; 29), что не коррелирует с уровнями ТТГ, в то же время у всех пациенток с манифестным гипотиреозом наблюдалось повышение уровня ПРЛ –  $45,6 \pm 4,6$  нг/мл.

Со стороны грудной железы данное состояние, сопровождающееся дефицитом П на фоне относительной гипоэстрогемии (снижение уровня метаболически активных фракций эстрогенов), приводит к изменению состояния рецепторной системы в грудных железах и развитию в них дисгормональных гиперплазий.

По данным клинического исследования и УЗИ грудных желез фиброзно-кистозная мастопатия была диагностирована у 88,4% пациенток основной группы и 8,1% пациенток группы сравнения (у всех женщин имелись клинические признаки фиброзно-кистозной мастопатии, подтвержденной сонографически).

Диффузная форма аденомиоза при обследовании диагностирована у 39,1% пациенток основной группы, наружный генитальный эндометриоз – у 15,9% женщин.

Повышение уровня ПРЛ, кроме влияния на органы-мишени, приводит к изменению вегетативных реакций: мигреноподобной головной боли, отекам конечностей, к боли и вздутию живота. Выраженность пролиферативных изменений не всегда коррелирует со степенью выраженности нарушения функции ЩЖ. При этом у женщин с гипотиреозом и дисгормональными гиперпролиферативными процессами репродуктивных органов прослеживается тенденция к увеличению выраженности

этих изменений в связи с вовлечением в процесс большего числа факторов регуляции (не только гормональных, но и метаболических, неврологических и т.д.).

В основной группе гиперплазия эндометрия в сочетании с фиброзно-кистозной мастопатией в 2,8 раза чаще выявлялись у женщин с субклиническим гипотиреозом. Анализ результатов гистологического исследования проб эндометрия, полученных при пайпель-биопсии, показал, что у пациенток основной группы с субклиническим гипотиреозом простая гиперплазия эндометрия выявлялась в 2,1 раза чаще, чем комплексная гиперплазия эндометрия, в то время как при манифестном гипотиреозе имела место только комплексная гиперплазия, в одном случае – с атипией. Недостаточность лютеиновой фазы с одинаковой частотой наблюдалась при эутиреоидном состоянии и субклиническом гипотиреозе.

Клинические проявления дисгормональных гиперпролиферативных процессов репродуктивных органов при патологии функции ЩЖ определяются также наличием или отсутствием метаболических нарушений.

Избыточную массу тела или ожирение имели 33,3% женщин основной группы, среди них все с патологией ЩЖ. Результаты исследования обменных процессов подтвердили данные литературы о значимости обменных расстройств для распространенности и клинических проявлений дисгормональных гиперпролиферативных процессов репродуктивных органов.

У 81,2% пациенток основной группы отмечалась гипопротеинемия и диспротеинемия, наиболее выраженная у женщин с манифестным гипотиреозом. Среднее содержание общего белка в сыворотке крови у женщин с дисгормональными гиперпролиферативными процессами репродуктивных органов и эутиреоидным состоянием составило  $63,8 \pm 1,4$  г/л, у больных с субклиническим гипотиреозом –  $60,3 \pm 1,2$  г/л, у женщин с манифестным гипотиреозом –  $59,6 \pm 0,8$  г/л, тогда как у женщин группы сравнения  $71,8 \pm 0,9$  г/л ( $p < 0,05$ ).

В состоянии углеводного обмена у больных основной группы не было выявлено значительных изменений, однако в 26,5% случаев при субклиническом гипотиреозе и в 60,0% – при манифестном гипотиреозе отмечено повышение содержания глюкозы в крови натощак выше установленной нормы ( $6,9 \pm 0,8$  ммоль/л).

При исследовании липидного профиля установлено, что средний уровень холестерина в сыворотке крови у 44,1% больных с субклиническим гипотиреозом составил  $5,9 \pm 0,2$  ммоль/л, у пациенток с манифестным гипотиреозом  $6,9 \pm 0,4$  ммоль/л при уровне в сыворотке крови женщин группы сравнения  $4,2 \pm 0,3$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ).

Таким образом, для женщин с гиперпластическим синдромом (сочетанные дисгормональные гиперпролиферативные процессы) репродуктивных органов в сочетании с гипотиреозом характерно наличие ановуляции, обусловленное выраженными изменениями центральной регуляции выделения ФСГ и ЛГ при преобладании уровня ЛГ над ФСГ, что приводит к хронической гиперэстрогемии, при этом распространенность и клинические течение патологии зависит от продолжительности и выраженности тиреоидной дисфункции.

#### Цель II этапа исследования

- Оценить эффективность комбинированной схемы лечения (гестагены сублингвально + Тазалок™) при сочетанной гиперпластической патологии репродуктивных органов в сравнении с монотерапией гестагенами.
- Изучить переносимость и возможные побочные реакции на применение исследуемой схемы терапии.

Терапия предполагала назначение препарата Тазалок™ по 60 капель 2 раза в день в течение 6 мес в составе комплексной терапии у женщин репродуктивного периода (20–37 лет) с множественными дисгормональными гиперпролиферативными



Распределение обследованных на группы в соответствии с сочетанием патологии

Сочетание пролиферативной доброкачественной патологии гормонзависимых органов	Группы обследованных		
	Основная (n=69)	I группа (n=30)	II группа (n=30)
Гиперплазия эндометрия + мастопатия + аденомиоз + субклинический гипотиреоз	10	5	5
Аденомиоз + мастопатия + субклинический гипотиреоз	3	2	1
Гиперплазия эндометрия + мастопатия + субклинический гипотиреоз	15	8	7
Мастопатия + гиперплазия эндометрия + эутиреоз	6	3	3
Аденомиоз + мастопатия + эутиреоз	1	1	-
Мастопатия + генитальный эндометриоз + эутироз	11	6	5
Мастопатия + НЛФ + эутироз	10	5	5
Аденомиоз ++ эутироз	4	-	4

заболеваниями гормонзависимых органов: аденомиоз, гиперплазия эндометрия, фиброзно-кистозная мастопатия, гиперплазия ШЖ при субклиническом гипотиреозе.

Из обследованных на I этапе женщин были сформированы две группы пациенток (табл. 3). После завершения обследования, верификации клинических диагнозов, получения согласия на участие в исследовании 60 пациенток основной группы были рандомизированы слепым методом на две клинические группы (I и II).

**I группа (30 человек)** – получала препарат Тазалок™ в режиме 60 капель 2 раза в день на фоне гестагенотерапии (сублингвальный микронизированный прогестерон) по 50 мг 3 раза в день с 14-го по 26-й день МЦ на протяжении 6 мес.

**II группа (30 человек)** – монотерапия гестагенами (сублингвальный микронизированный прогестерон) по 50 мг 3 раза в день с 14-го по 26-й день МЦ на протяжении 6 мес.

Критериями эффективности терапии были выбраны динамика редукции клинической симптоматики, нормализация гормонального гомеостаза, достижение секреторной трансформации эндометрия по результатам пайпель-биопсии

В исследование не включали пациенток при отсутствии согласия на участие в исследовании; при наличии повышенной чувствительности к компонентам применяемых препаратов; при беременности и лактации; при наличии злокачественных новообразований; при использовании гормональных препаратов (КОК, агонисты ГрГ, антиэстрогены) в настоящее время или менее чем 30 дней до начала исследования; пациентки, принимающие другую лекарственную терапию вне протокола исследования (манифестный гипотиреоз и ТТГ более 8,0 мМЕ/л).

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно Европейскому консенсусу по тиреоидной дисфункции (2011) после консультации с эндокринологом пациенткам с уровнем ТТГ до 8,0 мМЕ/л и отсутствием снижения уровня тиреоидных гормонов (нормальный уровень свободного T<sub>4</sub>) заместительную терапию тироксином не назначали.

Динамика редукции жалоб была позитивной в обеих группах уже после первых 3 мес терапии (табл. 4–5). Однако обращает на себя внимание тот факт, что количество пациенток,

Таблица 4

Динамика жалоб пациенток клинических групп через 3 мес терапии

Показатель	Группы обследованных				
	До начала терапии	I группа (n=30)		II группа (n=30)	
	%				
Нерегулярный МЦ	69,6*	3	10,0	6	20,0
Меноррагия	15,9	2	6,7*	4	13,3
Метроррагия	14,5	1	3,3*	2	6,7
Масталгия	44,9	2	6,7*	8	26,7
Циклическая мастодиния	20,3*	1	3,3*	4	13,3
Дисменорея	34,8	-	-	5	16,7
Диспареуния	13,0	-	-	1	3,3
Утомляемость	44,9	1	3,3*	3	10,0
Сонливость	30,4	-	-	2	6,7
Общая слабость	14,5	-	-	1	3,3
Отечность	26,1	-	-	3	10,0
Головная боль (периодически)	21,7	-	-	3	10,0
Головокружение (периодически)	11,6	-	-	3	10,0
"Радикулярная" боль	23,2	-	-	-	-
Парестезии	13,0	-	-	1	3,3
Ощущение зябкости	14,5	-	-	6	20,0
Нарушение моторики кишечника	7,3	-	-	1	3,3
Снижение работоспособности	72,5	1	3,3*	5	16,7

Примечание: p<0,05 по сравнению со II клинической группой.

Динамика жалоб пациенток клинических групп через 6 мес терапии

Показатель	Группы обследованных				
	до начала терапии	I группа (n=30)		II группа (n=30)	
	%				
Нерегулярный МЦ	69,6*	-	-	1	3,3
Меноррагия	15,9	-	-	2	6,7
Метроррагия	14,5	-	-	-	-
Масталгия	44,9	-	-	2	6,7*
Циклическая мастодиния	20,3*	-	-	2	6,7
Дисменорея	34,8	-	-	2	6,7
Диспареуния	13,0	-	-	1	3,3
Утомляемость	44,9	-	-	3	10,0
Сонливость	30,4	-	-	2	6,7
Общая слабость	14,5	-	-	1	3,3
Отечность	26,1	-	-	3	10,0
Головная боль (периодически)	21,7	-	-	3	10,0
Головокружение (периодически)	11,6	-	-	3	10,0
"Радикулярная" боль	23,2	-	-	-	-
Парестезии	13,0	-	-	-	-
Ощущение зябкости	14,5	-	-	3	10,0
Нарушение моторики кишечника	7,3	-	-	1	3,3
Снижение работоспособности	72,5	-	-	5	16,7

Примечание:  $p < 0,05$  по сравнению со II клинической группой.

предъявлявших жалобы, имевшие место до начала терапии и характерные для патологии репродуктивных органов, была в I группе в 2 раза меньше уже через 3 мес при позитивной динамике редукции жалоб, характерных для тиреоидной дисфункции (при отсутствии терапии тироксином). В то же время практически отсутствовала динамика уменьшения общесоматических жалоб, связанных с субклиническим гипотиреозом, во II группе, получавшей только гестагенотерапию. После окончания 6-месячного курса терапии в I группе не зафиксировано ни одной из предыдущих жалоб, в то же время во II группе отмечено сохранение состояний, связанных с тиреоидной дисфункцией на уровне 3-го месяца терапии, сохранение в 3,3% случаев нерегулярности МЦ, меноррагий в 6,7%, масталгии и циклической мастодинии в 6,7% в обеих группах.

Контроль уровня ТТГ в сыворотке крови показал негативную динамику во II группе у 16,7% женщин с исходным уровнем ТТГ от 5,0 до 7,9 мМЕ/л (возрастание до  $9,3 \pm 2,6$  мМЕ/л) с параллельной тенденцией к дефициту тиреоидных гормонов (при исходных  $19,8 \pm 4,1$  пмоль/л уменьшение до  $9,4 \pm 2,3$  пмоль/л), что было причиной направления пациенток к эндокринологу и рекомендацией начать заместительную терапию тироксинсодержащими препаратами.

В то же время у пациенток I группы не было отмечено негативной динамики как уровней ТТГ и титра АТПО, так и уровня свободного  $T_4$ . Более того, отмечено возвращение к эутиреоидному состоянию по данным уровня ТТГ у 23,3% (табл. 6).

Анализ титра АТПО показал тенденцию к стабилизации уровня антител у большинства пациенток I группы после 6 мес терапии, что можно отнести за счет синергического антипролиферативного, противовоспалительного, общегонизирующего воздействия компонентов препарата Тазалок™ именно на лимфоидную ткань ЩЗ. У пациенток II группы, которые получали только гестагенотерапию, отсутствовала динамика снижения или стабилизации титра АТПО (табл. 7).

Наиболее значительные позитивные изменения гормонального баланса наблюдались у пациенток I клинической

Таблица 6

Уровни ТТГ в сыворотке крови обследованных женщин

Уровень ТТГ (мМЕ/л)	Группы обследованных			
	I группа (n=30)		II группа (n=30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
0,27-0,9	1 (3,3%)	1 (3,3%)	12 (40,0%)	2 (6,7%)
1,0-1,9	2 (6,7%)*	5 (16,7%)	2 (6,7%)	2 (6,7%)
2,0-2,9	5 (16,7%)*	9 (30,0%)	-	2 (6,7%)
3,0-4,0	7 (23,3%)	7 (23,3%)	3 (10,0%)	4 (13,3%)
4,1-4,9	3 (10,0%)	6 (20,0%)	4 (13,3%)	8 (26,7%)
5,0-5,9	7 (23,3%)*	2 (6,7%)	5 (16,7%)*	-
6,0-6,9	5 (16,7%)*	-	2 (6,7%)	3 (10,0%)
7,0-8,0	-	-	2 (6,7%)*	4 (13,3%)
8,1-9,5	-	-	-	5 (16,7%)*

Примечание:  $p < 0,05$  по сравнению с состоянием до лечения.

группы, что выражалось в восстановлении соотношения ФСГ и ЛГ, оптимизации уровня пролактина, восстановлении уровня прогестерона и соотношения Э/П (табл. 8), что закономерно отразилось на состоянии эндометрия и редукции лютеиновой недостаточности (табл. 9).

Не менее интересным является улучшение метаболических процессов у пациенток I клинической группы, что выразилось в нормализации уровней общего белка, липидного обмена, и, что особенно важно, – углеводного обмена.

**Общая эффективность 6-месячного курса комбинированной (I группа) и чисто гестагенной терапии (II группа) составила в I группе 100%, во II группе – 76,7%.**

В первой клинической группе не было отмечено случаев непереносимости препарата Тазалок™. 2 пациентки из

## ДИСТАНЦИОННОЕ ОБУЧЕНИЕ

Таблица 7

**Титры АТПО в сыворотке крови обследованных женщин через 6 мес терапии**

Титр АТПО (ед/мл)	Группы обследованных			
	I группа (n=0)		II группа (n=30)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Отсутствуют или до 35	15 (50%)	15 (50%)	17 (56,7%)	17 (56,7%)
35-70	2 (6,7%)	5 (16,7%)*	5 (16,7%)	2 (6,7%)*
71-109	5 (16,7%)	10 (33,3%)*	4 (13,3%)	7 (23,3%)*
110-150	6 (20,0%)	-	3 (10,0%)	2 (6,7%)
Больше 150	2 (6,7%)	-	1 (3,3%)	2 (6,7%)*

Примечание: \* – p<0,05 по сравнению с уровнями до лечения.

Таблица 8

**Уровни гонадотропных гормонов и стероидных гормонов яичника у пациенток I и II клинических групп после 6 мес терапии**

Патология	Гонадотропные гормоны и стероидные гормоны яичника						
	ФСГ, мМЕ/мл	ЛГ, мМЕ/мл	ЛГ/ФСГ	ПРЛ, нг/мл	Э, пмоль/л	П, нмоль/л	Э/П
Группа сравнения (без патологии ЩЗ) (n=70)							
Эутиреоз	6,2±1,1	5,6±1,5	0,9±0,4	17,5±2,1	139,7±8,2	28,3±1,2	5,0±0,2
I клиническая группа до лечения (n=30)							
Эутиреоз (n=15)	6,4±1,3	10,5±2,4	1,6±0,1	18,5±1,3	148,1±29,2	16,2±2,4	9,1±0,3
Субклинический гипотиреоз (n=15)	5,0±2,9	12,5±2,6	2,9±0,2	23,2±5,5	113,7±14,7	9,8±2,1	11,5±0,2
I клиническая группа после 6-месячного курса лечения (n=30)							
Эутиреоз (n=15)	5,2±0,9	6,3±0,9*	1,2±0,1*	15,1±1,2	138,5±14,7	29,4±3,1*	4,7±0,6*
Субклинический гипотиреоз (n=15)	6,1±2,4	9,3±2,8	1,5±0,3*	20,5±2,4	120,3±12,3	26,5±3,4*	4,5±0,3*
II клиническая группа до лечения (n=30)							
Эутиреоз (n=17)	6,4±1,3	10,5±2,4	1,6±0,1	18,5±1,3	148,1±29,2	16,2±2,4	9,1±0,3
Субклинический гипотиреоз (n=13)	5,0±2,9	12,5±2,6	2,9±0,2	23,2±5,5	113,7±14,7	9,8±2,1	11,5±0,2
II клиническая группа после 6-месячного курса лечения (n=30)							
Эутиреоз (n=17)	6,5±2,2	9,6±1,8	1,5±0,1	17,8±1,7	148,1±14,6	30,2±3,8*	4,9±0,9*
Субклинический гипотиреоз (n=13)	5,2±1,8	9,5±4,4	1,8±0,4*	25,2±1,8	121,6±24,7	25,6±4,3*	4,8±0,8*

Примечание: \* – p<0,05 по сравнению с уровнями до лечения.

Таблица 9

**Состояние эндометрия у пациенток клинических групп после 6-месячного курса лечения**

Клинические группы	Состояние эндометрия							
	Секреторная фаза		Недружественная секреция		Простая гиперплазия без атипии		Комплексная гиперплазия без атипии	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
I группа (n=30)	22	73,3*	7	23,3*	1	3,3*	-	-
II группа (n=30)	12	40,0	15	50,0	3	10,0	-	-

Примечание: \* – p<0,05 по сравнению с пациентками II группы.

II клинической группы в течение первых двух недель применения сублингвального микронизованного прогестерона отмечали незначительное подташнивание, которое не потребовало отмены препарата или применения дополнительной терапии. У 3 пациенток из I клинической группы также зарегистрированы жалобы на легкое подташнивание, что вероятнее всего обусловлено воздействием прогестерона и также не требовало отмены терапии.

В течение 6 мес после завершения терапии у 2 пациенток I клинической группы с первичным бесплодием получена планируемая беременность без дополнительной стимуляции овуляции.

В I клинической группе рецидив клинической картины гиперпластического синдрома и неспецифической симптоматики дисфункции ЩЗ наблюдался в 10,0% наблюдений: через 6 мес в одном случае появились жалобы на циклическую мастодию и возвращение меноррагий, в двух случаях через 5 мес – возобновление межменструальных мажущихся кровянистых выделений, что было поводом для продолжения терапии.

Во II клинической группе через 3 мес после завершения курса лечения частота рецидива – возобновление предыдущих жалоб (мастодия, нарушение МЦ, дисменорея и т.д.) составила 23,3% случаев.



## ВЫВОДЫ

1. Фармакологические эффекты, свойственные фитопрепарату Тазалок™ при множественных дисгормональных доброкачественных заболеваниях репродуктивных органов в сочетании с патологией щитовидной железы позволили получить в 90% случаев позитивный клинический эффект в комплексном лечении с прогестероном, объективно подтвержденный ультразвунографическими, биохимическими, иммуногемиллюминесцентными методами в отличие от монотерапии гестагенами (76,7%).

2. Позитивная динамика у пациенток с субклиническим гипотиреозом, принимавших Тазалок™, связана с многовекторными универсальными терапевтическими эффектами препарата и может быть объяснена улучшением или полным восстановлением за период терапии иерархических механизмов

**Селективні фітомолекули® у комбінованій терапії доброякісних дисгормональних проліферативних захворювань жіночої репродуктивної системи при дисфункції щитоподібної залози**  
**V.I. Pyrohova, S.A. Shurpyak**

У статті наведено дані про ефективність препарату Тазалок™ при використанні його в комплексі з сублінгвальним мікронізованим прогестероном в терапії множинних дисгормональних доброякісних захворювань репродуктивних органів у поєднанні з патологією щитоподібної залози (ЩЗ). Комплексна терапія забезпечила в 90% випадків позитивний клінічний ефект, об'єктивно підтверджений ультразвунографічним, біохімічними, імуногемілюмінесцентними методами на відміну від монотерапії гестагенами (76,7%). Доведено, що позитивний клінічний ефект у пацієнок з субклінічним гіпотиреозом і множинними дисгормональними доброякісними захворюваннями репродуктивних органів, що вживали Тазалок™, пов'язаний із синергічним впливом біологічно активних компонентів і багатовекторними універсальними терапевтичними ефектами препарату і пояснюється поліпшенням або повним відновленням у період терапії ієрархічних механізмів гормональної регуляції, а також трофіки та рецепторного апарату органів-мишеней і ЩЗ. Отримані дані дозволяють рекомендувати Тазалок™ як препарат вибору для базисної та комплексної терапії дисгормональних гіперпроліферативних захворювань гормонзалежних органів при дисфункції ЩЗ.

**Ключові слова:** дисгормональна патологія репродуктивних органів, субклінічний гіпотиреоз, Тазалок™.

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Алеиров А.Н. Фитотерапия заболеваний щитовидной железы // «Медицина для Вас» -Издательство Феникс», 2014. - С. 128.
2. Беляева Л.Е., Шебеко В.И. Гинекологическая эндокринология: патофизиологические основы /Беляева Л.Е., Шебеко В.И. -М.: Мед. лит., 2009. - 256 с.
3. Изучение антиэстрогенной активности фитопрепарата Тазалок / Л.В. Тарасенко, П.В. Силицын, Л.И. Полякова [та ін.] // Фармакологія та лікарська токсикологія. - 2011. - № 6 (25). - С. 30-34.
4. Крюкова А.А. Консервативное лечение гиперпластических процессов матки на фоне тиреоидной патологии / Крюкова А.А. // Репродуктивное здоровье женщины. - 2006. - № 2 (26). - С. 93-96.
5. Кэттайл В.М., Арки Р.А. Патофизиология эндокринной системы. СПб. - М.: «Невский диалект» - «Издательство БИНОМ», 2001. - 336 с.
6. Майоров М.В. Щитовидная железа и женское репродуктивное здоровье /
7. М.В. Майоров //Новости медицины информатики. - 2009. - № 275. - С. 50-52.
7. Перминова С.Т. Репродуктивная функция женщин с патологией щитовидной железы / Перминова С.Т., Фадеев В.В., Корнеева И.Е. // Проблемы репродукции. - 2006. - Т. 12, № 1. - С. 70-77.
8. Резников О.Г. Антиэстрогенная активность фитопрепарата Тазалок™: результаты экспериментального исследования /Резников О.Г., Тарасенко Л.В., Силицын П.В., Полякова П.И., Лимарева А.А. // Репродуктивная эндокринология. - 2012. - № 1 (3). - С. 38-40.
9. Татарчук Т.Ф. Метаболічний синдром та гіперпроліферативні процеси ендометрію / Татарчук Т.Ф., Педаченко Н.Ю., Хомінська З.Б. //Репродуктивна ендокринологія. - 2014. - № 2 (16). - С. 61-69.
10. Татарчук Т.Ф. Сучасні можливості негормонального лікування синдрому полікістозних яєчників у жінок з ожирінням/ Татарчук Т.Ф., Ганжий І.Ю.,

мональной регуляции менструального цикла, а также трофики и рецепторного аппарата органов-мишеней и ЩЗ.

3. Благодаря мультифокальному действию поликомпонентного препарата Тазалок™ происходит восстановление гипоталамо-гипофизарной регуляции функции яичников и щитовидной железы. За счет антиэстрогенного и антипролиферативного эффекта на рецепторном уровне биологически активные компоненты препарата Тазалок™ ликвидируют состояние относительной и абсолютной гиперэстрогении, уменьшают локальное воспаление в органах-мишенях, стабилизируют психоэмоциональное состояние женщины. Таким образом, Тазалок™ может быть рекомендован для базисной и комплексной терапии дисгормональных гиперпролиферативных заболеваний гормонзависимых органов при дисфункции щитовидной железы.

**Selective phytomolecules® in combination therapy of proliferative dishormonal benign diseases of female reproductive system in thyroid dysfunction**  
**V.I. Pyrohova, S.A. Shurpyak**

The article presents data on the efficacy Tazalok when used in combination with sublingual micronized progesterone (Luteina) in the treatment of multiple dishormonal benign diseases of the reproductive organs in combination with thyroid dysfunction. Combined therapy provided 90% of the positive clinical effect, objectively confirmed by ultrasonography, biochemical, and immunohemilyuminiscent methods unlike progestin's monotherapy (76.7%). It is proved that a positive clinical effect in patients with subclinical hypothyroidism and multiple dishormonal benign diseases of the reproductive organs, taking Tazalok™, is associated with synergistic effects of bioactive components and multivectorness universal therapeutic effects of the drug, and due to the improvement or complete recovery during therapy hierarchical mechanisms of hormonal regulation, and trophic and receptor apparatus of the target organs and SHCHZ. The data obtained allow us to recommend Tazalok™ as the drug of choice for basic and complex treatment of proliferative dishormonal benign diseases of female reproductive system and thyroid dysfunction.

**Key words:** dishormonal pathology of the reproductive organs, subclinical hypothyroidism, Tazalok™.

11. Педаченко Н.Ю., Капшук І.М. // Репродуктивная эндокринология. - 2013. - № 5 (13). - С. 14-21.
11. Татарчук Т.Ф. Тиреоидный гомеостаз и дисгормональные нарушения репродуктивной системы женщины / Татарчук Т.Ф., Косей Н.В., Исламова А.О. // Эндокрин. гинекология. - К.: Заповіт, 2003. - С. 147-180.
12. Титенко Т.М. Особенности гинекологических заболеваний у женщин репродуктивного возраста с аутоиммунным тиреоидитом / Титенко Т.М. // Репродуктивное здоровье женщины. - 2006. - № 1 (25). - С. 149-151.
13. Фадеев В.В. Гипотиреоз. Руководство для врачей / Фадеев В.В., Мельниченко Г.А. - М., 2002. - 216 с.
14. Экспериментальное обоснование клинического применения препарата Тазалок при стресс-индуцированных расстройствах женского репродуктивного здоровья /Н.А. Карпенко, Е.М. Корнеева, О.В. Бречка [и др.] // Теор. експерим. мед. - 2010. - № 1. - С. 57-63.
15. Maruna P. Gynecological aspects of thyroid disorders. A review Gynekologicke aspekty poruch stitne zlazy. Prehled / Maruna P. // Ceska Gynekol. - 2006. - Vol. 71, № 4. - P. 332-338.
16. Poppe K. Female infertility and the thyroid / Poppe K., Volkeniers B. // Best Pract Res Clin. Endocrinol Metab. - 2004. - Vol. 18, № 2. - P. 153-165.
17. Redmond G.P. Thyroid dysfunction and women's reproductive health / Redmond G.P. // Thyroid. - 2004. - Vol. 14 (Suppl. 1). - P. 5-15.
18. Smyth P.P. Role of iodine in antioxidant defence in thyroid and breast disease / Smyth P.P. // Biofactors. - 2003. - № 19 (3-4). - P. 121-130.
19. Smyth P.P. The thyroid, iodine and breast cancer / Smyth P.P. // Breast. Cancer Res. - 2003. - № 5 (5). - P. 235-238.
20. Trokoudes K.M. Infertility and thyroid disorders / Trokoudes K.M., Skordis N., Picolos M.K. // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. - 2006. - Vol. 18, № 4. - P. 446-451.

**ТЕСТОВЫЕ ВОПРОСЫ****(один или несколько правильных вариантов ответов на каждый вопрос)****1. Селективные фитомолекулы**

- Содержат уникальные запатентованные молекулярные композиции
- Не имеют определенных показаний для применения
- Представляют количественную селекцию определенных молекул
- Не подлежат стандартизации

**2. Уровень ТТГ у женщин репродуктивного возраста в норме не превышает**

- 4,0     5,0     2,0     10,0

**3. Для аутоиммунного тиреоидита не характерно**

- Увеличение титров АТПО
- Увеличение объема щитовидной железы
- Снижение уровня ТТГ
- Повышение уровня ТТГ

**4. В возникновении доброкачественных пролиферативных заболеваний репродуктивных органов ведущую роль играет**

- Гипопрогестеронемия
- Гиперэстрогения
- Нарушение баланса метаболитов эстрадиола
- Дисфункция щитовидной железы
- Все вышеперечисленное

**5. Основные направления гормонкорректирующего влияния фитопрепарата Тазалок™:**

- Антиэстрогенное
- Эстрогеноподобное
- Прогестеронмодулирующее
- Антиандрогенное
- Дофаминергическое

Необходимый минимум – 90% правильных ответов.

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

**6. Для недостаточности лютеиновой фазы характерно**

- Повышение уровня ТТГ в сыворотке крови
- Снижение уровня тироксина
- Повышение уровня свободного тестостерона
- Все вышеперечисленное
- Ничего из названного

**7. Патогенетически обоснованной терапией гиперпластических заболеваний репродуктивных органов является:**

- гормональная терапия (гестагены, КОК, аГнРГ, антиэстрогены)
- фитоселективная терапия (Тазалок™)
- онкопротекторы с антипролиферативной активностью (индол-3-карбинол, эпигаллокатехин-3-галлат)
- Все вышеперечисленное

**8. Молекулярную основу патогенеза гиперпластических заболеваний репродуктивных органов составляет**

- Эстрогензависимая клеточная пролиферация,
- Блокада запрограммированной клеточной гибели
- Патологический неоангиогенез
- Способность к инвазии и метастазированию
- Все названное выше

**9. Какие из составляющих препарата Тазалок™ проявляют фитоселективное влияние при патологии щитовидной железы?**

- Подмаренник настоящий
- Календула
- Лабазник шестилепестковый
- Леннок обыкновенный
- Ничего из названного

Для получения сертификата отправьте ксерокопию страниц с ответами вместе с контактной информацией по адресу: 03039, Киев, а/я 36.

**КОНТАКТНЫЕ ДАННЫЕ:**

Ф.И.О. \_\_\_\_\_

Место работы \_\_\_\_\_

Должность \_\_\_\_\_

Почтовый адрес: индекс \_\_\_\_\_ Область \_\_\_\_\_

район \_\_\_\_\_

город \_\_\_\_\_

улица \_\_\_\_\_

дом \_\_\_\_\_ квартира \_\_\_\_\_

Телефон \_\_\_\_\_ e-mail \_\_\_\_\_

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



## Ведущие специалисты в сфере женского здоровья рассказали о лечении пациенток с репродуктивными расстройствами

По данным ООН, за последние 20 лет уровень материнской смертности глобально снизился на 45%, но в Украине данный показатель хуже, чем в ведущих странах мира, поэтому основные усилия специалистов здравоохранения должны быть направлены на сохранение репродуктивного здоровья женщин и улучшение перинатальной медицинской помощи, заявил заместитель министра здравоохранения **Василий Васильевич Лазоришинец** на 2-й научно-практической конференции с международным участием «Гармония гормонов – основа здоровья женщины».

15 и 16 мая, накануне Дня науки, в Украине прошла 2-я научно-практическая конференция с международным участием на тему «Гармония гормонов – основа здоровья женщины», организованная при поддержке МЗ Украины, НАМН Украины, ГУ «Института педиатрии акушерства и гинекологии Украины», ГО «Ассоциация акушеров-гинекологов Украины» и ГО «Ассоциация гинекологов-эндокринологов Украины». Одним из партнеров мероприятия выступила немецкая компания STADA.

В конференции приняли участие около 500 специалистов в области здравоохранения, среди которых: представители Минздрава Украины, отечественные специалисты в сфере женского здоровья, руководители и сотрудники медицинских вузов и научно-исследовательских институтов, а также фармацевтических компаний.

В течение 2 дней перед участниками научного мероприятия выступали с докладами заслуженные отечественные и зарубежные врачи и ученые, которые обозначили актуальные проблемы женского репродуктивного здоровья, делились результатами исследований и практическим опытом использования инновационных препаратов для лечения расстройств женского репродуктивного здоровья, обсуждали новые подходы к оказанию комплексной помощи при острых состояниях в гинекологии, необходимость внедрения международных стандартов лечения, вопросы повышения качества жизни женщин с заболеваниями половых органов. В рамках конференции акушеры, гинекологи, репродуктологи и представители смежных специальностей приобрели новые ценные знания, которые помогут им повысить качество диагностики и лечения пациенток.

**Заместитель министра здравоохранения, д-р мед. наук, проф., чл.-кор. НАМНУ Василий Васильевич Лазоришинец**, выступая на конференции, отметил важность мероприятий, проводимых в рамках Всеукраинского фестиваля науки, и остроту проблемы женского здоровья, которая существует в Украине и мире. По словам спикера, главной целью данной конференции является сохранение здоровья женщины. Статистика свидетельствует о том, что состояние женского здоровья в Украине не соответствует современным требованиям. Поэтому, по словам замминистра, усилия МЗ и научные разработки Института педиатрии, акушерства и гинекологии, НАМН Украины и других научных организаций направлены, в первую очередь, на улучшение репродуктивного здоровья женщин.

Значительная часть конференции была посвящена теме оказания помощи при угрожающем жизни женщины состоя-

нии - маточном кровотечении. С одним из докладов выступил **Руслан Афанасьевич Ткаченко**, главный акушер-анестезиолог Киева, профессор кафедры акушерства и гинекологии НМАПО, доктор медицинских наук. По данным, приведенным докладчиком, в развитых странах кровотечения составляют около 1,7% в структуре материнской смертности, а в Украине – 22–28%. Среди факторов, влияющих на столь высокий показатель, по мнению врача, - организация системы здравоохранения, несвоевременное предоставление экстренной медицинской помощи. По мнению Руслана Афанасьевича, немаловажную роль в оказании эффективной медицинской помощи играет использование современных инновационных препаратов, например, таких, как транексамовая кислота, являющаяся современным кровоостанавливающим средством.

С докладами, посвященными международным стандартам лечения эндометриоза и подходам к лечению климактерических расстройств, выступила член-корреспондент НАМН Украины, заместитель директора ГУ «ИПАГ НАМН Украины», главный внештатный специалист по гинекологии детского и подросткового возраста МЗ Украины **Татьяна Феофановна Татарчук**. Она отметила значительный прогресс, которого достигла медицинская наука в сфере репродуктивного здоровья женщин, важность планирования семьи и заместительной гормональной терапии (ЗГТ) для обеспечения качества жизни женщин климактерического возраста. По словам Татьяны Феофановны, невзирая на образовательную программу, которая проводится медицинским сообществом для населения, в стране все равно продолжает присутствовать гормонофобия. Это связано с тем, что у ЗГТ есть свои преимущества и недостатки, и гормоны должны назначать узкие специалисты с большой осторожностью. А негормональная терапия - более безопасная и простая, ее могут назначать врачи первичного звена. Поэтому, по мнению спикера, очень важно, чтобы доктора предоставляли пациенту возможность выбора терапии с учетом всех плюсов и минусов. Татьяна Феофановна подчеркнула, что на конференции представляются результаты исследований и фито-, и гормональных препаратов. Например, эстрогеноподобный препарат Сагенит, с которым работали специалисты, дает основание говорить о перспективности в лечении климактерических нарушений. Это еще одна возможность выбора и шанс для наших женщин, сообщила Татьяна Татарчук.

Необходимость проведения такого рода конференций подтвердил и региональный директор STADA в Украине и Румынии **Станислав Витальевич Дьяченко**: «Проявляя ответственную социальную позицию, компания STADA всегда традиционно принимает участие в крупных медицинских научно-практических конференциях. Данное мероприятие не стало исключением, поскольку затрагивает очень важные вопросы репродуктивного здоровья женщины. Наша компания имеет непосредственное отношение к сохранению женского репродуктивного здоровья и лечения гинекологических расстройств, поскольку в продуктивном портфеле присутствует большое количество препаратов, которые применяются в сфере акушерства и гинекологии».

# Патогенетичне обґрунтування етіотропної профілактики гестаційних ускладнень у жінок, хворих на грип

В.М. Запорожан, В.П. Міщенко, І.В. Шпак, І.В. Руденко

Одеський національний медичний університет

Метою дослідження було вдосконалення профілактичних заходів гестаційних ускладнень у жінок, хворих на грип, шляхом патогенетичного обґрунтування етіотропної профілактики. В амбулаторних та стаціонарних умовах проведено обстеження 327 жінок. Визначали алелі генів ферменту ендотеліальної NO-синтази в інтроні 4, колагену 2-го типу альфа-1, фібринолітичної активності PAI1, супероксиддисмутази методом полімеразної ланцюгової реакції. Величина співвідношення шансів розвитку акушерсько-перинатальних ускладнень у вагітних, хворих на грип, за наявності поліморфізму досліджуваних генів складала 1,2–1,8. Профілактика є невід'ємною частиною алгоритму ведення вагітних. Планування вагітності має передбачати прогнозування перебігу вагітності. Доцільним є визначення вихідного стану здоров'я жінки з урахуванням її генетичної схильності до запальних процесів. До груп ризику виникнення акушерських ускладнень відносяться жінки з гострими респіраторно-вірусними інфекціями під час вагітності, з малими та великими формами недиференційованої дисплазії сполучної тканини. Первинна профілактика повинна бути спрямована на стабілізацію метаболічних процесів організму матері, хоріон-ембріонального і фетоплацентарного комплексу шляхом корекції проникності клітинних мембран, збалансованості енергетичного обміну, нормалізації ферментативної активності, стабілізації тканинного дихання.

**Ключові слова:** патогенетичне обґрунтування, етіотропна профілактика, гестаційні ускладнення, грип.

Профілактика гестаційних ускладнень у жінок, хворих на грип, має ґрунтуватися на індивідуальних особливостях організму, етіологічних чинниках та патогенетичних механізмах виникнення захворювання та його наслідків [1, 5].

Поширеність вірусу грипу – неконтрольована. Однією з причин тяжких пандемій є надзвичайні властивості вірусу грипу (токсичність, тропність до епітеліальних клітин дихальних шляхів, кровоносних судин тощо). Проте хворіють не всі вагітні і не у всіх виникають тяжкі ускладнення, наприклад пневмонія. Тобто, є й інші фактори, які мають пряме відношення до наведених процесів. У першу чергу – це вихідний стан організму жінки, наявність антропогеннозалежних станів (імунна відповідь, спадкова схильність до інфекційних процесів, а отже – ендотеліальної дисфункції, в тому числі порушень метаболізму сполучної тканини та антиоксидантного захисту і кровотеч), наявність супутньої бактеріальної флори, вірусів в організмі та їхня токсичність [2, 6].

Переважає більшість процесів, що пов'язані з реплікацією вірусу та запальними реакціями на мікроциркуляторному рівні недоступна для діагностики на

клінічному рівні. Це доклінічний етап перебігу запального процесу і в тому числі грипу [3, 7].

Загальновізанні властивості вірусу грипу пояснюють значення оцінки вихідного стану здоров'я вагітної на клінічно-лабораторному, в тому числі медико-генетичному рівнях. Останніми роками доведено, що комплементарність вірусних і клітинних рецепторів зумовлена генетичними маркерами організму. Останнє підтверджує той факт, що розвиток різних форм запалення генетично зумовлений [4].

У гені ендотеліальної синтази (eNOS3) в 4-му інтроні, який представлений 2 алелями, – b-алель, який містить 5 фрагментів, що повторюються, a-алель, в якому 4 повтори, описано варіанти поліморфізму: b/b, a/a, b/a. У гомозигот по a-алелю рівень нітратів і нітритів в крові достовірно нижчий, ніж у разі b-алеля. В останньому випадку швидкість продукції оксиду азоту ендотелієм судин більша [1, 2].

Понад 20% жінок (проти 11% в контролі) зі звичним невиношуванням мають поліморфізм a-алеля, у них частіше відзначається спазм.

Молекули колагену тип 2-альфа (COL2A) складаються з трьох спірально скручених ланцюгів: двох  $\alpha^1$  і одного  $\alpha^2$  і їхня структура кодується відповідно двома близькими за структурою генами COL2A1 і COL2A2 [1, 2].

У гені COL2A1 ідентифіковано декілька варіантів поліморфізму: C/C, C/A, A/A, які представлені нормальним C-алелем та неповноцінним A-алелем. Результатом наявності A-алелів є підвищена експресія гена COL2A1 і синтез надлишкового числа ланцюгів проколагену  $\alpha^1$ . Це призводить до появи функціонально неповноцінних гомотримерних колагенових волокон [1, 2].

Інгібітор активаторів плазміногена-1 (PAI-1) кодується геном PAI-1 PLANH1, в промоторній області якого є ділянка, що може містити послідовність або з 4 основ гуаніну (4G), або з 5 основ гуаніну (5G). Головними видами поліморфізму гена є: 5G/5G, 5G/4G, 4G/4G. Наявність алеля 5G супроводжується меншою активністю відносно продукції PAI-1 і високою активністю перетворення плазміногена на плазмін, ніж алелю 4G. У носіїв алелів 4G концентрація PAI-1 вище, ніж у носіїв алелів 5G, що призводить до підвищення ризику порушення функцій плаценти, невиношування вагітності, тромбозу, ожиріння, гіперхолестеринемії, септичних інфекцій, летальності внаслідок гальмування фібринолізу [1, 2].

Активність ферменту антиоксидантного захисту супероксиддисмутази (SOD) кодується геном ферменту SOD1. Поліморфізм гена SOD1 представлено G/G, G/A, A/A-генотипами, при цьому нормальний алель – це алель G, мутантний алель – A, наявність якого пов'язана зі зниженням активності SOD. Ризик розвитку акушерсько-перинатальних ускладнень у вагітних, хворих на грип,

Частота поліморфізму досліджуваних генів у жінок

Генотипи	Групи					
	А, n=21		Б, n=102		В, n=204	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Поліморфізм гена eNOS3 eNOS 3 4b/4a						
b/b	15	71,4	11	10,8*	22	10,8*
a/a	2	9,5	69	67,6*	136	66,7*
b/a	4	11,8	22	21,6	46	22,5
Поліморфізм гена COL2A1 6846C/A						
C/C	15	71,4	7	6,9*	15	7,5*
A/A	1	4,8	59	57,8*	126	61,8*
C/A	5	23,8	36	35,3	63	30,9
Поліморфізм гена PAI-1 PLANH1 675 5G/4G						
5G/5G	14	66,7	9	8,8*	17	8,3*
4G/4G	1	4,8	67	65,7*	130	63,7*
5G/4G	6	28,6	26	25,5	57	27,9
Поліморфізм гена ферменту SOD1 7958 G/A						
A/A	3	14,3	71	69,6*	125	61,3*
G/G	18	85,7	20	19,6*	38	18,6*
G/A	-	-	11	10,8	41	20,1

Примітка: \* –  $p < 0,001$  по відношенню до контрольної групи.

збільшується більше ніж у 1,8 разу за наявності алеля Т в гомо- і гетерозиготному стані. Визначення алелів гена СОД 1 є патогенетично обґрунтованим [1, 2].

**Мета дослідження:** удосконалення профілактичних заходів гестаційних ускладнень у жінок, хворих на грип, шляхом патогенетичного обґрунтування етіотропної профілактики.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В амбулаторних та стаціонарних умовах проведено обстеження 327 жінок. Із них 21 вагітна з неускладненим перебігом вагітності, пологів, післяпологового періоду, що народили здорових дітей, склали контрольну групу (А). Групу Б склали 102 вагітні з ознаками грипу під час вагітності, яким проводили неспецифічні та специфічні лікувально-профілактичні заходи проти грипу, групу В – 204 жінки, яким за 3–4 міс до запліднення та під час гестації застосовано розроблені та вдосконалені профілактичні заходи акушерсько-перинатальних ускладнень та грипу.

При вирішенні питання профілактики акушерських та перинатальних ускладнень у жінок, хворих на грип, ми вивчали всі існуючі профілактичні заходи, враховували постійне зростання частоти виникнення нових недостатньо вивчених штамів вірусу, наявність супутньої бактеріальної флори.

У першу чергу брали до уваги оцінку соматичного стану здоров'я жінки (наявність супутніх екстрагенітальних і генітальних захворювань, в тому числі хронічні інфекційних процесів, їх тривалість (понад рік і т.д.), частоту загострень процесу протягом року). Вивчали сімейний анамнез щодо захворювань нирок, серцево-судинних захворювань (ССЗ), недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ), тромбофілій.

Визначення алелів генів ферменту ендотеліальної NO-синтази в інтроні 4 (eNOS 3 4b/4a), проколагену 2-го типу COL2A1 (COL2A1 6846C/A), фібринолітичної активності PAI1 (PAI-1 PLANH1 675 5G/4G), системи ан-

тиоксидантного захисту – супероксиддисмутази (SOD1 7958 G/A) проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). При дослідженні поліморфізму гена ендотеліальної NO-синтази в інтроні 4 (eNOS) до уваги та для розрахунків брали лише b/b-алелі – нормальний варіант поліморфізму гена в гомозиготній формі (частота в популяції 41%) та a/a-алелі – мутантний варіант поліморфізму в гомозиготній формі, пов'язаний з підвищенням ризику захворювань (частота в популяції 13%). Частота гетерозиготної форми eNOS a/b – варіант поліморфізму з проміжним положенням за рівнем базального NO в популяції складає 46%.

Для гена COL2A1 визначали частоту генотипів C/C, C/A, A/A, для гена PAI-1 PLANH1 – 5G/5G, 5G/4G, 4G/4G, для гена ферменту SOD1 – G/G, G/A, A/A та величину співвідношення шансів (odds ratio, OR) розвитку апушерсько-перинатальних ускладнень у вагітних, хворих на грип.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати визначення частоти поліморфізму досліджуваних генів представлені в таблиці.

За даними лабораторного дослідження, у контрольній групі А eNOS3 b/b визначено у 15 (71,4%), eNOS3 a/a – у 2 (9,5%), eNOS3 b/a – у 4 (11,8%) спостережень.

У крові жінок групи Б мутантний варіант поліморфізму eNOS 3 a/a визначено у 69 (67,6%), b/b – у 11 (10,8%) ( $p < 0,001$  по відношенню до контрольної групи) вагітних, b/a – у 22 (21,6%) спостереженнях.

У групі В наявність мутантного варіанта поліморфізму a/a складала 136 (66,7%) випадків, b/b – 22 (10,8%), b/a – 46 (22,5%).

При дослідженні частоти поліморфізму гена COL2A1 встановлено, що у групах А та В частота нормальних гомозиготних генотипів C/C складає 15 (71,4%) і 15 (7,5%). Гомозиготні поліморфні генотипи A/A у контрольній групі визначені у 1 (4,8%), у групі В – у 126 (61,8%) (різниця з



контрольною групою достовірна –  $p < 0,001$ ). Показники у контрольній групі не виходили за межі популяційних даних для європейської раси. У групі Б частота поліморфного гомозиготного генотипу (А/А) складає 57,8% випадків. Різниця з контрольною групою достовірна ( $p < 0,001$ ).

У групах А та В частота нормального гомозиготного генотипу 5G/5G гена PAI-1 PLANH1 складає 14 (66,7%) і 17 (8,3%). Гомозиготний поліморфний генотип 4G/4G у контрольній групі визначено у 1 (4,8%) вагітної, у групі В – у 130 (63,7%) (різниця з контрольною групою достовірна –  $p < 0,001$ ). Показники у контрольній групі не виходили за межі популяційних даних для європейської раси. У групі Б частота поліморфного гомозиготного генотипу 4G/4G складає 65,7% випадків. Різниця з контрольною групою достовірна ( $p < 0,001$ ).

Як свідчать результати дослідження, частота виявлення поліморфного гомозиготного генотипу А/А гена ферменту SOD1 була у групах А та В 14,3% та 61,3%, що достовірно відрізнялося між собою ( $p < 0,001$ ).

У групі Б частота виявлення ознак поліморфізму генотипу А/А відповідно склала 69,6%. Різниця по відношенню до контрольної групи А достовірна ( $p < 0,001$ ).

Величина співвідношення шансів (odds ratio, OR) розвитку акушерсько-перинатальних ускладнень у вагітних, хворих на грип, за наявності поліморфізму досліджуваних генів склала 1,2–1,8 і знаходилась у межах довірчого інтервалу (CI) (0,53–2,19;  $P = 0,95$ ).

Таким чином, визначення генетичних передумов полягає у визначенні наявності поліморфізму гена ендотелію судин (eNOS3) в інtronі 4 та білків матрикса сполучної тканини –  $\alpha^1$ - і  $\alpha^2$ -ланцюгів проколагену COL2A.

Основний механізм запального процесу при gripі – утворення вільних радикалів кисню. Генерація цих форм пов'язана з процесом: 1) мутагенезу; 2) протеолітичною активністю вірусу; 3) цитопатичним ефектом вірусної інфекції; 4) деструкцією судинної сітки, стінок капілярів; 5) розвитком зливної пневмонії з набряком легень.

У клітинах легень відбувається активація ліпідної пероксидації та генерація активних форм кисню. Різка активація ліпідної пероксидації і генерації активних форм кисню є вузловим метаболічним процесом. Саме ці процеси визначають тяжкість і поширеність запальних реакцій та посприяють захист від них супероксиддисмутазою (SOD), токоферолом, а також вітальними (есенціальними) мікроелементами (МЕ): цинком, міддю, залізом, магнієм. Останнє знаходить пояснення в тому, що SOD існує в декількох видах залежно від металу, з яким вона сполучена (SOD Cu, Zn, Mn, Fe), та є патогенетично зумовленим.

За даними науковців, основною фагоцитарною захисною реакцією при вірусній інвазії є моноцити і їхні зрілі форми – макрофаги. Макрофаги входять до складу сполучної тканини, містяться в базальній мембрані кровоносних судин.

Близько 1/3 сухої маси легень складає колаген, який має понад 14 типів. Наведене вище в свою чергу пояснює доцільність визначення та вивчення алелів генів білків матрикса сполучної тканини –  $\alpha^1$ - і  $\alpha^2$ -ланцюгів проколагену 2-го типу COL2A, генів ферментів ендотеліальної синтази оксиду азоту в інtronі 4 (eNOS3) та визначення етіотропної терапії з приводу стабілізації метаболізму сполучної тканини та ендотеліальної дисфункції (поліненасичені амінокислоти, вітаміни групи В, аскорбінова кислота, L-тіуртин, антиоксиданти, есенціальні макроелементи).

Кожний із вірусів має свої маркери. Так, при gripі значно виражені: 1) ознаки набряку; 2) повнокров'я органа; 3) геморагічні явища.

При всіх наведених процесах не останню роль відіграють тромбоцити. Відсутність ядра в тромбоцитах не виключає характерні властивості для клітин запалення. Тромбоцити проявляють властивість до хемотаксису і фагоцитозу, містять вазоактивні речовини, взаємодіють з вірусами, бактеріями, підвищують проникність судин. Поверхня тромбоцитів представлена типовою двошаровою мембраною, яка складається з білків і ліпідів. Глікопротеїни поверхні тромбоцитів відіграють важливу роль в адгезії тромбоцитів до білків субендотеліального матрикса у зв'язку з лігандом (колагеном і тромбіном). Молекули клітинної мембрани беруть участь у контакті тромбоцитів з фібриногеном, фібронектином і іншими. На мембрані тромбоцита представлені рецептори для колагену та фактора Виллебранда. Тромбоцит взаємодіє з лейкоцитом і може індукувати запальну реакцію. Отже, геморагічні явища при gripі можуть посилюватися при порушенні ферментів фібринолітичної системи, особливо при поліморфізмі гена (PAI 1). Корекцію цих процесів проводять препаратами III лінії антиоксидантного захисту.

Різновидність в фенотипових проявах PAI 1 зумовлена тим, що з промотором гена 5G може зв'язуватись як активатор, так і репресор, а з промотором 4G – лише активатор. Саме тому ген 5G легко включається і легко виключається, ген 4G – навпаки. Варіант 5G супроводжується підвищеною активністю активаторів плазміногена, а отже більш високою швидкістю перетворення плазміногена на плазмін, що сприяє більш високій активації тканинних металопротеїназ, які розчиняють сполучну тканину. Носії варіанта 5G мають високий ризик розвитку судинної патології, в тому числі аневризми аорти. Етіотропна профілактика цих станів включає низькодозовану ацетилсаліцилову кислоту і низькі дози гепарину.

Отже, одним із компонентів комплексної профілактики гестаційних ускладнень у жінок, хворих на грип, є застосування антиоксидантної терапії, яку по праву визнано патогенетичною.

Індивідууми, генетично схильні до підвищеної продукції цитокінів прозапального профілю на мікробну інфекцію, мають високий ризик переривання вагітності, особливо на фоні хоріоамніоніта, причиною якого переважно є поєднана вірусна і бактеріальна флора.

## ВИСНОВКИ

Профілактика є невід'ємною частиною алгоритму ведення вагітних. Планування вагітності має передбачати прогнозування перебігу вагітності.

Ураховуючи високу частоту виявлення гострих респіраторно-вірусних інфекцій (ГРВІ) у вагітних та їх тяжкі наслідки, доцільним є визначення вихідного стану здоров'я жінки з урахуванням її генетичної схильності до запальних процесів.

До груп ризику виникнення акушерських ускладнень відносно жінок з ГРВІ під час вагітності, з малими та великими формами недиференційованої дисплазії сполучної тканини (НДСТ), наявність яких визначається за шкалою Т.Ю. Смольнова і співавторів, 2003.

Первинна профілактика повинна бути спрямована на стабілізацію метаболічних процесів клітин крові матері, крові та тканин хоріон-ембріонального комплексу, фетоплацентарного комплексу шляхом корекції проникності клітинних мембран, збалансованості енергетичного обміну, нормалізації ферментативної активності, стабілізації тканинного дихання. Препаратами вибору є препарати, що входять до складу багатьох ферментів, необхідних для процесів клітинного дихання, гліколізу, метаболізму протеїнів, синтезу жирів, антиоксидантного захисту.

**Патогенетическое обоснование этиотропной профилактики гестационных осложнений у женщин, больных гриппом**  
**В.М. Запорожан, В.П. Мищенко, И.В. Шпак, И.В. Руденко**

Целью исследования было усовершенствование профилактических мероприятий гестационных осложнений у женщин, больных гриппом, путем патогенетического обоснования этиотропной профилактики. В амбулаторных и стационарных условиях проведено обследование 327 женщин. Определяли аллели генов фермента эндотелиальной NO-синтазы в интроне 4, коллагена 2-го типа альфа-1, фибринолитической активности PAI1, супероксиддисмутазы методом полимеразной цепной реакции. Величина соотношения шансов развития акушерско-перинатальных осложнений у беременных, больных гриппом, при наличии полиморфизма исследуемых генов составила 1,2–1,8. Профилактика является неотъемлемой частью алгоритма ведения беременных. Планирование беременности должно предусматривать прогнозирование течения беременности. Целесообразно определять исходное состояние здоровья женщины с учетом ее генетической предрасположенности к воспалительным процессам. К группам риска возникновения акушерских осложнений относятся женщины с острыми респираторно-вирусными инфекциями во время беременности, с малыми и большими формами недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Первичная профилактика должна быть направлена на стабилизацию метаболических процессов организма матери, хорион-эмбрионального и фетоплацентарного комплекса путем коррекции проницаемости клеточных мембран, сбалансированности энергетического обмена, нормализации ферментативной активности, стабилизации тканевого дыхания.

**Ключевые слова:** патогенетическое обоснование, этиотропная профилактика, гестационные осложнения, грипп.

**Pathogenetic a substantiation etiotropic preventive maintenance gestational complications at the women sick of a flu**  
**V.N. Zaporozhan, V.P. Mishchenko, I.V. Shpak, I.V. Rudenko**

Research objective was improvement of preventive actions gestational complications at the women sick of a flu, by a pathogenetic substantiation etiotropic preventive maintenance. Investigation in out-patient and stationary conditions is carried of 327 women. Defined alleles of genes of ferment endothelial NO-sintasa in intron 4, collagen of 2nd type alfa1, fibrinolytic activity PAI-1, a superoxid-dismutasa to make dy method PCR. The size of an interrelation of chances of development obstetric-perinatal complications at the pregnant women sick of a flu, in the presence of polymorphism of investigated genes has compounded 1,2–1,8. Preventive maintenance is an integral part of algorithm of conducting pregnant women. Pregnancy planning should provide forecasting of flow of pregnancy. It is expedient to define a reference state of health of the woman taking into account its genetical predisposition to inflammatory processes. Women concern bunches of risk of occurrence obstetric complications with sharp respiratorno-virus infection contaminations during pregnancy, with small and big forms not differentiated displasia a connective tissu. Pristinely preventive maintenance should be directed on stabilisation of metabolic processes of an organism of mother, horion-embriional and fetoplacental of complex by correction of permeability of cellular membranes, equation of energy metabolism, normalisation of enzymatic activity, stabilisation of histic breath.

**Key words:** pathogenetic substantiation, etiotropic preventive maintenance, gestational complications, flu.

**Сведения об авторах**

**Запорожан Валерий Николаевич** – Одесский национальный медицинский университет, 65026, г. Одесса, пер. Валиховский, 2  
**Мищенко Валентина Павловна** – Одесский национальный медицинский университет, 65026, г. Одесса, пер. Валиховский, 2  
**Руденко Ирина Васильевна** – Одесский национальный медицинский университет, 65026, г. Одесса, пер. Валиховский, 2  
**Шпак Игорь Викторович** – Одесский национальный медицинский университет, 65026, г. Одесса, пер. Валиховский, 2;

тел.: (067) 496-70-58

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Генетическая медицина / [Запорожан В.Н., Кордон В.А., Бажора Ю.И. и др.]. - Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2008. – 432 с.
2. Генетический паспорт – основа индивидуальной и предродительной медицины / Под ред. В.С. Баранова. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2009. – 528 с.
3. Гігенічні аспекти профілактики гострих респіраторних вірусних інфекцій / В.А. Кондратюк, М.О. Кашуба, С.С. Дністряк [та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2010. – № 1 (59). – С. 67–68.
4. Грип: моніторинг і прогноз розвитку епідемії, епідеміологічні особливості епідемії грипу А/Н1Н1 в Україні в епідемії 2009–2010 рр. та першочергові заходи протидії / В.М. Князевич, Л.М. Мухарська, І.В. Шпак [та ін.] // Інфекційні хвороби. – 2010. – № 1 (59). – С. 5–14.
5. Critically 111 Patients With 2009 Influenza A(H1N1) Infection in Canada / A. Kumar, R. Zarychanski, R. Pinto [et al.] / JAMA. – 2009. – V. 302 (17). – P. 1872–1879.
6. Fall 2009 H1N1 Influenza Mortality Report. Oregon Public Health Division. Updated: January 28, 2009.
7. Fatal Cases of Influenza A in Childhood / B.F. Johnson, L.E. Wilson, J. Ellis [et al.] // PLoS ONE. – 2009. – V. 4 (10): e7671. doi: 10.1371/journal.pone.0007671.

Статья поступила в редакцию 13.05.2014

# Діабетичні ангіопатії: актуальні аспекти патогенезу та діагностики

Т.П. Лисенко

Харківська медична академія післядипломної освіти

Огляд присвячено патогенезу та діагностиці діабетичних ангіопатій. Показано, що в основі судинних ускладнень лежать єдині патогенетичні механізми. Раннє виявлення маркерів судинних уражень необхідно для профілактики і лікування життєво небезпечних ускладнень. З цією метою перспективним є подальший розвиток ультразвукових методів діагностики.

**Ключові слова:** цукровий діабет, ангіопатія, патогенез, ультразвукова діагностика.

Цукровий діабет (ЦД) визнаний однією з головних проблем світової охорони здоров'я. На ЦД страждають майже 6% від населення земної кулі, але її масштаби з кожним роком збільшуються. Очікується, що до 2030 р. його поширеність збільшиться на 54% (у країнах, що розвиваються з 2010 до 2030 рр. на 69% і найбільше це стосується вікової групи від 40 до 60 років. У розвинених країнах збільшення досягне 20% і спостерігатиметься в основному у осіб старше 60 років [32].

Зі зростанням поширеності ЦД підвищується і частота його ускладнень, серед яких найбільшу значущість мають макро- і мікроангіопатії. Макро- і мікроангіопатії у хворих із ЦД вкрай неоднорідні за походженням. Мікросудинні ускладнення включають ретинопатію, нефропатію і нейропатію. Макроангіопатія зачіпає в основному коронарні артерії, сонні артерії і артерії нижніх кінцівок. Виявлення найбільш важливого чинника має велике значення у виробленні діагностичних і терапевтичних стратегій [24].

Діабетичні ангіопатії впливають практично на всі органи у зв'язку зі зміною умов кровопостачання, а ураження судин різних типів призводить до значного погіршення перебігу захворювання. Найбільш уражається серцево-судинна система. На сьогодні вже йдеться про епідемію атеросклеротичних ускладнень у хворих на ЦД II типу. Вісімдесят відсотків смертей при ЦД пов'язують із серцево-судинними інцидентами, в числі яких ішемічна хвороба серця (ІХС), інсульт і захворювання периферійних артерій [6].

Атеросклеротичні ураження при ЦД описують як макроангіопатії, що характеризуються швидким прогресуванням і множинними ураженнями, включаючи коронарні артерії, сонні артерії та артерії нижніх кінцівок.

Клінічно такі ураження проявляються у вигляді ІХС, діабетичною стопою, ішемічними інсультами та іншими захворюваннями.

Ризик розвитку інсульту в осіб молодше 55 років при ЦД збільшується в 10 разів [29], а ризик розвитку фатальної ІХС – в 3,5 рази [16]. При ЦД значно підвищується ризик розвитку серцевої недостатності [33], у тому числі після перенесеного інфаркту міокарда [18]. При цьому ЦД є і самостійним фактором ризику летального результату при серцевій недостатності [23].

Частим ускладненням ЦД є діабетична кардіоміопатія, розвивається незалежно від наявності ІХС або гіпертензії. Її основною особливістю є несприятливе ремоделювання міокарда у вигляді концентричної гіпертрофії міокарда лівого шлуночка з діастолічною дисфункцією, яка розвивається і передеє систолічній дисфункції міокарда [11].

Не менш значущим є ураження периферійних судин нижніх кінцівок, які виникають у хворих на ЦД в два-чотири рази частіше порівняно з загальною популяцією. Частота і ступінь периферійних ангіопатій корелюють з тривалістю та тяжкістю ЦД [26]. До їхнього розвитку призводить також наявність гіпертензії, дисліпідемії та центрального ожиріння, характерних для ЦД [20]. Макроангіопатія уражає найчастіше дистальні судини (гомількові і малогомількові артерії), і в поєднанні з периферійною мікроангіопатією призводить до дифузних ішемічних уражень, при яких органозберігальна хірургічна корекція неможлива [3, 12, 20]. Крім цього, при ЦД характерним є ураження периферійних судин за типом медіакальцинозу Менкеберга [14]. Такі ураження характеризуються кальцифікацією медіального шару середніх і великих артерій [2].

Результатом периферійних ангіопатій є інвалідність, пов'язана з необхідністю інвалідизувальних хірургічних втручань. Кінцевою стадією периферійних ангіопатій є гангрена, за якої ампутація практично неминуча. У хворих на ЦД ампутації кінцівок виконують в п'ять разів частіше, ніж у пацієнтів без ЦД [26].

Ще одним поширеним ускладненням ЦД є діабетична нефропатія, яка найчастіше призводить до розвитку термінальної стадії ниркової недостатності. Вона визначається як наявністю стійкої протеїнурії, так і зниженням клубочкової функції за відсутності інфекції сечовивідних шляхів та інших захворювань нирок. Діабетична нефропатія виявляється у 35% пацієнтів з ЦД I типу і дещо рідше при ЦД II типу. Ранніми морфологічними аномаліями при діабетичній нефропатії є потовщення базальної мембрани клубочків і потовщення середнього шару ниркових судин. Згодом розвивається клубочковий склероз і погіршення швидкості клубочкової фільтрації [25]. Важливим фактором прогресування нефропатії є супутня артеріальна гіпертензія [28].

Серйозність ускладнень ЦД свідчить про актуальність скринінгу та ранньої діагностики ангіопатій. У зв'язку з цим є цікавими дослідження про виявлення факторів ризику їх розвитку. Дослідження в цьому напрямку виконують багато дослідників. Так за допомогою біомікроскопії та лазерної флоуметрії виявлені достовірні відмінності інтенсивності кровотоку у хворих на ЦД в порівнянні з контрольною групою здорових пацієнтів. У той самий час автори не знайшли істотних відмінностей у групі хворих на ЦД залежно від його тривалості. Автори роблять висновок про появу клінічно значущих ангіопатичних змін через 10 і більше років після захворювання на ЦД [34].

За даними інших авторів, які вивчали товщину комплексу інтима-медіа сонної артерії у хворих на ЦД II типу, існує зв'язок її збільшення у пацієнтів з наявністю атеросклеротичних подій, з окружністю талії як маркера ожиріння центрального типу, з тривалістю ЦД, наявністю гіпертензії та концентрацією глікозильованого гемоглобіну. При цьому не виявлено зв'язку з віком хворих, курінням і наявністю дисліпідемії [15].

Подібні дані отримані і Е.М. Dahlén і співавторами (2013), які встановили прогностичну цінність відносно



підвищення артеріальної жорсткості у хворих на ЦД антропометричних показників – сагітального діаметра живота і меншою мірою окружності талії [30], а японськими авторами показано, що ЦД, який особливо асоційований зі збільшенням рівня тригліцеридів і ліпопротеїдів високої щільності, значно збільшує жорсткість артеріальних судин і ризик розвитку атеросклерозу [5]. У той самий час при вивченні прогностичної значущості рівня глікозильованого гемоглобіну при ЦД не встановлено його істотного впливу на величину плечо-кісточкового індексу і відповідно на ризик розвитку периферійної ангіопатії [19].

У цілому можна стверджувати, що в розвитку діабетичних ангіопатій беруть участь безліч факторів, у тому числі, морфологічні зміни базальної мембрани ендотелію капілярів, підвищення їхньої проникності і зниження дифузії кисню через капіляри, реологічні порушення пов'язані зі зміною структури кровотоку та ін. Для вивчення мікроциркуляції використовують плетизмографію, лазерну доплерівську флоуметрію, капіляроскопію та інші методи [31].

Одним з інформативних методів є вимірювання товщини комплексу інтима–медіа сонної артерії. Збільшення даного показника вважається ознакою раннього атеросклерозу [8]. Крім цього, встановлено, що товщина інтима–медіа є сильним предиктором серцево-судинних подій у майбутньому [27].

Дослідження товщини комплексу інтима–медіа загальної сонної або внутрішньої сонної артерії за допомогою ультразвуку рекомендується як неінвазивний але інформативний тест для виявлення субклінічних форм серцево-судинної патології та ризику їхнього розвитку [1, 8, 27]. Динамічне дослідження даного показника використовують і для контролю ефективності гіполіпідемічної терапії [7, 10].

Для раннього виявлення периферійної ангіопатії широко використовують оцінку кісточково-плечового індексу, який рекомендується як скринінговий тест у пацієнтів високого ризику. [4]. Раннє виявлення ознак периферійної ангіопатії і відповідно своєчасна медикаментозна корекція підвищують ефективність лікування ЦД і дозволяють запобігти тяжким інвалідизувальним ускладненням.

Дослідження в напрямку підвищення інформативності діагностичних програм при ЦД тривають. Зокрема, пропонується вивчення м'язової мікроциркуляції за допомогою ультразвукового дослідження з контрастним посиленням, яке дозволяє оцінити вираженість діабетичної ангіопатії [9]. За допомогою ультразвукового дослідження судин з контрастним посиленням вдалося виявити, що у хворих на ЦД виявляються зміни в адвентиціальній оболонці сонних артерій (ураження *vasa vasorum*) [22].

Крім оцінювання ступеня стенозу, підвищується зацікав-

леність і до оцінювання якісних характеристик атеросклеротичної бляшки. Виявлення нестабільності бляшок є новим критерієм для ідентифікації пацієнтів з високим ризиком судинних ускладнень, зокрема, інсульту. З цією метою, крім ультразвукового дослідження, використовують магнітно-резонансну томографію (МРТ), позитронно-емісійну томографію та інші сучасні методи дослідження [35].

Для ранньої діагностики ангіопатій перспективними є методи, спрямовані на виявлення дисфункції ендотелію, яка є першою маніфестацією атеросклеротичного процесу. Ендотеліальна дисфункція призводить до розвитку жорсткості артеріальної стінки і лежить в основі подальшої еволюції атеросклерозу. Показано, що ендотеліальна дисфункція є предиктором серцево-судинної патології [21]. Установлено, що порушення обміну глюкози є однією з важливих причин ендотеліальної дисфункції і підвищення жорсткості артерій [13], а ускладнення ЦД є ендотеліозалежними [6].

Для вивчення ендотеліальної дисфункції використовується ультразвуковий метод. Пропонується оцінювання ступеня дилатації артерій, індукованої різними методами, зокрема, нітратами, вимірювання швидкості пульсової хвилі та її аналіз [21]. Ці методи вже використовують у клінічній практиці, в тому числі і для оцінювання ефективності ангіотропного лікування. Однак результати досліджень дуже варіабельні і метод вимагає подальшого вивчення і вдосконалення.

Таким чином, діабетичні ангіопатії є дуже поширеним явищем у хворих на ЦД. Особливо небезпечною є наявність поєднання уражень макро- та мікроангіопатій, які значно збільшують тяжкість перебігу ЦД. Тільки рання діагностика цих ускладнень або їх початкових проявів дозволить зменшити інвалідність і смертність хворих на ЦД. Цьому може сприяти впровадження інформативних неінвазивних і мало-витратних методів медичної візуалізації, зокрема, ультразвукових методів дослідження.

## ВИСНОВКИ

1. При всьому різноманітті судинних ускладнень цукрового діабету в їхній основі лежать єдині патогенетичні механізми, які розрізняються тільки за переважним ураженням мікроциркулярного русла або артеріального русла.

2. Виявлення маркерів судинних уражень в окремих регіонах кровопостачання може бути корисним в діагностиці основних видів ангіопатій, у зв'язку з цим доцільним є пошук таких маркерів, які доступні для моніторингових досліджень в динаміці захворювання.

3. Ультразвукове дослідження як найменш інвазивне і витратне є найбільш перспективним у цьому аспекті.

### Диабетические ангиопатии: актуальные аспекты патогенеза и диагностики Т.П. Лысенко

Обзор посвящен патогенезу и диагностике диабетических ангиопатий. Показано, что в основе сосудистых осложнений лежат единые патогенетические механизмы. Раннее выявление маркеров сосудистых поражений необходимо для профилактики и лечения опасных для жизни осложнений. С этой целью перспективным является дальнейшее развитие ультразвуковых методов диагностики.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, ангиопатия, патогенез, ультразвуковая диагностика.

### Diabetic angiopathy: current issues and diagnosis pathogenesis T.P. Lysenko

The review is focuses on the pathogenesis and diagnosis of diabetic angiopathy. It is shown that the basis of vascular complications are common pathogenetic mechanisms. Early detection of markers of vascular lesions is necessary for the prevention and treatment of life-threatening complications. For this purpose, the further development of promising of ultrasonic methods of diagnosis.

**Key words:** diabetes mellitus, angiopathy, pathogenesis, ultrasound diagnostics.

### Сведения об авторах

Лысенко Татьяна Павловна – кафедра УЗИ Харьковской медицинской академии последипломного образования, 61176, г. Харьков. ул. Корчагинцев 58, Украина. E-mail: tp\_lotos@mail.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 2007 ESHESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: ESH-ESC Task Force on the Management of Arterial Hypertension. / G. Mancia, G. De Backer, A. Dominiczak [et al.] // *J Hypertens* – 2007. – Vol. 25. – P. 1751–1762.
2. Accelerated atherosclerotic calcification and Monckeberg's sclerosis: a continuum of advanced vascular pathology in chronic kidney disease // P.A. McCullough, V. Agrawal, E. Danielewicz, G.S. Abela / *Clin J Am Soc Nephrol* – 2008. – Vol. 3. – P. 1585–1598.
3. Angiographic distribution of lower extremity atherosclerosis in patients with and without diabetes / C. van der Feen, F.S. Neijens, S.D. Kanters, W.P. Mali [et al.] // *Diabet Med* – 2002. – Vol. 19. – P. 366–370.
4. Ankle brachial pressure index (ABPI) / M. Al-Qaisi, D.M. Nott, D.H. King [et al.] // *An update for practitioners. Vasc Health Risk Manag* – 2009. – Vol. 5. – P. 833–841.
5. Association of arterial stiffness and diabetes with triglycerides-to-HDL cholesterol ratio for Japanese men: the Nagasaki Islands Study / Y. Shimizu, M. Nakazato, T. Sekita [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2013. – Vol. 228, N 2. – P. 491–495.
6. Beckman J.A. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management / J.A. Beckman, M.A. Creager, P. Libby // *JAMA* – 2002. – Vol. 287. – P. 2570–2581.
7. Brohall G. Carotid artery intima-media thickness in patients with Type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance: a systematic review / G. Brohall, A. Oden, B. Fagerberg // *Diabet Med* – 2006. – Vol. 23. – P. 609–616.
8. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group / D.H. O'Leary, J.F. Polak, R.A. Kronmal, T.A. Manolio [et al.] // *N Engl J Med* – 1999. – Vol. 340. – P. 14–22.
9. Changes in the micro-circulation of skeletal muscle due to varied isometric exercise assessed by contrast-enhanced ultrasound / M. Krix, M.A. Weber, H.U. Kauczor [et al.] // *Eur J Radiol*. – 2010. – Vol. 76, N 1. – P. 110–116.
10. Clinical and research applications of carotid intima-media thickness / K. Sharma, M.J. Blaha, R.S. Blumenthal, K. Musunuru // *Am J Cardiol* – 2009. – Vol. 103. – P. 1316–1320.
11. Diabetic cardiomyopathy / O. Asghar, A. Al-Sunni, K. Khavandi [et al.] // *Clin Sci (Lond)* – 2009. – Vol. 116. – P. 741–760.
12. Early and five-year amputation and survival rate of diabetic patients with critical limb ischemia: data of a cohort study of 564 patients / E. Faglia, G. Clerici, J. Clerissi [et al.] // *Eur J Vasc. Endovasc. Surg.* – 2006. – Vol. 32. – P. 484–490.
13. Endothelial dysfunction in impaired fasting glycemia, impaired glucose tolerance, and type 2 diabetes mellitus / Y. Su, X.M. Liu, Y.M. Sun, Y.Y. Wang [et al.] // *Am J Cardiol* – 2008. – Vol. 102. – P. 497–498.
14. Fishbein G.A. Arteriosclerosis: rethinking the current classification / G.A. Fishbein, M.C. Fishbein // *Arch Pathol Lab Med.* – 2009. – Vol. 133. – P. 1309–13168.
15. Gayathri R. Carotid artery intima media thickness in relation with atherosclerotic risk factors in patients with type 2 diabetes mellitus / R. Gayathri, R. Chandni, V. Udayabhaskaran // *J. Assoc. Physicians India.* – 2012. – Vol. 60. – P. 20–24.
16. Huxley R. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies / R. Huxley, F. Barzi, M. Woodward // *B.M.J.* – 2006. – Vol. 332. – P. 73–78
17. Identifying vulnerable carotid plaques by noninvasive imaging / R.M. Kwee, R.J. van Oostenbrugge, L. Hofstra [et al.] // *Neurology* – 2008. – Vol. 70. – P. 2401–2409.
18. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. GUSTO-I Investigators. Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. / K.H. Mak, D.J. Moliterno, C.B. Granger [et al.] // *J Am Coll Cardiol* – 1997. – Vol. 30. – P. 171–179.
19. Is the advancement of diabetic angiopathy evaluated as ankle-brachial index directly associated with current glycaemic control? / P. Dziemidok, G. Szczesniak, E. Kostrzewa-Zabiocka [et al.] // *Ann Agric Environ Med.* – 2012. – Vol. 19, N 3. – P. 563–566.
20. Jude E.B. Peripheral arterial disease in diabetes – a review / E.B. Jude, I. Eleftheriadou, N. Tentolouris // *Diabet Med* – 2009. – Vol. 27. – P. 4–14.
21. Lane H.A. Noninvasive assessment of preclinical atherosclerosis / H.A. Lane, J.C. Smith, J.S. Davies // *Vasc Health Risk Manag* – 2006. – Vol. 2. – P. 19–30.
22. Microangiopathy of large artery wall: a neglected complication of diabetes mellitus / M.V. Arcidiacono, A. Traveset, E. Rubinat [et al.] // *Atherosclerosis*. – 2013. – Vol. 228, N 1. – P. 142–147.
23. Nature and prognostic importance of abnormal glucose tolerance and diabetes in acute heart failure / C. Berry, M. Brett, K. Stevenson [et al.] // *Heart* – 2008. – Vol. 94. – P. 296–304.
24. Papa G. Macrovascular complication phenotypes in type 2 diabetic patients / G. Papa, C. Degano, M.P. Iurato // *Cardiovasc Diabetol.* – 2013. – Vol. 18. – P. 12–20. doi: 10.1186/1475-2840-12-20.
25. Pathogenesis of diabetic nephropathy / A.E. Raptis, G. Viberti // *Exp Clin Endocrinol Diabetes* – 2001. – Vol. 109 (Suppl 2). – S424–S437.
26. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome / E.B. Jude, S.O. Oyibo, N. Chalmers [et al.] // *Diab Care* – 2001. – Vol. 24. – P. 1433–1437.
27. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and meta-analysis / M.W. Lorenz, H.S. Markus, M.L. Bots, M. Rosvall [et al.] // *Circulation* – 2007. – Vol. 115. – P. 459–467.
28. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes / E.J. Lewis, L.G. Hunsicker, W.R. Clarke [et al.] // *N Engl J Med* – 2001. – Vol. 345. – P. 851–860.
29. Risk factors for stroke due to cerebral infarction in young adults / R.X. You, J.J. McNeil, H.M. O'Malley, S.M. Davis [et al.] // *Stroke* – 1997. – Vol. 28. – P. 1913–1918.
30. Sagittal abdominal diameter is a more independent measure compared with waist circumference to predict arterial stiffness in subjects with type 2 diabetes – a prospective observational cohort study / E.M. Dahlen, N. Bjarnegard, T. Lanne [et al.] // *Cardiovasc. Diabetol.* – 2013. – Vol. 12. – P. 55. doi: 10.1186/1475-2840-12-55.
31. Shami S.K. Microangiopathy in diabetes mellitus: II. Features, complications and investigation / S.K. Shami // *Diabetes Res.* – 1991. – Vol. 17, N 4. – P. 157–168.
32. Shaw J.E. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030 / J.E. Shaw, R.A. Sicree, P.Z. Zimmet // *Diabetes Res Clin Pract* – 2009. – Vol. 87. – P. 4–14.
33. The association between glucose abnormalities and heart failure in the population-based Reykjavik study / I.S. Thrainsdottir, T. Aspelund, G. Thorgeirsson [et al.] // *Diab Care* – 2005. – Vol. 28. – P. 612–616.
34. The potential influence of diabetic history on peripheral blood flow in superficial skin / G.L. Cheing, J. Sun, R.L. Kwan, Y. Zheng // *Microvasc. Res.* – 2013. – Vol. 90. – P. 112–116.
35. U-King-Im Y.V. Carotid-artery imaging in the diagnosis and management of patients at risk of stroke / Y.V. U-King-Im, J.H. Gillard // *Lancet Neurol* – 2009. – Vol. 8. – P. 569–580.

Статья поступила в редакцию 23.05.2014

# Медико-генетична діагностика спадкової схильності до невиношування вагітності, репродуктивних втрат

**В.П. Міщенко, І.В. Руденко, М.Б. Запорожченко, В.В. Колесникова, С.В. Андреев**  
Одеський національний медичний університет

На основі аналізу генетичних моделей (генні сітки) генів схильності: колагену 2-го типу (COL2A1 6846C/A), інгібітору активаторів плазміногена-1 (PAI-1 PLANH1), супероксиддисмутази (SOD1 7958 G/A), глутатіон-S-трансферази (GSTM1), N-ацетилтрансферази-2 (NAT2) у 327 жінок показана їхня роль у репродуктивних втратах мультифакторної природи, що асоційовані з акушерсько-перинатальними ускладненнями. При значенні відносної суми балів у середині генної сітки у конкретної жінки більше 1,1 – ризик вродженої схильності розвитку гестаційних ускладнень підвищений, у діапазоні від 0,9 до 1,1 – ризик не виражений, менше 0,9 – ризик мінімальний. Зазначені вище дослідження можуть мати прогностичне значення на етапі планування вагітності та дозволяють спланувати превентивні заходи.

**Ключові слова:** медико-генетична діагностика, спадкова схильність, невиношування вагітності, репродуктивні втрати.

Невиношування вагітності є патологічним процесом в материнському організмі, що виникає у відповідь на імплантацію та розвиток заплідненої яйцеклітини, яка містить материнську і батьківську генетичну інформацію [2].

У структурі репродуктивних втрат близько 25% складає звичне невиношування. Ризик втрати плода після першого триместру становить 13–17%, після другого – 36–38%, після третього – 40–45% [4].

Останніми десятиріччями доведено, що однією з основних причин невиношування вагітності на ранніх термінах як мультифакторної патології є різноманітні генетичні фактори (хромосомні обертації, генні мутації, спадкова схильність). Так, самовільний аборт в ранні терміни трактується (Баранов, 2009), як «еволюційний механізм елімінації неповноцінних нащадків». Останнє підкреслює практичне значення визначення генів-кандидатів, асоційованих з ризиком невиношування на етапі передконцепційної підготовки [3].

Мультифакторні захворювання, акушерсько-перинатальні ускладнення проходять детермінацію цілою групою генів. У групі генів-кандидатів, що асоційовані з ризиком невиношування вагітності виявлено гени: колагену 2-го типу (COL2A1 6846C/A), інгібітору активаторів плазміногена-1 (PAI-1 PLANH1), супероксиддисмутази (SOD1 7958 G/A), глутатіон-S-трансферази (GSTM1), N-ацетилтрансферази-2 (NAT2) та інші [1, 3].

Преконцепційна профілактика репродуктивних втрат – це одне з найактуальніших завдань сучасної медицини, яке пояснюється зростанням частоти даної патології. Низький рівень генетичного моніторингу, недостатньо активне прогнозування гестаційних ускладнень – основні складові проблеми невиношування та профілактики акушерсько-перинатальних ускладнень [2, 5].

Ідентифікація функціональних генетичних моделей (генні сітки), що асоційовані з мультифакторними хворобами, акушерсько-перинатальними ускладненнями дозволяють встановити спадкову схильність до певних захворювань і їхнього несприятливого перебігу та запланувати превентивні заходи. Зазначені вище процеси можуть мати прогностичне значення на етапі планування вагітності.

**Мета дослідження:** на основі аналізу генетичних моделей (генні сітки) генів схильності: колагену 2-го типу (COL2A1 6846C/A), інгібітору активаторів плазміногена-1 (PAI-1 PLANH1), супероксиддисмутази (SOD1 7958 G/A), глутатіон-S-трансферази (GSTM1), N-ацетилтрансферази-2 (NAT2) визначити їхню роль у репродуктивних втратах мультифакторної природи, що асоційовані з акушерсько-перинатальними ускладненнями, та виборі преконцепційної профілактики.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

В амбулаторних та стаціонарних умовах проведено обстеження 327 жінок – скринінгове генетичне тестування на наявність проблеми невиношування, ризику розвитку акушерсько-перинатальних ускладнень та його роль у виборі преконцепційної профілактики. Із них тестування проведено під час вагітності у 21 вагітній з неускладненим перебігом вагітності, пологів, післяпологового періоду, що народили здорових дітей (контрольна група I). Тестування у групі II (102 вагітні з ознаками акушерсько-перинатальних ускладнень, яким виконували стандартні лікувально-профілактичні заходи) проведено під час гестації. У групі III (204 жінки, яким за 3–4 міс до запліднення та під час гестації здійснено відпрацьовані та вдосконалені профілактичні заходи щодо акушерсько-перинатальних ускладнень) тестування проведено за 3–4 міс до запліднення.

Формування груп ризику щодо проблеми невиношування та розвитку акушерсько-перинатальних ускладнень проводили з урахуванням наявності першої вагітності, репродуктивних втрат в анамнезі (викидні, мертвородження, анембріонія, антенатальна загибель плода, завмерла вагітність, передчасні пологи тощо), акушерських кровотеч (передчасне відшарування плаценти, кровотечі, що пов'язані з пологами), генетично детермінованих факторів, генетичної схильності виникнення, наявності епігенетичних чинників (якість навколишнього середовища місць мешкання батьків I, II поколінь; фактора незбалансованого харчування; професійних шкідливостей; табакопаління), наявності захворювань та станів, що виникають за участі дисплазії сполучної тканини (Т.Ю. Смольнова, 2003), поліморфізму генів-кандидатів, що асоційовані з ризиком акушерсько-гінекологічної патології, гіповітамінозом вітамінів групи В, заплідненням у зимово-весняний період року на фоні вживання лікарських, гомеопатичних препа-



Частота поліморфізму досліджуваних генів

Генотипи	Групи					
	I, n-21		II, n-102		III, n-204	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Поліморфізм гена COL2A1 6846C/A						
C/C	15	71,4	7	6,9*	20	9,8*
A/A	1	4,8	59	57,8*	105	51,5*
C/A	5	23,8	36	35,3	79	38,7
Поліморфізм гена PAI-1 PLANH1 675 5G/4G						
5G/5G	14	66,7	9	8,8*	21	10,3*
4G/4G	1	4,8	67	65,7*	109	53,4*
5G/4G	6	28,6	26	25,5	74	36,3
Поліморфізм гена ферменту SOD1 7958 G/A						
A/A	3	14,3	71	69,6*	84	41,2*
G/G	18	85,7	20	19,6*	41	20,1*
G/A	-	-	11	10,8	79	38,7
Поліморфізм гена ферменту GST m1						
+/+	10	47,6	8	7,8*	57	27,8
0/0	9	42,9	74	72,5*	113	55,6
+/0	2	9,5	20	19,6	34	16,7
Поліморфізм гена ферменту NAT2						
R/R	4	19,0	20	19,6	20	9,8
S/S(S1-481T)	6	28,6	21	20,6	173	84,8*
S/S(S2-590A)	6	28,6	61	59,8*	11	5,4

Примітка: \* –  $p < 0,01$  по відношенню до контрольної групи.

ратів, БАД, з наявністю ознак ГРВІ у ранні терміни вагітності, перинатальних інфекцій, кров'янистих виділень у ранні (від 0 до 8 тиж) терміни зі статевих шляхів.

Згідно з Наказом МОЗ України № 624 від 03.11.2008 р. прегравідарна підготовка включала:

1. Припинення шкідливих впливів: відмова від паління, вживання алкоголю, виключення впливу факторів шкідливого промислового виробництва, уникнення психоемоційних перевантажень та стресів.

2. Оздоровлення жінки/чоловіка та лікування хронічних захворювань: нормалізація режиму праці та відпочинку, створення сприятливих психоемоційних станів на виробництві та в сім'ї (побуті), раціональне харчування, регулярні фізичні навантаження (ранкова гімнастика, плавання, прогулянки тощо), санація екстрагенітальних вогнищ хронічної інфекції (тонзиліт, гайморит, пієлонефрит), нормалізація маси тіла, вакцинація проти краснухи, гепатиту В.

Підготовка пацієнок з хронічними екстрагенітальними захворюваннями включала:

– при цукровому діабеті – стійка компенсація вуглеводного метаболізму протягом 3 міс до запліднення та призначення фолієвої кислоти в дозі 800 мкг/день за 3 міс до запліднення;

– при артеріальній гіпертензії – підтримання нормотензії, перехід на антигіпертензивні препарати, які дозволено до застосування під час вагітності;

– при гіпотиреозі – корекція замісної терапії L-тироксинам для досягнення еутиреоїдного стану;

– при епілепсії – перехід на протисудомні засоби з меншою негативною дією на плід, збільшення дози фолієвої кислоти до 800 мкг на день за 3 міс до запліднення;

– при вадах серця – радикальне хірургічне лікування за показаннями;

– при хворобах, що потребують постійної антикоагулянтної терапії, – відміна тератогенних кумаринових похідних, призначення гепарину;

– при інших екстрагенітальних захворюваннях – хірургічне лікування, корекція терапії, досягнення ремісії хвороби;

– виявлення та лікування ВІЛ-інфекції.

Визначення генотипів досліджуваних генів проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР). Встановлення ступеня ризику вродженої схильності розвитку гестаційних ускладнень у конкретної пацієнтки для кожного алеля досліджуваних генів проводили в балах. Наявності умовно нормального алеля відповідало 0 балів, функціонально ослабленого алеля – 1 бал. Потім підраховували суму балів для даної генної сітки і ділили її на число проаналізованих генів (у даному випадку – 5) або генетичних варіантів, якщо у одному гені є більше одного поліморфізму для визначення відносної суми балів, за формулою  $Y = m/k$ , де  $m$  – сума балів усіх індивідуальних генотипів,  $k$  – число вивчених генів або генетичних варіантів. Якщо одержане значення відносної суми балів у середині генної сітки більше 1,1, – ризик вродженої схильності розвитку гестаційних ускладнень підвищений, у діапазоні від 0,9 до 1,1 – ризик не виражений, менше 0,9 – ризик мінімальний [3].

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Визначення частоти поліморфізму досліджуваних генів у досліджуваних групах представлено в таблиці.

Колаген 2-го типу – найбільш поширений білок матриксу сполучної тканини. У гені COL2A1 6846C/A ідентифіковано декілька варіантів поліморфізму (C/C, C/A,

A/A), із яких алель A – неповноцінний. Результатом наявності A-алелей є підвищена експресія гена COL2A1, що приводить до появи функціонально неповноцінних гомо-тримерних колагенових волокон. У групі I частота нормальних гомозиготних генотипів C/C складає 15 (71,4%). Гомозиготні поліморфні генотипи A/A у контрольній групі визначені у 1 (4,8%), гетерозиготні C/A – у 5 (23,8%). Показники не виходили за межі популяційних даних для європеїдної раси.

У групі III частота гомозиготних генотипів A/A склала 105 (51,5%) випадків, гомозиготних C/C – 20 (9,8%) ( $p < 0,01$ ), гетерозиготних C/A – 79 (38,7%).

У групі II частота поліморфного гомозиготного генотипу (C/C) складає 7 (6,9%) випадків, гомозиготного генотипу (A/A) – 59 (57,8%) ( $p < 0,01$ ), гетерозиготного генотипу (C/A) – 36 (35,3%) відповідно. Величина співвідношення шансів розвитку акушерсько-перинатальних ускладнень (odds ratio, OR) у групі II склала 1,5 і знаходилась у межах довірчого інтервалу (CI – 0,53–2,69;  $P = 0,95$ ).

Одержані дані підтверджують ризик розвитку акушерсько-перинатальних ускладнень у вагітних групи II як результат порушення процесів колагеноутворення у вигляді недиференційованої дисплазії сполучної тканини внаслідок наявності поліморфізму гена COL2A1 6846C/A та підтверджують існування суттєвого зв'язку поліморфізму гена COL2A1 6846C/A по A/A і C/A-алелям з розвитком невиношування та акушерсько-перинатальних ускладнень.

Інгібітор активаторів плазміногена-1 (Plasminogen Activator Inhibitor-1, PAI-1) перешкоджає фібринолізу і кодується геном PAI-1 PLANH1 675 5G/4G. У носіїв алелей 4G концентрація PAI-1 вище, ніж у носіїв алелей 5G, що призводить до підвищення ризику порушення функцій плаценти і невиношування вагітності.

У групі I частота нормального гомозиготного генотипу 5G/5G склала 14 (66,7%), гомозиготного генотипу 4G/4G – 1 (4,8%), гетерозиготного генотипу 5G/4G – 6 (28,6%). Показники не виходили за межі популяційних даних.

Гомозиготний поліморфний генотип 4G/4G у групі III визначений у 109 (53,4%) випадках, 5G/5G – у 21 (10,3%) ( $p < 0,01$ ), гетерозиготний генотип 5G/4G – у 74 (36,3%).

У групі II частота поліморфного гомозиготного генотипу 4G/4G складає 67 (65,7%) випадків, гомозиготного генотипу 5G/5G – 9 (8,8%) ( $p < 0,01$ ), гетерозиготного генотипу 5G/4G – 26 (25,5%) відповідно.

Величина співвідношення шансів у групі II склала 2,0 і знаходилась у межах довірчого інтервалу (CI) – 0,53–2,69;  $P = 0,95$ .

Супероксиддисмутаза кодується геном SOD1 7958 G/A, поліморфізм якого представлено гомозиготними алелями G/G, гетерозиготними – G/A, при яких активність СОД1 не виходить за межі популяційних показників, та гомозиготним варіантом A/A, при якому активність СОД1 різко знижується. Поліморфний гомозиготний генотип A/A у групі I зустрічається у 3 (14,3%) спостереженнях, гомозиготний генотип G/G – у 18 (85,7%).

У групі III поліморфний гомозиготний генотип A/A зустрічається у 84 (41,2%) спостережень, G/G – у 20,1%, що достовірно відрізнялась від групи I ( $p < 0,01$ ). Гетерозиготний варіант G/A діагностовано у 79 (38,7%) випадках.

У групі II ознаки поліморфізму генотипу A/A виявляли у 71 (69,6%), генотипу G/G – у 20 (19,6%) ( $p < 0,01$ ), генотипу G/A – у 11 (10,8%). Величина співвідношення шансів у групі II склала 1,6 і знаходилась в межах довірчого інтервалу (CI) – 0,53–2,19;  $P = 0,95$ . Вищенаведене певною мірою пояснює неспроможність антиоксидантного захисту та ри-

зик виникнення інфекційних процесів у обстежуваного контингенту на генетичному рівні.

Група ферментів II фази детоксикації представлена су-персімейством глутатіон-S-трансфераз (GST), ацетил-трансферазами (NAT).

У пацієнтів із делецією гена ферменту GST $\mu$ 1 підвище-на чутливість до ксенобіотиків. Делеція гена призводить до повної втрати функції ферменту. Генетично детермінована активність глутатіонтрансфераз впливає на розвиток різних форм репродуктивних порушень.

У групі I та III частота нормальних гомозиготних алелей +/+ складає 10 (47,6%), 57 (27,8%). Гомозиготні делеційні алелі у контрольній групі визначені у 9 (42,9%), у групі III – у 113 (55,6%) ( $p > 0,05$ ). Дані показники не виходили за межі популяційних даних для європеїдної раси (42,2–52,3%).

У групі II частота делеційних гомозигот (0/0) складає 72,5% ( $p < 0,01$ ). Коефіцієнт OR у групі III дорівнював 2,2, у групі II – 9,6. Шанси розвитку акушерсько-перинатальних ускладнень знаходились в межах довірчого інтервалу (CI) – 0,53–11,9;  $P = 0,95$ . Одержані дані підтверджують ризик розвитку акушерсько-перинатальних ускладнень як результат порушення процесів метаболізму ксенобіотиків у II фазі детоксикації, внаслідок наявності делеційного геноти-пу глутатіон-S-трансферази m1 (GST m1 0/0) та підтвер-джують наявність суттєвого зв'язку поліморфізму по 0/0 алелях гена GST m1 з наявністю даних ускладнень. Прове-дена передконцепційна підготовка не виключає можливості розвитку ускладнень, але знижує їхню частоту.

N-ацетилтрансфераза-2 належить до ферментів II фази детоксикації ксенобіотиків. У гена, який кодує фермент, визначають алель прискороного метаболізму R/R з відсутністю мутацій, повільно ацетилюючі алелі S2 та S1.

У групі I алель прискороного метаболізму NAT2\*4 (R/R) з відсутністю мутацій, що кодує фермент швидкого ацетилювання, склав 19,0%. Мутагенний повільно ацети-люючий гомозиготний алель (S/S) S1 та повільно ацети-люючий гомозиготний алель (S/S) S2 були характерними у 28,6% випадків кожний.

У групі II частота повільно ацетилюючого алеля S2 склала 59,8% , а в групі III частота повільно ацетилюючого алеля S1 – 84,8%. Різниця у показниках достовірна ( $p < 0,05$ ). У групі II коефіцієнт OR для алеля S2 склав 3,1, а у групі III OR для алеля S1 дорівнював 6,5.

## ВИСНОВКИ

Таким чином, шанси розвитку гестаційних ускладнень з точки зору наявності поліморфних алелей генів схиль-ності: колагену 2-го типу (COL2A1 6846C/A), інгібітору активаторів плазміногена-1 (PAI-1 PLANH1), супероксид-дисмутази (SOD1 7958 G/A), глутатіон-S-трансферази (GSTm1), N-ацетилтрансферази-2 (NAT2) знаходяться у межах довірчого інтервалу та показана їхня роль у репро-дуктивних втратах мультифакторної природи, що асоційо-вані з акушерсько-перинатальними ускладненнями, та у виборі прекоцепційної профілактики.

Ідентифікація функціональних генетичних моделей (генні сітки), що асоційовані з репродуктивними втратами мультифакторної природи, акушерсько-перинатальними ускладненнями, дозволяють встановити спадкову схиль-ність до певних захворювань. При значенні відносної суми балів у середині генної сітки у конкретної жінки більше 1,1 – ризик вродженої схильності розвитку гестаційних уск-ладнень підвищений, у діапазоні від 0,9 до 1,1 – ризик не виражений, менше 0,9 – ризик мінімальний.

Наведені вище дослідження можуть мати прогностичне значення на етапі планування вагітності та дозволяють спланувати превентивні заходи.

**Медико-генетическая диагностика наследственной склонности к невынашиванию беременности, репродуктивных потерь**  
**В.П. Мищенко, И.В. Руденко, М.Б. Запорожченко, В.В. Колесникова, С.В. Андреев**

На основе анализа генетических моделей (генные сетки) генов склонности: коллагена 2-го типа (COL2A1 6846C/A), ингибитора активаторов плазминогена-1 (PAI-1 PLANH1), супероксиддисмутазы (SOD1 7958 G/A), глутатион-S-трансферазы (GSTμ1), N-ацетилтрансферазы-2 (NAT2) у 327 женщин показана их роль в репродуктивных потерях мультифакторной природы, которые ассоциированы с акушерско-перинатальными осложнениями. При относительной сумме баллов в середине генной сетки у конкретной женщины более 1,1 – риск врожденной склонности к развитию гестационных осложнений повышен, в диапазоне от 0,9 до 1,1 – риск не выражен, меньше 0,9 – риск минимальный. Приведенные выше исследования могут иметь прогностическое значение на этапе планирования беременности и позволяют наметить превентивные меры.  
**Ключевые слова:** медико-генетическая диагностика, наследственная склонность, невынашивание беременности, репродуктивные потери.

**Medico-genetic diagnostics of hereditary predisposition to non carry pregnancy, reproductive losses**  
**V.P. Mishchenko, I.V. Rudenko, M.B. Zaporozhchenko, V.V. Kolesnikova, S.V. Andreev**

Role is shown on the basis of the analysis of genetical models (gene grids) propensity genes: collagen 2 type (COL2A1 6846C/A), inhibitor of activators plazminogen-1 (PAI-1 PLANH1), superoxyd-dismutasa (SOD1 7958 G/A), glutation-S-transferasa (GSTμ1), N-Acetyl transferasa – 2 (NAT2) in reproductive losses of the multifactor nature, which associating with gestational-perinatal complications at 327 women. The risk of congenital propensity to development gestational complications is raised at a relative score in the middle of a gene grid more than 1,1 at the concrete woman, the risk is not expressed in a range from 0,9 to 1,1, risk is minimum at a relative score less than 0,9. Above specified researches can have prognostic value at a stage of planning of pregnancy and allow to plan preventive measures.  
**Key words:** medico-genetic diagnostics, hereditary propensity, non carry pregnancy, reproductive losses.

### Сведения об авторах

**Мищенко Валентина Павловна** – Одесский национальный медицинский университет, 65026, г. Одесса, пер. Валиховский, 2.  
 E-mail: mischenko\_vasil@i.ua  
**Руденко Ирина Васильевна** – Одесский национальный медицинский университет, 65026, г. Одесса, пер. Валиховский, 2  
**Запорожченко Марина Борисовна** – Одесский национальный медицинский университет, 65026, г. Одесса, пер. Валиховский, 2  
**Колесникова Виктория Владимировна** – Одесский родильный дом №2, 65000, г. Одесса, ул. Старопортофранковская, 24  
**Андреев Сергей Владимирович** – Одесский родильный дом №1, 65000, г. Одесса, пер. Слепнева, 3

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вплив мутації інгібітору активатора плазміногену – I типу та мутації фібриногену В на виношування вагітності / К.В. Воронин, Т.О. Лоскутова, Н.В. Кравченко [та ін.] // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ: Інтермед, 2011. – С. 113–116.
2. Запорожан В.М. Сучані погляди на діагностику гестаційних ускладнень / В.М. Запорожан, В.П. Мищенко, І.В. Руденко // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К.: Інтермед, 2011. – С. 369–372.
3. Определение наследственной предрасположенности к некоторым частым заболеваниям при беременности. Генетическая карта репродуктивного здоровья: методические рекомендации / В.С. Баранов, Т.Э. Иващенко, А.С. Готов [и др.]; под ред. В.С. Баранова и Э.К. Фейла-мазяна. – СПб.: «Изд-во Н-Л», ООО, 2009. – 68 с.
4. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности / Сидельникова В.М. – М.: Триада, 2005. – 308 с.
5. Zimmern R.L. The clinical use of genetics and molecular biomarkers: a public health perspectives / R.L. Zimmern // Europ. J. Human Genetics. – 2008. – Vol. 16, Suppl. 2. – P. 7.

Статья поступила в редакцию 02.04.2014



# Новые подходы к повышению эффективности диагностики и лечения эктопии шейки матки

Н.А. Щербина<sup>1</sup>, Д.А. Говсеев<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Харьковский национальный медицинский университет

<sup>2</sup>Киевский городской родильный дом № 5

В статье установлено, что использование лазерной доплеровской флоуметрии и спектра иммунологических исследований в обследовании пациенток с эктопией шейки матки (ЭШМ) являются новыми, высокоинформативными методами диагностики. Сравнительная характеристика традиционного и комплексного методов лечения ЭШМ с использованием медицинского озона свидетельствует, что комбинированная терапия дает больший клинический эффект и способствует выраженным позитивным сдвигам в восстановлении локальной микроциркуляции и нормализации местного иммунитета, предупреждает рецидивы и осложнения заболевания. **Ключевые слова:** эктопия шейки матки, лазерная доплеровская флоуметрия, медицинский озон.

Патологические состояния влагалищной части шейки матки (эктоцервикса) являются наиболее распространенными в структуре гинекологических заболеваний женщин репродуктивного возраста, по данным различных авторов, их частота колеблется от 58% до 62% [1, 8, 9, 12]. Фоновые заболевания эктоцервикса, в частности эктопия шейки матки (ЭШМ), привлекают внимание клиницистов, так как могут являться основой малигнизации, приводить к многочисленным негативным последствиям для репродуктивного здоровья женщины: обуславливать развитие воспалительных заболеваний матки и придатков, бесплодия, невынашивания беременности, при этом высока вероятность преждевременных родов, внутриутробного инфицирования плода, послеродовых гнойно-септических осложнений [1, 9, 12].

Диагностика и лечение ЭШМ является весьма сложным процессом, многие аспекты которого изучены недостаточно или носят дискуссионный характер. В клинической практике для диагностики ЭШМ широко применяют различные инструментальные методы исследования (ультразвуковое сканирование, кольпоскопия), информативность которых колеблется от 32% до 87%, однако отсутствие единства в оценке их прогностической значимости требует разработки и внедрения новых методов диагностики у больных с данной патологией [2, 5, 9].

Актуальным вопросом практической медицины является оценка состояния микроциркуляции крови для диагностики различных заболеваний [6]. В последние годы среди методов оценки состояния микроциркуляции крови широко распространен метод лазерной доплеровской флоуметрии (ЛДФ) [6, 11]. Благодаря неинвазивному способу измерения, этот метод позволяет исследовать динамические процессы перфузии тканей крови в системе микроциркуляции у больных с различной патологией. Однако остаются открытыми вопросы о состоянии микроциркуляции у больных с доброкачественной патологией шейки матки, а также о возникающих изменениях при применении различных методов лечения.

Кроме этого, на современном этапе требует уточнения спектр иммунологических факторов, вызывающих развитие различных морфологических форм ЭШМ, изменения местного иммунитета, которые возникают на фоне основного патологического процесса, являются последствиями иммуно-

го воспаления и связаны с нарушениями структуры и функции клеточных мембран, при этом исследования по изучению показателей местного иммунитета немногочисленны, а полученные результаты разноречивы [4,7,10]. До сих пор остается нерешенным также целый ряд вопросов, связанных с изучением процессов клеточного обновления в эктоцервиксе при ЭШМ, в связи с этим терапия вариантов этой патологии на сегодняшний день нуждается в оптимизации, о чем свидетельствует высокая частота рецидивов (20–30%), возникающих в различные сроки после лечения.

Как свидетельствуют результаты ранее проведенных исследований, перспективным направлением является использование радиоволнового воздействия, а также иммунокоррекции в комплексе терапии нарушений, имеющих место при доброкачественной патологии шейки матки [2, 8], поэтому в этом отношении эффективным может оказаться применение терапевтического комплекса, включающего локальное воздействие на патологический очаг и имеющую местную иммунокорригирующую активность, таким методом является озонотерапия.

**Цель исследования:** разработка новых лечебно-диагностических подходов к вопросам оптимизации ведения пациенток с ЭШМ.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 48 женщин с ЭШМ. Контрольную группу составили 20 соматически здоровых женщин, в анамнезе которых отсутствовали гинекологические заболевания. Пациентки основной группы с ЭШМ были разделены на 2 подгруппы: 28 пациенток, которым применяли радиоволновое хирургическое лечение (1 подгруппа), и 20 больных, в комплексном лечении которых до и после радиоволнового воздействия применяли озонотерапию (2-я подгруппа).

Исследование локальной микроциркуляции в эпителии шейки матки проводили методом ЛДФ с использованием серийного аппарата «ЛАКК-02» (Лазма, Россия), состоящий из излучателя, блока управления, фотоприемного устройства и выносного световодного кабеля. В качестве излучателя использовали гелий-неоновый лазер. Определяли основной количественный параметр кровотока – показатель микроциркуляции (ПМ), который является функцией от концентрации эритроцитов в измеряемом объеме ткани и их усредненной скорости. Он характеризует уровень перфузии (средний поток эритроцитов) в зондированном объеме ткани за единицу времени.

Спектр иммунологических исследований включал определение популяционного и субпопуляционного составов лимфоцитов крови с помощью проточной лазерной цитометрии, фагоцитарную активность нейтрофильных гранулоцитов и макрофагов крови оценивали по Е.В. Пастер и соавторам (1989), бактерицидную способность фагоцитов оценивали методом S. Nielsen (1995), концентрацию в сыворотке крови IgA, M и G определяли спектрофотометрическим методом В.В. Чиркина и соавторов (1990). Функциональную активность Т-лимфоцитов изучали в реакции бласттрансформации с фитогемагглютинином (Х. Шютт, 1987). Уро-

вень содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с использованием коммерческих тест-систем производства ЗАО «Вектор Бест» (Россия).

Статистическую обработку результатов исследований проводили на персональном компьютере с использованием пакета анализа данных «Microsoft Excel» и программы «Biostat».

Методы лечения пациенток с выявленной ЭШМ включали радиоволновую деструкцию патологического очага, этиотропную антибактериальную, противовирусную, иммуномодулирующую, десенсибилизирующую общую и местную терапию, витаминотерапию, энзимотерапию, протеолитические ферменты, при необходимости – коррекцию гормональных нарушений. Введение озонированного раствора осуществляли путем локального введения и внутривенных процедур до и после радиоволнового воздействия, курс лечения составлял до 10 озонотерапевтических процедур.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст пациенток контрольной группы составил  $27 \pm 0,8$  года, пациенток основной группы –  $27 \pm 0,5$  года. В изучаемых группах длительность течения заболевания распределена равномерно.

Результаты изучения нормативных параметров состояния микроциркуляции в шейке матки позволили определить средние значения показателя микроциркуляции у пациенток контрольной группы, которые в зависимости от возраста колебались от  $15,6 \pm 1,33$  пф. ед в 20–26 лет до  $14,2 \pm 1,12$  пф. ед в 35–42 года. Статистически значимых различий между показателями в разные фазы менструального цикла не было выявлено. При анализе результатов ЛДФ-грамм у всех больных с ЭШМ было диагностировано нарушения базального кровотока, что проявлялось в снижении ПМ. Средние значения ПМ у больных 1-й и 2-й подгрупп до лечения составили соответственно  $6,57 \pm 0,51$  пф. ед. и  $6,55 \pm 0,49$  пф. ед., при этом патологический – застойный тип микроциркуляции выявлен у 85% обследуемых пациенток основной группы. Результаты ЛДФ-исследования показали патологические изменения микрокровотока у больных с ЭШМ по сравнению с контрольной группой и характеризовались застойным типом микрогемодинамики на фоне снижения показателей микроциркуляции. При этом через 3 мес после проведенной комбинированной терапии несмотря на сохраняющиеся застойные явления, только у пациенток 2-й подгруппы отмечали тенденцию к возрастанию значений ПМ, который увеличивался в среднем в 1,3 раза. При анализе ЛДФ-грамм, снятых у больных с ЭШМ через 6 мес после лечения, было установлено, что тенденция к улучшению показателей менструального цикла наблюдалась только у пациенток из 2-й подгруппы, тогда как у пациенток 1-й подгруппы они были без существенных изменений.

Локальные иммунные процессы у пациенток основной группы характеризовались тем, что в цервикальном секрете

больных с ЭШМ, по сравнению с контрольной группой женщин, повышено абсолютное и процентное содержание мононуклеарных клеток, что сопровождается увеличением содержания как макрофагов (CD14+), так и В-лимфоцитов (CD19+). При изучении цитокинового статуса был установлен местный цитокиновый дисбаланс, обусловленный повышением концентрации провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 –  $12,5 \pm 1,4$  нг/мл, ИЛ-6 –  $31,3 \pm 6,5$  нг/мл, ФНО $\alpha$  –  $2,1 \pm 0,4$  нг/мл) и тенденцией к снижению уровня противовоспалительного ИЛ-10. Среди гуморальных факторов локального иммунитета отмечено достоверное повышение концентрации IgG ( $0,82 \pm 0,04$  г/л) и снижение содержания IgA ( $0,19 \pm 0,01$  г/л). Анализ иммунологических показателей больных 1-й и 2-й клинических подгрупп через 1 мес и 6 мес после окончания лечения определил четкие преимущества предложенной комплексной терапии и позволил в короткие сроки нормализовать реакции местного иммунитета и таким образом восстановить иммунные механизмы контроля за доброкачественными патологическими процессами шейки матки.

В результате комбинированного лечения у больных 2-й подгруппы эффективности лечения составила 97,3%, эпителизация произошла полноценно, без рубцов и деформаций шейки матки. При наблюдении за больными в течение 6 мес рецидивы заболевания наблюдались у 2,7% пациенток. У больных 1-й подгруппы, получивших только радиохирургическое лечение, эффективность составила 86,7%, рецидивы заболевания в сроке до 6 мес возникли в 13,3% случаев, что потребовало повторного лечения. Сроки эпителизации как неполной, так и полной, были в 1,5 раза выше по сравнению с женщинами, которым выполняли озонотерапию.

Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о высокой эффективности предложенного лечебно-диагностического алгоритма для практического использования.

### ВЫВОДЫ

1. Эктопия шейки матки (ЭШМ) характеризуется различными нарушениями локальной микрогемодинамики, в частности формированию застойного типа микроциркуляции у 85,0%, а также расстройствами иммунного статуса, прежде всего связаны с дисбалансом цитокинов и содержанием иммуноглобулинов (IgA и IgG) в цервикальном секрете, что обосновывает необходимость включения лазерной доплерографической флоуметрии и изучение локального иммунитета в комплекс обследования больных.

2. Для повышения эффективности лечения пациенток с ЭШМ рекомендовано применение комплексной патогенетически обоснованной терапии с применением медицинского озона, которая обеспечивает стойкий положительный эффект и способствует выраженным положительным сдвигам в восстановлении локальной микроциркуляции и нормализации местного иммунитета, предупреждает рецидивы и осложнения заболевания.

### Нові підходи до підвищення ефективності діагностики і лікування ектопії шийки матки М.О. Щербина, Д.О. Говсеєв

У статті встановлено, що використання лазерної доплерівської флоуметрії і спектра імунологічних досліджень в обстеженні пациенток з ектопією шийки матки (ЕШМ) є новими, високоінформативними методами діагностики. Порівнювальна характеристика традиційного та комплексного методів лікування ЕШМ з використанням медичного озону свідчить, що комбінована терапія має більший клінічний ефект та сприяє вираженим позитивним зрушенням у відновленні локальної мікроциркуляції і нормалізації місцевого імунітету, попереджає рецидиви і ускладнення захворювання.

**Ключові слова:** ектопія шийки матки, лазерна доплерівська флоуметрія, медичний озон.

### New approaches to design more effective diagnostic tools and treatment for cervical ectopia N.A. Sherbina, D.A. Govsejev

The article presents Laser Doppler flowmetry and immunological studies are a highly informative way to diagnose cervical ectopia. Comparative characteristics of the use in the treatment of cervical ectopia radiowave surgery and combination of radiowave with ozonotherapy show that using medical ozone to treat cervical ectopia, improves the clinical outcome, reduces the duration of the epithelialization process and normalize local microhemodynamics and immunity processes, prevents relapses and complications of the disease

**Key words:** cervical ectopia, laser Doppler flowmetry, medical ozone.

Сведения об авторах

**Щербина Николай Александрович** – Харьковский национальный медицинский университет, 61022, г. Харьков, просп. Ленина, 4; тел.: (057) 712-00-82

**Говсеев Дмитрий Александрович** – Киевский городской родильный дом № 5, 03037, г. Киев, просп. Краснозвездный, 2; тел.: (067) 577-30-31

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гинекология: учебник./ Под ред. В.И. Грищенко, Н.А. Щербины. – К.: ВСИ «Медицина», 2012. – 376 с.
2. Дамиров М.М. Радиоволновые, криогенные и лазерные технологии в диагностике и лечении в гинекологии. – М.: Бином, 2011. – 320 с.
3. Долгошапко О.М. Факторы риска рецидиву доброякісних захворювань шийки матки / О.М. Долгошапко, С.Д. Павлушенко, О.М. Бабенко // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 2. – С. 93–95.
4. Коротич С.Є. Імунні і мікробіологічні аспекти захворювань шийки матки // Жіночий лікар. – 2008. – № 4. – С. 28.
5. Коханевич Е.В. Патология шейки и тела матки. – Гидромакс, 2009. – 352 с.
6. Крупаткин А.И., Сидоров В.В. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови. – М.: Медицина, 2005.
7. Манухин И.Б., Минкина Г.Н. Имунные и микробиологические аспекты заболеваний шейки матки // Вестник Росс. ассоц. акуш. гинек., 2006. – № 1. – С. 38–42.
8. Практическая гинекология. Клинические лекции /Под ред. акад. РАМН В.И. Кулакова, проф. В.И. Прилепской. 4-е издание. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 751 с.
9. Татарчук Т.Ф. Патология шейки матки/ Т.Ф. Татарчук, Т.Н. Тугченко// Репродуктивная эндокринология. – 2013. – № 1. – С. 39–47.
10. Фомина О.А. Имунные реакции у больных эктопиями шейки матки / О.А. Фомина, Л.П. Пешев, С.В. Абрамова // Материалы IV Регионального научного форума «Мать и дитя», Екатеринбург, 2010. – С. 302.
11. Cai H., Rohman H., et al. Laser doppler flow: characteristics of a modified single-fibre technique // Med. Biol. Eng. Comput. – 2006. – Vol. 34, № 1. – P. 2–8.
12. Gynaecology by Ten Teachers / Susan Bewley, Ying Cheong, Sarah M. Creighton / Edited by Ash Monga and Stephen Dobbs. – 19th Edition. – UK: Hodder & Stoughton Ltd., 2011. – 206 p.

Статья поступила в редакцию 02.06.2014

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

ЧРЕЗМЕРНАЯ ЗАЩИТА МЛАДЕНЦЕВ ОТ БАКТЕРИЙ ВРЕДНА ДЛЯ ИХ ИММУНИТЕТА

Ученые из Королевского колледжа акушеров (Великобритания) рекомендуют новоиспеченным родителям пользоваться для мытья новорожденных обычным мылом и водой, а не антибактериальными гелями и салфетками. Об этом пишет The Telegraph.

Ряд исследований показал, что если слишком усердно защищать детей от бактерий, то вероятность развития уже во взрослом возрасте аллергий, астмы и других аутоиммунных заболеваний значительно увеличивается. Кроме того, согласно новому исследованию, первые две недели жизни - это решающее "окно развития", когда контакт с

бактериями младенцу просто необходим для развития иммунной системы и правильной ее работы.

Конечно, родителям следует внимательно следить за гигиеной малыша, однако делать это нужно с умом и использовать мыло и воду, а не разрекламированные антибактериальные средства, мешающие развиваться природному иммунитету ребенка.

Более ранние исследования с участием детей из одной семьи показали, что если старшие росли на ферме или рано попадали в детский сад, а младшие оказывались в более стерильных условиях,

то у первых реже появлялись аллергии, чем у вторых.

Напомним, что ранее специалисты из Центра аллергии и астмы Университета штата Виргиния (США) выяснили, что, в случае если у ребенка нет выраженной аллергии на кошек, присутствие в доме кошки способствует развитию иммунной реакции, которая препятствует развитию астмы. В организме ребенка вырабатываются антитела, которые защищают его от "кошачьих" аллергенов, а вместе с тем и от астмы.

С. Лахути  
Источник:

<http://www.vokrugsveta.ru/>



# Роль баланса микроэлементов и витаминов в обеспечении гестационного процесса

С.А. Шурпяк, Н.И. Жемела

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого

Проблемы здоровья матерей и, особенно, их питания в течение беременности существенно влияют на уровень перинатальной и материнской заболеваемости и смертности. Препараты кальция обладают потенциалом для снижения гестационных осложнений, в частности за счет уменьшения риска развития гипертензивных нарушений во время беременности, которые связаны со значительным числом случаев материнской смертности и высоким риском преждевременных родов. Гестационные осложнения остаются одной из основных причин ранней неонатальной и младенческой смертности. В то же время важным для обеспечения оптимального течения гестационного процесса как в плане предупреждения преэклампсии, так и других акушерских (гестационный диабет, бактериальный вагиноз) и неонатальных осложнений (рахит) является обеспеченность организма беременной витамином D.

**Ключевые слова:** витамин D, кальций, беременность, 25ОНD, преэклампсия.

Согласно рекомендациям Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ), улучшение питания матерей существенно влияет на предупреждение материнской и перинатальной заболеваемости и смертности.

В 2010 году 3,1 млн детей умерли в первые 28 дней жизни, в основном из-за малой массы тела при рождении, тяжелых инфекций, асфиксии и преждевременных родов. Каждый год 15 млн детей рождаются преждевременно, из которых 1,1 млн умирают в неонатальный период или в младенчестве. Кроме того, многие из тех, кто выжил, имеют пожизненную инвалидность из-за проблем со слухом или зрением [2]. Приблизительно 287 женщин умерли во время беременности и родов в 2010 году в основном за счет материнских осложнений [3], включая гестационную гипертензию, которая осложняет примерно 2–8% всех беременностей [4].

Одним из методов предупреждения материнских и перинатальных проблем является обеспечение организма оптимальным балансом определенных витаминов и минералов, имеющих доказанное влияние на течение гестационного процесса. Выбор наиболее подходящего пути введения и дозы препаратов, способных повлиять на исходы беременности, должен зависеть от условий конкретного региона и обеспечивать охват наиболее уязвимых слоев населения.

Кальций является наиболее распространенным минералом в организме и участвует в разнообразных процессах, в том числе в формировании костей, сокращении мышц, ферментативной и гормональной активности [7]. В основном кальций в организме находится в костях и зубах – 99%; примерно 1% присутствует во внутриклеточных структурах, клеточной мембране и внеклеточной жидкости [8]. Согласно рекомендациям ВОЗ и Продовольственной и сельскохозяйственной организации Объединенных Наций (ФАО) (Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) для беременных потребление кальция должно составлять 1200 мг/день [7]. Недостаточное потребление кальция беременными может привести к неблагоприятным последствиям как для матери, так и для плода, в том числе к остеопении, тремору, парестезии, мышечным судорогам, задержке роста плода, малой массе тела при рождении [10]. Препараты кальция присутствуют в виде различных солей – карбоната, цитрата, лактата или глюконата, которые обладают удовлетворительной биодоступностью [14, 15]. Препараты кальция для перорального применения (в различных дозах) входят в большинство национальных формуляров лекарственных средств [16]. Поскольку карбонат кальция имеет самое высокое содержание элементарного кальция (40%), он экономически наиболее эффективен во время беременности [17].

Препараты кальция достоверно снижают риск развития гестационных осложнений, в частности за счет уменьшения вероятности развития гипертензивных нарушений во время беременности, которые связаны со значительным числом случаев материнской смертности, высоким риском преждевременных родов. Гестационные осложнения остаются одной из основных причин ранней неонатальной и младенческой смертности.

В странах с низким потреблением кальция прием кальцийсодержащих препаратов в рамках прегравидарной подготовки рекомендуется для профилактики преэклампсии у беременных, особенно с повышенным риском развития гипертензии.

Предложенная схема для приема препаратов кальция при беременности представлена в табл. 1.

Оценку риска развития гестационных гипертензивных нарушений должен проводить врач. Это требует тщательного мониторинга общего потребления кальция ежедневно

Таблица 1

Схема приема препаратов кальция в период беременности

Доза	1,5-2,0 г элементарного кальция / день <sup>а</sup> (1500-2000 мг карбоната кальция)
Частота	Ежедневно, в общей суточной дозе, разделенной на три приема (предпочтительно во время еды)
Продолжительность	С 20-й недели гестации до конца беременности
Целевая группа	Все беременные, особенно с повышенным риском развития гестационной гипертензии <sup>б</sup>
Условия	Районы с низким потреблением кальция

<sup>а</sup> 1 г элементарного кальция составляет 2,5 г карбоната кальция или 4 г цитрата кальция.

<sup>б</sup> Рассматривались женщины с высоким риском развития гестационной гипертензии и преэклампсии, если они имели один или более из следующих факторов риска: ожирение, преэклампсия в анамнезе, сахарный диабет, хроническая гипертензия, заболевания почек, аутоиммунные заболевания, отсутствие родов в анамнезе, подростковая беременность. Это не исчерпывающий список, он может быть адаптирован или дополнен на основе местной эпидемиологической ситуации.

(диета, добавки и антациды). Общее потребление кальция в день не должно превышать локально установленную верхнюю допустимую границу. При отсутствии эталонов может быть использован верхний предел потребления кальция – 3 г в день.

Механизмы, благодаря которым кальций снижает риск гестационной гипертензии, продолжают изучаться. Имеющиеся данные подтверждают теорию, что препараты кальция могут снижать риск развития преэклампсии.

Для изучения вопроса, действительно ли ежедневный прием кальция во время беременности улучшает материнские и перинатальные исходы, был обновлен [13] существующий Кокрановский систематический обзор и дополнительно проведен еще один [18]. Консультативной группой по вопросам питания (Nutrition Guidance Advisory Group) материнские исходы, считающиеся важными для принятия решений, были определены как преэклампсия, эклампсия, высокое артериальное давление с протеинурией или без нее, осложнения во время родов, а также любые неблагоприятные события. Для детей критичными исходами считались преждевременные роды, малая масса тела при рождении (<2500 г), мертворождение, смерть в неонатальный период и любые побочные эффекты, такие, как малая масса тела для гестационного возраста или поступление в отделение интенсивной терапии.

Результаты двух систематических обзоров были объединены таким образом, что были проанализированы выводы 21 рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) с участием более 19 000 беременных из развитых и развивающихся стран на всех континентах. В этих исследованиях сравнивали прием препаратов кальция с приемом плацебо или отсутствием вмешательства в дополнение к регулярной дородовой помощи. Общая суточная доза дополнительного приема кальция колебалась в диапазоне между 300 мг (0,3 г) и 2000 мг (2 г). В большинстве исследований начинали прием добавок на 20-й неделе гестации. Для всех женщин, независимо от исходного риска развития гипертензии и статуса кальция, препараты кальция снизили риск преэклампсии более чем вдвое по сравнению с плацебо (отношение средних рисков (ОР) 0,48, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,34–0,67, 15 исследований, 16 490 женщин). Снижение риска составило 41% у женщин с низким риском развития гипертензии (ОР 0,59, 95% ДИ 0,42–0,82, 10 исследований, 15 903 женщины), тогда как среди лиц с высоким риском развития гипертензивных нарушений наблюдалось гораздо более высокое снижение риска – на 78% (ОР 0,22, 95% ДИ 0,12–0,42, 5 исследований, 587 женщин). Для гипертензии (с протеинурией или без нее) в целом была показана картина, схожая с преэклампсией. В целом, при приеме кальция частота гипертензии была ниже по сравнению с группой плацебо (ОР 0,65, 95% ДИ 0,53–0,81, 12 исследований, 15 470 женщин). У женщин с высоким риском развития гипертензии отмечено наибольшее снижение риска (ОР 0,47, 95% ДИ 0,22–0,90, 4 исследования, 327 женщин).

Баланс кальция в организме поддерживается и регулируется двумя основными гормонами – кальцитриолом (активным метаболитом витамина D) и паратиреоидным гормоном (ПТГ). В кишечнике витамин D осуществляет регуляцию активного всасывания поступающего с пищей кальция – взаимодействием 1,25(OH)<sub>2</sub> – витамина D с его рецептором повышает эффективность кишечной абсорбции кальция на 30–40%. Исследования, в которых доказано, что в большинстве тканей и клеток организма есть рецепторы к витамину D и ряд из них обладают способностью к превращению первичной циркулирующей формы витамина D – 25(OH) – витамина D в активную

форму 1,25(OH)<sub>2</sub> – витамин D (кальцитриол, D-гормон), открыли новый взгляд на функции этих соединений.

В последние годы опубликовано большое количество научных работ, посвященных изучению влияния кальция и витамина D на различные органы и системы, а также на риск развития многих заболеваний, в том числе гестационных и неонатальных проблем.

По разным данным средняя потребность в кальции для беременных не отличается от таковой для небеременных и подростков. По результатам РКИ, целью которого была экстраполяция норм потребления кальция для небеременных на беременность, были получены эпидемиологические доказательства того, что кальций оказывает нейтральный или даже защитный эффект по отношению к плотности костной ткани или риску переломов у матери (Sowers, 1996; Kovacs and Kronenberg, 1997; O'Brien et al., 2003; Chantry et al., 2004). Кроме того, были обнаружены доказательства того, что материнские потребности в кальции будут покрываться за счет удвоенной абсорбции кальция в кишечнике, что компенсирует увеличение необходимости передачи кальция плоду (от 200 до 250 мг/сут).

Во время лактации нормы потребления также не отличаются от обычных как для женщин, так и для подростков. Однако некоторые исследователи (Kalkwarf et al., 1997; Specker et al. 1997; Kalkwarf, 1999) получили достоверные доказательства физиологических изменений при беременности, в результате которых происходит временная резорбция материнской костной ткани для обеспечения растущих потребностей плода в кальции.

В других РКИ (Cross et al., 1995; Prentice et al., 1995) и нескольких наблюдательных исследованиях (Sowers, 1996; Kovacs and Kronenberg 1997; Kalkwarf, 1999) были получены данные, что после прекращения лактации минерализация костной ткани восстанавливается, и нет убедительных доказательств необходимости приема повышенных доз кальция при беременности (Cross et al., 1995; Prentice et al., 1995; Sowers, 1996; Ковач и Кроненберг 1997; Kalkwarf, 1999). Эти данные подтверждены исследованием Chantry и соавторов (2004), которые установили, что как у подростков, так и у взрослых женщин, резорбция костной ткани, которая наблюдается во время кормления грудью, полностью восстанавливается после завершения лактации, без признаков, что лактация ухудшает достижение пика костной массы в дальнейшем.

Таким образом, было подтверждено, что среднесуточная потребность в кальции может варьировать от 800 мг/сут для кормящих грудью женщин и 1100 мг/сут для кормящих грудью подростков до 1000 мг/сут и 1300 мг/сут соответственно.

Для оценки статуса витамина D определяют в сыворотке крови наиболее стабильную его форму – 25(OH)D<sub>3</sub>. Человеческий организм способен синтезировать витамин D под воздействием солнечного света, однако для оценки нормы потребления витамина D требуется учитывать множество различных факторов, начиная с изменения солнечной активности и заканчивая рекомендациями общественного здравоохранения в отношении необходимости ограничить пребывание на солнце, чтобы избежать риска развития рака. Не менее важно, что имеющихся на сегодня данных недостаточно для полного понимания связи между общим приемом витамина D как такового и последствиями для здоровья.

Среднесуточный прием витамина D, адекватный прием и рекомендуемые нормы приема для разных возрастных групп приведены в табл. 2. Среднесуточные дозы витамина D для разных возрастных групп отличаются и отражают корреляцию между сывороточными уровнями 25(OH)D

Таблица 2

Рекомендуемые дозы витамина D для населения [19]

<p><b>1. Новорожденные и грудные младенцы (0–12 месяцев):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• витамин D должен назначаться с первых дней жизни, независимо от типа вскармливания (грудное и/или искусственное вскармливание);</li> <li>• доза витамина D составляет 400 МЕ/д (10,0 мкг/д) для малышей в возрасте до 6 месяцев;</li> <li>• для грудных младенцев возрастом от 6 до 12 месяцев доза витамина D составляет 400–600 МЕ/д (10,0–15,0 мкг/д), в зависимости от количества, которое ребенок получает с питанием.</li> </ul> <p><b>2. Дети и подростки (1–18 лет):</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• доза витамина D составляет 600–1000 МЕ/д (15,0–25,0 мкг/д), в зависимости от массы тела. Рекомендуется с сентября по апрель;</li> <li>• 600–1000 МЕ/д (15,0–25,0 мкг/д), в зависимости от массы тела, в течение всего года при недостаточном синтезе витамина D в коже в летнее время года.</li> </ul> <p><b>3. Взрослые (&gt; 18 лет) и люди старческого возраста:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• доза витамина D составляет 800–2000 МЕ/д (20,0–50,0 мкг/д), в зависимости от массы тела. Рекомендуется с сентября по апрель;</li> <li>• 800–2000 МЕ/д (20,0–50,0 мкг/д), в зависимости от массы тела при недостаточном синтезе витамина D в коже в летнее время года;</li> <li>• людям пожилого и старческого возраста (65 лет и старше) необходимо назначать 800–2000 МЕ/д (20,0–50,0 мкг/д) на протяжении всего года в связи с уменьшением синтеза витамина D в коже.</li> </ul> <p><b>4. Беременные и женщины-кормилицы:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• женщины, которые планируют забеременеть, должны начать/продолжать принимать витамин D в дозах, согласно рекомендациям для взрослых. Следует обеспечить адекватное потребление витамина D до беременности;</li> <li>• витамин D в дозе 1500–2000 МЕ/д (37,5–50,0 мкг/д) назначают, как минимум, со второго триместра беременности. Акушер-гинеколог должен решить вопрос о необходимости дополнительного назначения витамина D сразу же после подтверждения беременности;</li> <li>• если это возможно, необходимо периодически проводить мониторинг уровня 25(ОН)D в сыворотке крови для определения оптимальной дозы препарата и проверки его эффективности. Цель дополнительного назначения витамина D – достижение и поддержание уровня 25(ОН)D в сыворотке крови в пределах 30–50 нг/мл (75–125 нмоль/л).</li> </ul>
---

крови, последствиями для состояния костной ткани, влиянием возраста на моделируемую дозу-реакцию.

В настоящее время установлено, что измерение уровня 25ОНD в сыворотке крови как биомаркера потребления витамина D является более перспективным, чем изучение моделируемого отношения доза-реакция.

Как правило, исследователи, которые используют биомаркеры для определения влияния дефицита витамина D, сталкиваются с проблемой установления контрольных значений, не всегда являющихся достоверными, поскольку могут быть подвержены значительным погрешностям за счет влияния целого ряда факторов. Недостаточность витамина D приводит к дефицитным состояниям, что негативно отражается на многих параметрах функционирования организма, в том числе на рассматриваемом в данном

случае индикаторе состояния костной ткани, что подтверждается при рахите и остеомалации.

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что концентрация 25ОНD в сыворотке крови, несмотря на отсутствие данных о влиянии ряда переменных, может быть использована для определения необходимого уровня потребления при минимальном воздействии солнечного света. Сывороточный уровень 25ОНD, который из всех метаболитов сохраняется в крови дольше всего, является лучшим индикатором поступления витамина D в организм человека.

Данные поэтапного процесса моделирования отношения доза/эффект для витамина D, в котором рассматривалась взаимосвязь сывороточных уровней 25ОНD и здоровья костной ткани у детей и пожилых людей, в дальнейшем были обобщены и использовались для определения кривой доза-реакция на основании установленной связи между изменениями в потреблении витамина D и изменении концентрации сывороточного уровня 25ОНD. Интересно, что взаимосвязь уровней 25ОНD в сыворотке крови и состояние костной ткани проявилась во всех возрастных группах.

Несмотря на то, что при сравнении результатов исследования уровней 25ОНD в сыворотке крови, собранных в Национальном Обзоре Здоровья и Питания (National Health and Nutrition Examination Survey) (NHANES) из данных лабораторий по всему миру, была обнаружена погрешность анализа за определенный период (2000–2006) [4], эта «погрешность анализа» была признана незначительной по сравнению с межлабораторными различиями или методологической разницей, приведенными в данных исследования Vitamin D External Quality Assurance Scheme (DEQAS) (Carter и др., 2010). Соответственно, коррекция данных на основе знаний о «погрешности анализа» была признана не практичной и не необходимой. И хотя методологические аспекты способствуют неопределенности в сравнении данных различных исследований, различия в сывороточном уровне 25ОНD с течением времени относительно невелики и таким образом несущественны по отношению к другим источникам биологических вариаций.

Таким образом, данные NHANES были использованы Агентством по исследованиям качества в области здравоохранения (Agency for Health care Research and Quality AHRQ-Tufts, US) как основа для оценки необходимого уровня потребления витамина D.

Учитывая, что ключевую ролью витамина D является повышение абсорбции кальция, доказательство относительно уровня 25ОНD в сыворотке крови имеет отношение к установлению оптимального соотношения доза/эффект между уровнем сывороточного 25ОНD и последствиями для состояния костной ткани. Для детей и для взрослых отмечена тенденция к максимальной абсорбции кальция между уровнями 25ОНD в сыворотке крови 30 и 50 нмоль/л, без четких доказательств дальнейшего улучшения при уровне выше 50 нмоль/л.

В условиях достаточного обеспечения кальцием риск рахита повышается при уровне 25ОНD в сыворотке крови ниже 30 нмоль/л и является минимальным, когда сывороточные уровни 25ОНD колеблются в диапазоне 30–50 нмоль/л. Более того, при недостаточном потреблении кальция добавление витамина D при уровне 25ОНD в сыворотке крови даже выше 75 нмоль/л не оказывает никакого влияния.

Анализ данных рандомизированных клинических исследований с участием взрослого населения по изучению связи между уровнем 25ОНD в сыворотке крови и риском



переломов свидетельствует, что доступные исследования часто различаются по методологии и используют относительно высокие дозы витамина D и соответственно концентрации 25ОНD в сыворотке крови значительно различаются. Хотя в некоторых исследованиях установлено, что концентрация 25ОНD в сыворотке крови на уровне 40 нмоль/л достаточна для обеспечения нормального состояния костной ткани для большинства людей, результаты других исследований свидетельствуют, что здоровье костной ткани обеспечивает уровень 50 нмоль/л и выше. Учитывая, что установлена причинно-следственная связь между изменениями в уровнях 25ОНD в сыворотке крови и последствиями для здоровья костной ткани, последующая информация наблюдательных исследований может быть полезна в определении оптимальных соотношений доза-реакция.

**Роль балансу мікроелементів і вітамінів у забезпеченні гестаційного процесу**  
**С.О. Шурпяк, Н.І. Жемела**

Проблеми здоров'я матерів і, особливо, їхнього харчування протягом вагітності суттєво впливають на рівень перинатальної та материнської захворюваності та смертності. Препарати кальцію володіють потенціалом для зниження гестаційних ускладнень, зокрема за рахунок зменшення ризику розвитку гіпертензивних порушень під час вагітності, які пов'язані зі значним числом випадків материнської смертності та високим ризиком передчасних пологів. Гестаційні ускладнення залишаються однією з основних причин ранньої неонатальної та малюкової смертності.

**Ключові слова:** вітамін D, кальцій, вагітність, 25ОНD, преєклампсія.

Резюмуючи изложенное, необходимо отметить, что исследования по изучению влияния уровня кальция и витамина D на развитие различных заболеваний, в том числе гестационные осложнения, интенсивно проводятся во всем мире. По данным многих исследований взаимосвязь уровня 25ОНD в сыворотке крови беременных с развитием гестационного диабета, преэклампсии, инфекционных осложнений уже не вызывает сомнений. А дополнительный прием кальция и витамина D в период беременности позволяет существенно снизить уровень акушерских и перинатальных осложнений. Кроме того, по результатам сравнительных наблюдений наиболее эффективной и биодоступной формой кальция является карбонат кальция, что делает его препаратом выбора при беременности.

**The role of trace elements and vitamins balance in ensuring the gestational process**  
**S.A. Shurpyak, N.I. Zhemela**

Poor maternal and newborn health and nutrition remain significant contributors to the burden of disease and mortality. Calcium supplementation has the potential to reduce adverse gestational outcomes, in particular by decreasing the risk of developing hypertensive disorders during pregnancy, which are associated with a significant number of maternal deaths and considerable risk of preterm birth, the leading cause of early neonatal and infant mortality.

**Key words:** vitamin D, calcium, pregnancy, 25OHD, preeclampsia.

**Сведения об авторах**

**Шурпяк Сергей Александрович** – Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. Email: shurpyak\_serhiy@yahoo.com

**Жемела Наталья Игоревна** – Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Resolution WHA65.11. Nutrition. Maternal, infant and young child nutrition: draft comprehensive implementation plan. In: Sixth-fifth World Health Assembly, Geneva, 21–26 May 2012. Resolutions and decisions, and list of participants. Geneva, World Health Organization, 2012 (A65/11) Annex: 5–23 ([http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf\\_files/WHA65/A65\\_11-en.pdf](http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA65/A65_11-en.pdf), accessed 13 June 2013).
2. March of Dimes, PMNCH, Save the Children, WHO. Born too soon: the Global Action Report on Preterm Birth. Howson CP, Kinney MV, Lawn JE, eds. Geneva, World Health Organization, 2012.
3. WHO. World Health Statistics 2013. Geneva, World Health Organization, 2013 ([http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/81965/1/9789241564588\\_eng.pdf](http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/81965/1/9789241564588_eng.pdf), accessed 13 June 2013).
4. Duley L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia. Seminars in perinatology 2009, 33(3):130–7.
5. WHO recommendations for prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. Geneva, World Health Organization, 2011 ([http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241548335\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241548335_eng.pdf), accessed 25 March 2013).
6. Haram K, Svendsen E, Abildgaard U. The HELLP syndrome: clinical issues and management. A Review. BMC Pregnancy Childbirth 2009, 9:8 (<http://www.biomedcentral.com/1471-2393/9/8/>, accessed 13 June 2013).
7. World Health Organization, Food and Agricultural Organization of the United Nations. Vitamin and mineral requirements in human nutrition, 2nd ed. Geneva, World Health Organization, 2004 (<http://www.who.int/nutrition/publications/micronutrients/9241546123/en/index.html>, accessed 13 June 2013).
8. Sauberlich HE. Laboratory tests for the assessment of nutritional status, 2nd ed. Boca Raton, CRC Press, 1999.
9. National Institute of Medicine. Dietary reference intakes for Calcium and vitamin D. New York, National Academies Press, 2011.
10. Villar J et al. Methodological and technical issues related to the diagnosis, screening, prevention and treatment of pre-eclampsia and eclampsia. International Journal of Gynecology and Obstetrics, 2004, 85(Suppl. 1): S28– S41.
11. Gibson RS, Cavalli-Sforza T. Using reference nutrient density goals with food balance sheet data to identify likely micronutrient deficits for fortification planning in countries in the Western Pacific region. Food and Nutrition Bulletin, 2012, 33(Suppl. 3):S214–220.
12. Broadley MR et al. Dietary requirements for magnesium, but not calcium, are likely to be met in Malawi based on National Food Supply Data. International Journal of Vitamin and Nutrition Research, 2012, 82(3):192–199.
13. Hofmeyr GJ et al. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2010, (8):CD001059.
14. Heaney RP et al. Absorbability and cost effectiveness in calcium supplementation. Journal of the American College of Nutrition, 2001, 20(3):239–246.
15. Straub DA. Calcium supplementation in clinical practice: a review of forms, doses, and indications. Nutrition Clinical Practice, 2007, 22:286.
16. National Medicines List/ Formulary/ Standard Treatment Guidelines. Geneva, World Health Organization, 2012 [cited 2012 November 1st] ([http://www.who.int/selection\\_medicines/country\\_lists/en/index.html](http://www.who.int/selection_medicines/country_lists/en/index.html), accessed 13 June 2013).
17. Management Sciences for Health. International drug price indicator guide 2011 edition. Arlington, Management Sciences for Health Inc, 2012 ([http://erc.msh.org/dmpguide/pdf/DrugPriceGuide\\_2011\\_en.pdf](http://erc.msh.org/dmpguide/pdf/DrugPriceGuide_2011_en.pdf), accessed 13 June 2013).
18. Buppasiri P et al. Calcium supplementation (other than for preventing or treating hypertension) for improving pregnancy and infant outcomes. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2011, (10):CD007079.
19. Pludowski P., Povoroznyuk V. and others. Методические рекомендации по лечению и профилактике дефицита витамина D у населения стран Центральной Европы: рекомендованные дозы препаратов витамина D для здоровой популяции и групп риска // Боль. Суставы. Позвоночник. – №3. – 2013.

Статья поступила в редакцию 16.06.2014

# Тромбоцитопеническая пурпура при беременности (обзорная статья, клинический случай)

Я.А. Егорова, В.А. Заболотнов, А.Н. Рыбалка

ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», г. Симферополь

В современном мире аутоиммунные заболевания приобретают все большую распространенность. Ухудшающаяся экологическая обстановка, некачественные продукты питания, вода, «отягощенная» наследственностью и современный образ жизни – все эти факторы выводят из строя иммунную систему, которая дает сбой, из-за чего принимает клетки собственного организма за чужеродные антигены и вырабатывает против них антитела. В результате этого происходит нарушение функций отдельных органов и систем, а следовательно организм в целом. Эта патология очень опасна и может начинаться бессимптомно или же с симптомами, сходными с другими заболеваниями, что затрудняет диагностику на ранней стадии, а запущенные формы трудно поддаются лечению и грозят разными осложнениями [2, 5, 8].

В отличие от наследственных форм тромбоцитопенической пурпуры, при которых уменьшение продолжительности жизни тромбоцитов обусловлено дефектом структуры их мембраны или энергетики тромбоцитов в связи с нарушением активности ферментов гликолиза или цикла трикарбоновых кислот, при иммунных тромбоцитопениях разрушение тромбоцитов происходит вследствие воздействия на них антител. В тех случаях, когда количество антиагрегаторных антител очень велико или когда антитела направлены против антигена мегакариоцитов, отсутствующего на поверхности тромбоцитов, возможно нарушение образования мегакариоцитов [1, 3, 9, 10].

Впервые наличие гуморального фактора в плазме больного тромбоцитопенической пурпурой доказал Harrington в 1951 г. путем введения себе плазмы больного тромбоцитопенической пурпурой, сразу после чего развивалась кратковременная тромбоцитопения с соответствующими клиническими проявлениями [11, 16, 23, 30].

Чаще всего антитела при иммунных тромбоцитопениях неполные, фиксируются на тромбоцитах, нарушая их функцию, способствуют их гибели, но не вызывают агрегации.

В современной литературе вопрос ведения и родоразрешения беременных с тромбоцитопенией освещен мало, по всей вероятности это связано с редкостью сочетания этой патологии и беременности. В то же время течение болезни Верльгофа во время беременности и роды у этих больных интересуют врачей многих специальностей и в первую очередь акушеров и гинекологов.

Мировая литература свидетельствует о сочетании тромбоцитопении и беременности, как о серьезном и тяжелейшем состоянии, часто заканчивающимся печальным исходом для плода и матери, погибающей от обильного кровотечения во время аборта или родов. По данным литературы 20-х годов XX века, детская смертность составляла примерно 50%, а материнская – почти 100% (от маточных кровотечений) [13, 15, 22, 29].

В последующие годы врачи стали более дифференцированно относиться к геморрагической пурпуре, выделяя особо сочетание болезни Верльгофа с беременностью. В 1951 году Цоллингер, Мартин, Уиллиамс сообщают о женщине 24 лет с болезнью Верльгофа и 29 нед беременностью (кровоизлияние в мозг и угрожающие признаки предлежания плаценты) [6, 14, 25]. После экстренно выполненной спленэктомии роды прошли благополучно. Ребенок и мать были здоровы. Некоторые авторы отмечают, что во время беременности у пациенток

с болезнью Верльгофа нет снижения ни числа тромбоцитов, ни уменьшения числа эритроцитов, ни снижения процента гемоглобина. Другие же, наоборот, свидетельствуют о резком снижении количества тромбоцитов. Так, Д.Н. Яновский [1, 7, 17, 26] отмечает снижение тромбоцитов у беременной с появлением геморрагической пурпуры до 100 000–180 000. Перед родами число тромбоцитов снижалось до 2000–3000.

Симптомы идиопатической тромбоцитарной пурпуры (ИТПП) описывал еще Гиппократ, но только в 1735 г. П.Г. Верльгоф выделил ИТПП как самостоятельную нозологическую единицу и описал ее как «болезнь пятнистых геморрагий» у молодых женщин. Он также описал случаи спонтанного и полного выздоровления. А почти через 150 лет было доказано, что причиной геморрагий при болезни Верльгофа является уменьшение количества тромбоцитов в циркулирующей крови. Распространенность ИТПП среди взрослых колеблется от 1 до 13 на 100 000 человек. Чаще болеют женщины – в соотношении 4:1, а в репродуктивном возрасте это соотношение возрастает до 9:1.

Тромбоцитопения при беременности – явление нередкое и обусловлено в основном укорочением срока жизни красных кровяных телец. Увеличивающийся объем циркулирующей крови (ОЦК), необходимый для дополнительного кровоснабжения, связан с увеличенным потреблением тромбоцитов, которые не всегда успевают за процессом обеспечения кровью плаценты и плода.

К тромбоцитопении во время беременности могут приводить сопутствующие заболевания (нарушения в системе свертывания, вирусные инфекции, аллергия, прием лекарственных препаратов, поздние гестозы, иммунные и аутоиммунные нарушения) и неполноценное питание.

Иммунная тромбоцитопения в период беременности особенно опасна, так как способна стать причиной маточно-плацентарной недостаточности, следствием которой часто является гипотрофия и дистресс плода. Кроме того, снижение количества кровяных пластинок может сопровождаться кровотечениями и даже внутримозговыми кровоизлияниями у новорожденного.

Имеющиеся у матери иммунные и аутоиммунные заболевания также могут повлечь за собой нарушения тромбоцитопоза у новорожденных, что проявляется снижением количества кровяных телец и определяют такие формы тромбоцитопении:

1. Аллоиммунные или изоиммунные, связанные с групповой несовместимостью матери и плода, когда в кровоток плода попадают антитела матери (неонатальная).
2. Трансиммунные, если женщина больна идиопатической тромбоцитопенией или системной красной волчанкой (антитела, направленные против тромбоцитов ребенка, проникают через плацентарный «барьер»).
3. Аутоиммунные тромбоцитопении, характеризующиеся выработкой антител на антигены собственных тромбоцитов.
4. Гетероиммунные, возникающие в результате воздействия вирусного или другого агента на организм с изменением антигенной структуры кровяных телец.

У беременных эссенциальная тромбоцитопения имеет довольно благоприятное течение, однако повышение частоты

выкидышей все-таки наблюдается. Лечение тромбоцитопении в подобном случае осуществляется путем введения преднизолона за 5–7 дней до родов. Вопрос родовспоможения решается в индивидуальном порядке, однако чаще прибегают к операции (кесарево сечение). ИППТ по течению выделяют острые (продолжающиеся менее 6 мес) и хронические формы (рецидивирующие и непрерывно рецидивирующие). У большинства (80–90%) беременных наблюдается хроническая форма ИППТ, у 10% острая форма. В болезни выделяют обострение (криз), клиническую компенсацию (отсутствие проявлений геморрагического синдрома при сохраняющейся тромбоцитопении) и клинико-гематологическую ремиссию.

К возникновению заболевания, как правило, приводит сочетание воздействии факторов окружающей среды (наследственная предрасположенность – передаваемая по аутосомно-доминантному типу качественная неполноценность тромбоцитов, стресс, фотосенсибилизация, радиация, питание, прием определенных медикаментов, гормональные факторы, вирусные и инфекционные заболевания). Пусковым механизмом ИППТ, возможно, является активация вирусов.

Для ИППТ характерно усиленное разрушение тромбоцитов вследствие образования антител к их мембранным антигенам. На возникновение болезни влияют иммунные нарушения Т-клеточной системы и продукции цитокинов, которые принимают участие в активации и дифференциации В-лимфоцитов в антителопродуцирующие клетки, что ведет к гиперпродукции различных антител, аутоантител и образованию циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), которые, откладываясь на базальных мембранах тромбоцитов, вызывают их повреждение. Это приводит к высвобождению новых антигенов, к которым формируются новые антитела и иммунные комплексы, создавая, таким образом, порочный круг. Чаще всего заболевание впервые обнаруживается во время беременности, так как беременность является своеобразным индикатором многих патологических нарушений в организме женщины, которые находят в латентном состоянии вне беременности.

Заболевание обычно характеризуется внезапным появлением геморрагического синдрома по микроциркуляторному типу у больной, которая в других отношениях абсолютно здорова. Геморрагический синдром обычно представлен: кожными геморрагиями (петехии, пурпура, экхимозы); кровоизлияниями в слизистые оболочки; кровотечениями из слизистых оболочек (носовые, десневые, из лунки удаленного зуба, маточные, реже – мелена, гематурия).

При физикальном обследовании, кроме геморрагического синдрома, другие синдромы поражения (интоксикация, лимфаденопатия, гепатоспленомегалия) не выявляются.

ИППТ протекает, как правило, хронически, характеризуется постепенным началом, длительным рецидивирующим течением, относительной устойчивостью к большинству методов лечения.

Обострение ИППТ возникает чаще во время беременности, причем в первой ее половине, реже – после окончания беременности (как после родов, так и после аборт и, как правило, не в первые дни, а через 1–2 мес после окончания беременности). Снижение частоты обострений ИППТ во II и III триместрах беременности, вероятно, объясняется повышением уровня глюкокортикоидов в крови и продолжительности их циркуляции в материнском организме в эти периоды гестации из-за замедления метаболизма, а также физиологической повышенной готовностью организма к тромбообразованию и повышением активности плазменных факторов свертывания крови [4, 16, 24, 27].

Основными факторами, определяющими риск возникновения обострения во время беременности, являются:

- наличие к моменту зачатия признаков активности (клинической и гематологической) тромбоцитопенического процесса;

- предшествующая неадекватная терапия ИППТ;
- активация вирусной инфекции;
- наличие очагов хронической инфекции в организме беременной.

При клинических и гематологических признаках активности болезни в момент зачатия риск обострения возрастает до 45%, тогда как при наступлении беременности на фоне полной ремиссии обострение ИППТ возникает в 12% случаев. Спленэктомия, произведенная до беременности, значительно улучшает прогноз заболевания у матери, и, как правило, у 60% таких больных обострения болезни не происходит [11, 15, 23, 30].

Диагностика ИППТ основывается на клинической картине и установленных лабораторных критериях, отражающих повышенную продукцию и усиленный распад тромбоцитов, включая:

- клинические проявления остро возникающей кровоточивости кожи и слизистых оболочек;
- снижение количества тромбоцитов в периферической крови;
- отсутствие изменений костного мозга с нормальным или увеличенным количеством мегакариоцитов (при анализе миелограммы);
- наличие свободных или связанных АТ-АТ и ЦИК.

Между числом тромбоцитов и клинической симптоматикой заболевания существует взаимосвязь:

- при числе тромбоцитов более  $50 \times 10^9/\text{л}$  заболевание протекает бессимптомно;
- при числе тромбоцитов от  $30 \times 10^9/\text{л}$  до  $50 \times 10^9/\text{л}$  у больных наблюдается склонность к образованию кровоподтеков при малейшей травме;
- при числе тромбоцитов от  $10 \times 10^9/\text{л}$  до  $30 \times 10^9/\text{л}$  отмечаются спонтанные кровоизлияния и меноррагии, удлиняется время кровотечения после повреждения;
- при числе тромбоцитов менее  $10 \times 10^9/\text{л}$  появляются кровотечения из слизистых оболочек (носовые, десневые, желудочно-кишечные, мочеполовые), высок риск развития внутричерепных кровоизлияний [6, 10, 19, 21].

В миелограмме при ИППТ изменений не отмечается, является нормальное или повышенное количество мегакариоцитов, что доказывает тромболитический характер тромбоцитопении. В связи с этим исследование костного мозга необходимо проводить лишь при наличии симптомов, указывающих на возможность другого диагноза: снижение массы тела, боли в костях, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, хроническое течение болезни в сочетании с анемией, лейкопенией или лейкоцитозом. Аспирация костного мозга является обязательной для тех больных, которым показана терапия ГКС. Поскольку вирусы ветряной оспы, кори, краснухи, ЦМВ, вирус Эпштейна–Барр (ВЭБ), парвовирус типа В19 могут вызвать ИППТ, следует проводить тестирование на эти инфекции, особенно в случае хронической ИППТ [1, 16, 20, 26].

Дифференциальную диагностику проводят со следующими заболеваниями: лейкозом; апластической анемией; гемолитико-уремическим синдромом; синдромом Вискотта–Олдрича; анемией Фанкони; TAR-синдромом (тромбоцитопения с отсутствием лучевой кости); тромбоцитопенической пурпурой; системной красной волчанкой; синдромом Казабаха–Меррита; аномалиями Мея–Хеглина, Бернара–Сулье; синдромом Фишера; миелодиспластическим синдромом; ВИЧ-инфекцией; вирусными инфекциями (ЦМВ, ВЭБ, парвовирус типа В19).

Необходимо также исключить факторы, способные вызывать вторичную тромбоцитопению или увеличение селезенки (антифосфолипидный синдром, лимфолейкоз, миелодисплазия, аутоиммунный тиреоидит, вирусный гепатит С, гаммаглобулинемия, лечение некоторыми лекарственными препаратами, посттрансфузионная тромбоцитопения, врожденная



и наследственная тромбоцитопения). В отличие от тромбоцитопатии при тромбоцитопении функция тромбоцитов не нарушена. При установлении беременной диагноза тромбоцитопенической пурпуры необходима ее немедленная госпитализация в стационар с последующей консультацией гематолога.

В силу того что ИТПП является результатом сложного иммунологического конфликта по типу аутоиммунной агрессии, все имеющиеся методы лечения направлены на различные звенья патологического процесса и действуют по пути либо более глубокого и полного подавления выработки аутоантител и ЦИК, либо их механического удаления, а также возможного воздействия на процессы центральной регуляции иммунитета. Параллельно, дообследова беременную, необходимо следить за внутриутробным состоянием плода. С 26 нед ежедневно необходимо проводить кардиомониторный контроль за внутриутробным состоянием плода, при его ухудшении необходимо решить вопрос об экстренном родоразрешении путем операции кесарева сечения.

Трансплацентарная передача антител от матери к плоду возможна при: 1) идиопатической тромбоцитопенической пурпуре у матери (тромбоциты ребенка становятся вторичной мишенью), 2) изоиммунной тромбоцитопении (тромбоциты ребенка становятся первичной мишенью). Оба варианта заболевания могут протекать со схожей клинической картиной. Тромбоцитопения у плода может быть диагностирована на 20–22-й неделе гестации путем чрескожного забора пуповинной крови. Дополнительная оценка при сроке 37 нед выявляет показания для проведения родового лечения. Внутриутробная терапия включает трансфузию плоду тщательно отмытых тромбоцитов матери, а также введение беременной иммуноглобулина. Дети хорошо выглядят, гепатоспленомегалия у них отсутствует и тромбоцитопения длится от 3- до 12-недельного возраста [2, 4, 13, 24].

Для уменьшения риска развития внутричерепных кровоизлияний ребенок с тромбоцитопенией должен родиться путем кесарева сечения.

Количество тромбоцитов у матери является ненадежным критерием в оценке риска развития тромбоцитопении у плода. Однако при повышении у матери титра циркулирующего антитромбоцитарного IgG имеется высокий риск развития тромбоцитопении у ребенка. Если количество тромбоцитов у матери нормализуется к концу беременности, то возможность развития тяжелой тромбоцитопении у плода мала. В группе матерей, имеющих циркулирующие антитромбоцитарные антитела, дети, рожденные путем кесарева сечения или кордоцентезом, чаще имеют нормальное количество тромбоцитов по сравнению с детьми, рожденными обычным путем. Детям с числом тромбоцитов менее  $20\ 000\ \text{мм}^3$  или при наличии кровотечения (независимо от числа тромбоцитов) необходимо перелить тромбоцитарную массу. У новорожденных из группы повышенного риска по развитию кровотечений (например после операций) число тромбоцитов следует поддерживать на уровне выше  $100\ 000\ \text{мм}^3$ . Если тромбоцитопения не является результатом повышенного разрушения тромбоцитов, то каждый день количество тромбоцитов снижается примерно на

10% и достигает уровня, соответствующего таковому до переливания, примерно через 1 нед [12, 17, 19, 25].

Поскольку после рождения ребенка проникновение антител от матери к ребенку прекращается, то данная форма заболевания имеет благоприятный прогноз, однако сочетание тромбоцитопении у новорожденного и недоношенности часто требует длительного наблюдения и лечения в палате интенсивной терапии новорожденных.

При лечении беременной, страдающей ИТПП, необходимо стремиться поддерживать число тромбоцитов на «безопасном» уровне –  $30 \times 10^9/\text{л}$ . Если родоразрешение планируется с использованием эпидуральной анестезии, количество тромбоцитов должно быть высоким (от  $50 \times 10^9/\text{л}$  до  $100 \times 10^9/\text{л}$ ).

Целью терапии и/или наблюдения является профилактика тяжелых кровотечений (внутричерепного кровоизлияния или кровотечения из слизистых оболочек с развитием тяжелой постгеморрагической анемии), угрожающих жизни больной, в течение периода тромбоцитопении. При наличии любого из этих осложнений терапия должна быть начата немедленно, вне зависимости от количества тромбоцитов. При тромбоцитопении в отсутствие геморрагического синдрома лечения, как правило, не требуется.

К основным методам лечения относятся: а) проведение комплексной медикаментозной терапии (глюкокортикостероиды, иммуноглобулины, ангиопротекторы); б) выполнение спленэктомии в отсутствие устойчивого и продолжительного эффекта от проведения комплексной консервативной терапии в течение 3–4 нед при непрерывно рецидивирующем течении хронической ИТПП или частых обострениях с кровотечениями из слизистых оболочек.

Во время беременности спленэктомия показана и проводится по жизненным показаниям со стороны матери, причем предпочтительнее во II триместре беременности, так как спленэктомия, выполняемая в I триместре, повышает риск самопроизвольных выкидышей, а в III триместре становится технически сложнее и повышает риск преждевременных родов и мертворождений. Если выраженный геморрагический синдром развивается в III триместре беременности, то после энергичной медикаментозной подготовки производят спленэктомию, сочетая ее с кесаревым сечением [11, 18, 22, 29, 30].

Показаниями к спленэктомии являются: а) частые обострения с кровотечениями из слизистых оболочек при количестве тромбоцитов менее  $30 \times 10^9/\text{л}$ ; б) некупирующееся профузное кровотечение любой локализации или угроза кровоизлияния в ЦНС и жизни больной; в) маточное кровотечение, некупирующееся консервативными методами, в послеродовой период.

Плазмаферез показан больным, полностью резистентным к медикаментозной терапии или зависимым от больших доз ГКС, а также тем лицам, у которых определяются высокие титры АТ-АТ.

Основные рекомендации по лечению ИТПП у беременных:

а) больным с числом тромбоцитов больше  $50 \times 10^9/\text{л}$  лечение обычно не требуется, им не следует назначать ГКС или иммуноглобулины в качестве начальной терапии; б) если число тромбоцитов составляет  $30 \times 10^9/\text{л}$  –  $50 \times 10^9/\text{л}$  на протяжении I и II триместров беременности, то вышеуказанные лекарственные средства также не показаны (за исключением больных с высоким риском кровотечения, включая лиц с сопутствующей артериальной гипертензией, язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки и лиц, ведущих активный образ жизни); в) лечение показано всем беременным с числом тромбоцитов менее  $10 \times 10^9/\text{л}$  на любом сроке беременности, а также тем, у кого оно равно  $10 \times 10^9/\text{л}$  –  $30 \times 10^9/\text{л}$  во II и III триместрах беременности или имеется кровотечение; г) внутривенное введение иммуноглобулина целесообразно в качестве начальной терапии в том случае, когда число тромбоцитов менее  $10 \times 10^9/\text{л}$  на протяжении III триместра или когда

оно равно  $10 \times 10^9/\text{л} - 30 \times 10^9/\text{л}$  и имеется кровотечение; д) если у беременной, несмотря на лечение ГКС и высокими дозами иммуноглобулина в течение 4–5 нед, число тромбоцитов остается менее  $30 \times 10^9/\text{л}$  и продолжается кровотечение, следует выполнить спленэктомию; е) если у беременной накануне спленэктомии продолжается кровотечение, а уровень тромбоцитов менее  $10 \times 10^9/\text{л}$ , то до операции целесообразно назначить парентерально высокие дозы иммуноглобулина и ГКС в пульсовом режиме в дозе 1 г/сут в течение 3 дней; ж) если симптомы ИППТ сохраняются после проведения комплексной консервативной терапии и спленэктомии, то беременность следует прервать и приступить к лечению больных цитостатиками, иммуносупрессантами.

Для лечения кровотечений, угрожающих жизни больной, в качестве начальной терапии используются: а) ГКС в высоких дозах или пульс-терапия; б) иммуноглобулин человека нормальный внутривенно; в) внутривенно сочетание ГКС и иммуноглобулина человека нормального; г) экстренная спленэктомиа (по жизненным показаниям, прежде всего при внутричерепном кровоизлиянии или его угрозе, а также при профузном кровотечении любой локализации).

Трансфузии тромбоцитной массы не показаны из-за сенсibilизации и резкого повышения образования АТ-АТ за исключением эпизодов развившегося профузного кровотечения с целью создания гемостатической пробки. На протяжении всей беременности необходимо проводить симптоматическую терапию, особенно у больных с непрерывно рецидивирующим течением заболевания, включающую чередование курсов фитотерапии (крапива, тысячелистник, шиповник, пастушья сумка), а также использование препаратов железа (для коррекции железодефицитных состояний), местных способов остановки кровотечений, ангиопротекторов и ингибиторов фибринолиза/

При усугублении кожного геморрагического синдрома в процессе наблюдения за больной и/или в случае присоединения кровотечения показана иммуносупрессивная терапия ГКС, которые нарушают взаимосвязь между поверхностью тромбоцита и АТ-АТ, уменьшают продукцию АТ-АТ селезенкой, печенью, костным мозгом, уменьшают проницаемость и степень повреждения эндотелия, снижают селезеночную секвестрацию тромбоцитов и деструкцию тромбоцитов фагоцитами. Лечение всегда проводят под контролем тромбоцитов. Уменьшение количества тромбоцитов на фоне снижения дозы ГКС не является показанием к возврату прежней дозы.

Особого рассмотрения требует тактика ведения больных в день родоразрешения и последующие 2 дня (т.е. всего в течение 3 дней). Дополнительно необходимо парентеральное введение ГКС по следующей схеме.

После родоразрешения, учитывая вероятность обострения заболевания, продолжается прием преднизолона в течение не менее 2 мес; затем дозу лекарственного средства медленно снижают под контролем уровня тромбоцитов в крови и показателей гемостазиограммы. В случае резистентности к терапии ГКС возможно использование лечебных доз иммуноглобулинов: иммуноглобулин человека нормальный внутривенно капельно (10–20 капель/мин) 0,4–0,6 г/кг 1 раз в сутки, 3–5 сут. В экстренных ситуациях дозу иммуноглобулинов повышают [22, 26, 30].

В настоящее время существуют три основные гипотезы, объясняющие механизм патогенетического действия иммуноглобулина при ИППТ. К ним относятся: а) неспецифическая блокада иммуноглобулинами рецепторов клеток, фагоцитирующих тромбоциты; б) модулирующее воздействие на активность Т-хелперов и Т-супрессоров, вследствие чего угнетается синтез аутоантител; подавляется аутоиммунный процесс; в) нейтрализация АТ-АТ.

Эффект от введения иммуноглобулинов человека достаточно быстрый, буквально на 2–3-е сутки после начала терапии, эффективность его составляет 80–90%, но повышение

количества тромбоцитов носит временный характер (продолжительность 45–60 дней).

При выполнении спленэктомии клинико-лабораторная ремиссия достигается у 70–90% больных. Эффект спленэктомии связывают в основном с выпадением двух ее основных функций: источника АТ-АТ и органа деструкции тромбоцитов [7, 12, 19, 28].

После плазмафереза у всех больных быстро исчезают геморрагические проявления. Затем отмечается значительное снижение уровня АТ-АТ, причем сначала снижается уровень или исчезают фиксированные, а затем циркулирующие антитела. Это происходит, по-видимому, в результате того, что путем плазмафереза не только механически удаляются антитела, но и нарушается взаимосвязь фиксированных антител в плазме с последующим их удалением. Одновременно снижается уровень ЦИК, прослеживается тенденция к нормализации исходно измененных уровней Т- и В-лимфоцитов, снижается уровень компонентов системы комплемента и повышается уровень тромбоцитов, обычно в период от 2 нед до 2 мес после проведенного лечения.

Дополнительное применение ГКС удлиняет эффект от лечения. Больные обычно хорошо переносят лечение высокими дозами иммуноглобулина. Однако имеются сведения о развитии острой почечной недостаточности на фоне терапии высокими дозами лекарственных средств у больных ИППТ, ранее не страдавших заболеваниями почек, для лечения которой приходится прибегать к гемодиализу. Поэтому при назначении высоких доз иммуноглобулина следует контролировать функцию почек и печени [15, 18, 26, 30]. Имеются также сообщения о развитии индуцированного гемолиза на фоне применения иммуноглобулинов.

Беременность и ее исходы в большинстве (70%) случаев не вызывают ухудшения состояния больных с ИППТ. Опасных кровотечений не возникает, наблюдается стойкая клиническая и гематологическая ремиссия. Обострение и ухудшение течения ИППТ в связи с беременностью возникает в 30% случаев [2, 16, 23].

**Таким образом, тромбоцитопеническая пурпура в сочетании с беременностью не всегда приводит к плохому исходу, главное своевременно диагностировать заболевание и правильно оказать помощь как беременной, так и новорожденному.**

**В качестве примера описываемой патологии для помощи практическим врачам в ведении беременных приводим собственное наблюдение.**

Беременная Б., 27 лет, данная беременность первая, на учет по беременности встала в 11 нед, первая половина беременности, до 20 нед, протекала без особенностей, клинико-лабораторные показатели до 27 нед без особенностей. В 27 нед беременная стала отмечать повышенную кровоточивость десен во время чистки зубов. На момент поступления срок беременности 34 нед. При поступлении количество тромбоцитов  $7 \times 10^9/\text{л}$ , осмотрена гематологом, впервые установлен диагноз идиопатической тромбоцитопенической пурпуры беременных, назначен метипред в дозе 64 мг/сут. На фоне лечения тромбоциты снизились до  $0 \times 10^9/\text{л}$ , повторно осмотрена гематологом, доза метипреда повышена до 90 мг/сут. На фоне повышения дозы гормона тромбоциты увеличились до  $30 \times 10^9/\text{л}$ .

Однако из-за ухудшения внутриутробного состояния плода по данным кардиотокографии и доплерографического исследования было принято решение об экстренном родоразрешении путем операции кесарева сечения. Операция прошла без осложнений. Родоразрешилась живым мальчиком массой тела 1980 г, 38 см. Кровопотеря составила 900 мл, ребенок в связи с дыхательными расстройствами, недоношенностью и выраженной тромбоцитопенией получал лечение в условиях ОРИТН, откуда через 2 нед был переведен на второй этап выхаживания.

Сведения об авторах

**Рыбалка Анатолий Николаевич** – ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», 95051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

**Заболотнов Виталий Александрович** – ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», 95051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7

**Егорова Яна Анатольевна** – ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского», 95051, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7. E-mail: Egorovayana90@yandex.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алеев С.Н. Клиническое значение динамического контроля за системой гемостаза в родах в группах высокого риска развития акушерских кровотечений. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 22 с.
2. Баркаган З.С. // Руководство по гематологии / Под ред. Воробьева А.И. – М., 1985. – Т. 2. – С. 337–338.
3. Бархатова Т.П., Ходарева Т.В. // Акушерство и гинекология. – 1981. – № 10. – С. 55–57.
4. Боннар Д. Фибринолиз и беременность // Фибринолиз. Современные фундаментальные и клинические концепции. – М.: Медицина, 1982. – С. 180–195.
5. Вагнер Е.А., Заугольников В.С., Орженберг Я.И. Инфузионно-трансфузионная терапия острой кровопотери. – М.: Медицина, 1986. – 160 с.
6. Дыгин В.П. // Аутоиммунные заболевания системы крови. – Л.: Медицина, 1994.
7. Зербино Д.Д., Лукаевич Л.Л. Диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. – М.: Медицина, 2009. – 256 с.
8. Зотиков Е.А., Катанджян Н.М., Ковалева Л.Г. // Гематология и трансфузиология. – 2006. – № 12. – С. 7–10.
9. Идельсон Л.И. // Аутоиммунные тромбоцитопении // Геморрагические заболевания и синдромы. – М.: Медицина, 1980. – С. 114–128.
10. Керимов А.А., Калиниченко Л.Г., Бадырханова А.С., Гусейнов Т.Н. // Гематология и трансфузиология. – 2011. – № 6. – С. 30–32.
11. Кузник Б.И., Васильев Н.Б., Цыбиков Н.Н. // Иммуногенез, гемостаз и неспецифическая реактивность организма. – М., Медицина, 2009.
12. Макацария А.Д. Гемостаз. Аспекты акушерских кровотечений // Акушерство и гинекология. – 1985. – № 1. – С. 22–28.
13. Макацария А.Д., Мищенко А.Л. Значения и возможности исследования тромбоцитарного звена гемостаза в акушерско-гинекологической практике // Акушерство и гинекология. – 1985. – № 10. – С. 71–77.
14. Некоторые показатели тромбоцитарного гемостаза у здоровых беременных / Каширина Т.Н., Мищенко А.Л., Нестерова С.Г. // Вопросы охраны материнства и детства. – 2012. – № 6. – С. 61–63.
15. Перлова Т.В. Состояние тромбоцитарного звена гемостаза при неосложненной беременности // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 10. – С. 61–63.
16. Применение фибриногена при акушерско-гинекологических кровотечениях / Федорова З.Д., Барышев Б.А., Ханин А.З. и др. // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 1. – С. 41–43.
17. Репина М.А. Принципы терапии послеродовых кровотечений // Вопросы охраны материнства и детства. – 2008. – Т. 33, № 8. – С. 71–75.
18. Самадшвили Т.В., Сабашвили М.К., Менаургия В.В. // Гематология и трансфузиология. – 2007. – № 12. – С. 20–22
19. Серов В.Н., Макацария А.Д. Тромботические и геморрагические осложнения в акушерстве. – М.: Медицина. – 2012. – 228 с.
20. Тищенко Л.М. Патогенетические особенности, клиника и дифференцированная терапия идиопатических аутоиммунных цитопений. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2005. – 52 с.
21. Файнштейн Ф.Э., Козинец Г.И., Бахрамов С.И., Хохлова М.Т. // Болезни системы крови. – Ташкент. – 2000. – С. 494–502.
22. Borne A.E. Autoimmune thrombocytopenia // Immunohematology, Amsterdam. – 2012. – P. 222–225.
23. Gupta S., Cood R.A. // Cell Immunol. – 2011. – Vol. 34. – P. 10–22.
24. Hotchkiss A.L., Leissinger C.A., Smith M.E. et al. // Blood. – 2010. – Vol. 67. – P. 1126.
25. Karpatkin S. // Blood. – 2010. – Vol. 56. – P. 329–343.
26. Laynay J.M., Vidaud M. et al. // Thrombos. Res. – 1987. – Vol. 45. – P. 323–331.
27. McMillan R. // New Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 304. – P. 1135–1147.
28. Molinas F.C., Wietzerlin J., Falcoff F. // J. Immunol. – 2011. – Vol. 138. – P. 802–806.
29. Patscheke H. // Haemostasis. – 2011. – Vol. 10. – P. 14.
30. Schlossman S.F., Reinhartz E.L. // Seminars Immunopath. – 2012. – Vol. 7. – P. 9–18.

Статья поступила в редакцию 16.06.2014



# Surgical treatment of uterine sarcoma patients. Review

V.S. Sukhin

Grigoriev Institute of medical radiology NAMS of Ukraine  
Kharkov National University, Medical faculty

Uterine sarcoma is a rare neoplasm, originating from mesenchymal tissue, with aggressive clinical course and poor prognosis. Due to morphological classification there are four main histological subtypes: leiomyosarcoma, carcinosarcoma, endometrial stromal sarcoma and undefined sarcoma. Surgery is regarded as the main treatment method, but usually is required as diagnostic procedure for final morphological submission of the diagnosis. Total abdominal hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy represents the standard surgery type for uterine sarcoma patients stage I–II. Pelvic lymph node dissection is recommended in patients with carcinosarcoma. Chemoradiation therapy is prescribed for patients with advanced disease. Patients with uterine sarcoma should be referred to specialized oncology center for treatment and follow-up.

**Key words:** uterine sarcoma, classification, surgery.

Uterine Sarcoma (US) is a very aggressive malignant disease, which comprise from 3 to 9% of all uterine tumors [1, 2] and 1% among genital cancers. The morbidity rate is 1-3 cases per 100,000 of the female population [3]. Aggressive clinical course with frequent local and distant (metastatic) recurrence is a very characteristic for this tumor. Age of patients varies from 20 to 80 years old, the average age is 50.2 years old [3].

The purpose of this study is to provide information about surgical treatment of uterine sarcoma patients.

Little is known regarding etiology of uterine sarcoma. There has been reported association between prior pelvic irradiation and appearance of leiomyosarcoma (LMS) and carcinosarcoma (CS), but included only a few patients with a history of pelvic irradiation. Mark et al. reviewed the literature and estimated the risk of appearance of postirradiated (median dose of 55 Gy) LMS and endometrial stromal sarcoma (ESS) to range from 0.003% to 0.8% following a latency period of 3–30 years [4]. Uterine sarcoma, so as carcinoma are associated with obesity, nulliparity, and use of exogenous estrogen and tamoxifen [5].

**Histopathological classification** proposed by W. Ober separates sarcomas according to the number and type of recognizable sarcomatous and carcinomatous tissues. Further he has divided histological classification into pure and mixed sarcomas [6]. Nowadays, according to the World Health Organization (WHO) 2003 classification, they consist of two main groups: mesenchymal tumors and mixed – epithelial and mesenchymal tumors [7].

The pure mesenchymal tumors can be further classified into endometrial stromal sarcoma, leiomyosarcoma (including the epithelioid and myxoid variants), and undifferentiated endometrial/uterine sarcoma (UUS) according to the cell of origin.

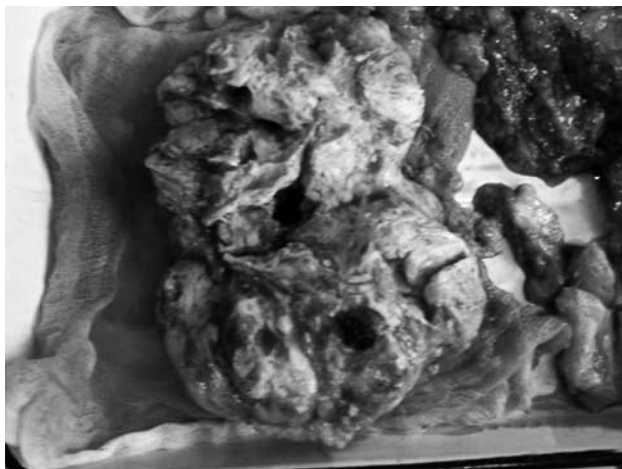
Mixed tumors include carcinosarcoma (so as malignant Müllerian mixed tumor) and adenosarcoma are composed of a mixture of epithelial and mesenchymal components. However, today it is regarded as a subset of endometrial carcinoma, and as such should be excluded from studies of uterine sarcoma [4]. Despite this, carcinosarcoma is still included in most retrospective studies of uterine sarcoma, as well as in the WHO 2003 classification [7].

Uterine leiomyosarcomas need to be distinguished from mitotically active or atypical leiomyomas and uterine smooth-muscle neoplasms with low malignant potential [8].

Morphological verification contributes for performing the adequate type of operation. The diagnosis of uterine sarcoma was strongly suspected and proved before the initial operation in 20% of cases and during the operation in 60% of cases, due to data Hassini A. et al [9].

At macroscopic analysis the tumor is presented as a cooked fish of yellow color with separate small necrotic cavities. Its consistency may be sometimes soft, sometimes dense. In some parts of tumor tissue, along with necrobiosis, there can be revealed hemorrhage foci and redness in case of joined infection (Pic. 1).

The typical clinical features are postmenopausal or abnormal vaginal bleeding (15.4%), abdominal pain (23%), which is presented in all types of uterine sarcoma. Uterine enlargement/mass is more characteristic (100%) for LMS and uterine leiomyoma. These tumors growth show an exophytic pattern within the endometrial cavity. Bleeding and uterine cramping are common as the uterus attempts to expel the globular mass (Pic. 2) [10, 11]. In 7.7% the presentation was a com-



Pic. 1. Macroscopic view of tumor



Pic 2. Clinical presentation of uterine sarcoma

Table 1

Staging for uterine sarcomas (leiomyosarcomas, endometrial stromal sarcomas, adenosarcomas, and carcinosarcomas)

Stage Definition
(1) Leiomyosarcomas and endometrial stromal sarcomas (ESS) *
I Tumor is limited to uterus IA ≤ 5 cm IB > 5 cm
II Tumor extends beyond the uterus, within the pelvis IIA Adnexal involvement IIB Involvement of other pelvic tissues
III Tumor invades abdominal tissues (not just protruding into the abdomen) IIIA One site IIIB > one site IIIC Metastasis to pelvic and/or para-aortic lymph nodes
IV – IVA Tumor invades bladder and/or rectum IVB Distant metastasis
(2) Adenosarcoma
I Tumor limited to uterus I Tumor limited to uterus IA Tumor limited to endometrium/endocervix with no myometrial invasion IB Less than or equal to half myometrial invasion IC More than half myometrial invasion
II Tumor extends beyond the uterus, within the pelvis IIA Adnexal involvement IIB Involvement of other pelvic tissues
III Tumor invades abdominal tissues (not just protruding into the abdomen) IIIA One site IIIB >one site IIIC Metastasis to pelvic and/or para-aortic lymph nodes
IV IVA Tumor invades bladder and/or rectum IVB Distant metastasis
(3) Carcinosarcoma
Carcinosarcomas should be staged as carcinomas of the endometrium

plication of either a pregnancy or an intrauterine contraceptive device (IUCD), respectively [12].

Metastatic spread of uterine sarcoma may be proceed hematogenously, on lymphatic system or in implantation manner, most often to the lungs. Other sites include the liver, bone and brain. Patients with distant metastasis at the time of diagnosis have symptoms that correspond to the location(s) of their disease [10].

**Imaging.** Preoperative imaging is mandatory, because ESS tends to spread to the lungs and peritoneum. Most ESSs (65–86%) will be presented with disease limited to the uterus (stage I–II disease) [13]. Most uterine leiomyosarcomas are described as large oval-shaped tumours with inhomogeneous and bizarre internal echo pattern at ultrasonography. They contain mixed echogenic and poor echogenic parts surrounded by a thinned myometrium. Central necrosis is common [14]. At ultrasonography, ESS can present as a hypoechogenic mass with irregular margins originating from the endometrium and with irregular central or circular vascularisation. A heterogeneous pattern of the endometrium with high-intensity and hypoechoic areas scattered in the myometrium has also been linked to ESS [14].

Findings in uterine leiomyosarcomas on MRI vary and include a lobulated mass of high-signal intensity on T2-weighted images, a sharply marginated mass of low-signal intensity that closely resembles a leiomyoma, or a mass with focally infiltrative margins [15, 16].

Uterine leiomyosarcomas accumulate 18-fluorodeoxyglucose ([18F]FDG), which is detected by PET, and the combined use of PET with CT is promising, because it provides both morphological and anatomical information [17].

Although several features at ultrasonography and MRI can raise suspicion of a uterine sarcoma, there are no pathognomonic features on any imaging technique. Hysterectomy is advocated when imaging modalities cannot exclude a malignancy [14].

Up to date the staging system for uterine sarcomas is almost the same, which was proposed for endometrial cancer by the International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO). But in year 2009 FIGO has approved renewed surgical staging system for uterine sarcoma and subsequently published [18, 19]. The new one is presented in Table I.

**Surgery.** Uterine sarcomas are very uncommon and the preoperative diagnosis is problematic. Many women have surgery for presumed benign conditions such as uterine leiomyoma [14]. From the other hand, patients with preoperative suspected uterine sarcoma should be referred to specialist centers, where appropriate surgery can be performed in order not to decrease patients' survival.

Adnexal or lymphatic spread is only present in about 3% of early stage uterine leiomyosarcomas. Lymph-node involvement is more frequent in advanced-stage disease [20, 21].

However, the ovaries are frequently removed because of age, probability of ovarian metastasis presence, and low-grade hormonesensitive uterine leiomyosarcoma. A simple hysterectomy with bilateral salpingo-oophorectomy (BSOE), but without lymphadenectomy, is therefore standard treatment for early stage uterine leiomyosarcomas. In premenopausal women, a simple hysterectomy (without oophorectomy) can be considered sufficient [22]. F. Amant with colleagues have proposed treatment algorithm (fig.1) for LMS and ESS [14]. Total hysterectomy is important if uterine sarcoma is suspected, and can be curative if the tumor is confined to the uterus. In the case of the preoperative diagnosis is ESS, radical hysterectomy is also recommended, as this tumor type often involves parametrium, sometimes only intravascular invasion, which is difficult for preoperative diagnostic. Simple hysterectomy has been recommended for women with stage I uterine carcinosarcoma, because no survival differences in stage I patients who underwent simple versus radical hysterectomy were found. Radical hysterectomy can be considered for women whose tumours have spread to the cervix or parametrial tissue [23].

It is a malpractice to cut through the tumor, because it is very important to prevent spillage. If the tumor invades the uterine wall up to serosa, all tumors must be removed *«en bloc»*, without spillage. Laparoscopic removal of known sarcoma by morcellation is not permissible due to the risk of metastatic spread and spillage of tumor cells into the pelvic or abdominal cavity [24]. Additional surgery is important when uterine sarcoma (particularly LMS) is found incidentally after morcellation [25]. About 25% to 75% of patients with early ESS have recurrence in pelvis and abdominal cavity [26, 27]. And one of the causes is a non-ablative surgery, so as using morcellation [26, 27]. Due to Park JY et al. data the overall survival of these patients was not highly decreased, because most patients with recurrent disease were salvaged successfully through additional surgery [27].

Bilateral salpingo-oophorectomy has traditionally been recommended, even in premenopausal women with ESS stage I, as this tumor is hormone-sensitive, and a much higher recurrence rate was found (50%) among patients after surgery without BSOE, compared to those (4%), whom was also performed this procedure [28]. However, recent larger reports indicate that preserving the ovaries may be possible in premenopausal women with ESS stage I, if the tumor is radically removed [29–31]. Occult ovarian metastases in women with LMS stage I have been found in 3.4–3.9% cases, and in 23% of all CS cases [21, 23]. However, preservation of ovarian tis-

sues does not increase the risk of recurrence [4], indicating that preservation of ovaries in premenopausal women may be possible, unless these tissues show macroscopic involvement [4]. There is one study showing that BSOE has a negative effect on survival of women with LMS [29].

Quality of life should be considered at every stage. Uterine leiomyosarcoma with transperitoneal spread is more difficult to be resected than ovarian cancer. This difficulty is mainly explained by a more infiltrative growth and high probability of metastatic spread. As a result, cytoreductive surgery without residual tumour is less likely to be achieved. Systemic treatment is the best option for advanced cases of uterine sarcoma with the aim to extend patients life [14].

**Lymphatic nodes involvement.** Resection of lymph nodes is controversial. In year 1966, Aaro LA. et al. studied data of 177 patients with uterine sarcomas and concluded that hematogenous spread may occur early and that lymphatic spread was relatively infrequent [32]. In year 1978, Di Saia and colleagues published articles, devoted primarily to lymph node sampling in patients with uterine sarcomas. In 28 uterine sarcomas patients with Stage 1 and 2, they have reported a 35% incidence of pelvic node involvement [33]. This study stimulated several researchers for further investigation.

Peters and associates, in year 1984 reported that 8 of 59 patients (14%) undergoing surgical exploration had nodal metastasis. Five patients had positive pelvic and para-aortic nodes, two patients had only positive pelvic nodes, and one patient had positive para-aortic and negative pelvic lymph nodes. Since year 1970, 13 patients with various uterine sarcomas have had planned nodal sampling, and four of them (31%) had positive nodes [34].

Wheelock and colleagues, in year 1985, studied data of patients with different morphological types of uterine sarcomas. Part of this study included pelvic and para-aortic node biopsies. Only two (20%) of these patients with stage 1 or 2 had nodal involvement [35].

Riopel I. et al. reported about 33% of nodal involvement in uterine sarcoma patients after surgery [36].

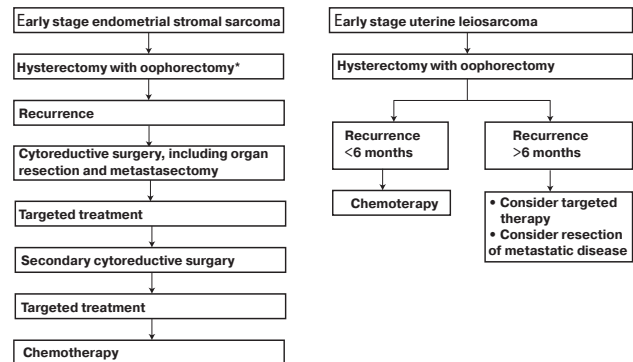
Nam JH et al. reported that incidence of lymph node involvement in patients with early stage LMS, ESS and CS is very low, showing 0 – 3.7%, 0 – 5% and 0 – 6.5%, respectively [23]. The frequency and pattern of lymph-node metastasis of carcinosarcoma is similar to that of high-risk endometrial adenocarcinoma. Therefore, lymph node dissection is not recommended for patients with early-stage LMS and ESS, but may be done in patients with CS [23].

As lymph node metastasis is most commonly associated with extrauterine disease, lymphadenectomy should be reserved for patients with clinically suspicious nodes [4, 30]. Lymph nodes dissection with microscopic disease does not seem to be clinically beneficial [23]. Restaging has been shown to be unnecessary [23, 37].

**Conservative surgery** is applicable for young fertile women who have undergone myomectomy, and there was detected a low-grade LMS. There can be allowed local (focal) excision with sample resection of margins. Conservative surgery must be done only by gynecologic oncologists, and after final morphological report these patients should be followed up very carefully in the oncological clinic. For that uterine sarcoma patients with inoperable disease, there are following options: chemo-radiation therapy or hormone therapy (only for ESS) [23].

**Surgery at relapse.** However, survival of most patients with recurrent disease is poor, surgery can be also proposed for treatment of patients with localized recurrent disease as complete removal of tumor (residual tumor = 0 cm) [23, 37]. In study from Mayo Clinic, comprising 128 patients with recurrent LMS, secondary cytoreductive surgery has prolonged survival in only a select group of patients [38]. Several other studies have also evaluated the feasibility of resection of recurrent LMS [39, 40]. According to Mayo study, there was found a survival benefit only in patients with a disease-free interval of more than six months, with either local, or distant recurrence, and optimal resection. These factors should be consid-

Treatment algorithm for LMS and ESS



ered when making decision about secondary cytoreductive surgery. Recurrence in uterine sarcoma patients can appear long after primary surgery [41, 42], and is often localized (presence of isolated foci) in lungs and/or pelvis, when repeated surgery may be indicated after evaluation of patients' general condition. Palliative surgery may be indicated if the patient has bowel obstructions, bleeding or pain. However, patients with wide-spread or bulky unresectable tumors should not be prescribed high-risk debulking surgery [4].

**Conclusions and future directions.** Uterine sarcoma is a rare, but sometimes deadly disease. The prognosis for patients with uterine sarcoma has not changed in the last 20 years, with overall five-year survival between 17% and 54%. Patients with ESS have a better prognosis, than those with other histological types, with a five-year survival of about 69%. Currently evidence is still lacking precise preoperative imaging for staging purposes, and so uterine sarcomas are still surgically staged [43]. Ovarian tissue can be preserved in stage I premenopausal women unless the ovaries show macroscopic involvement. Primary surgery without residual disease and spillage of tumor cells, with tumor-free resection margins is the main prognostic factor for the outcome of uterine sarcoma patients.

It is of utmost importance that uterine sarcoma surgery should be centralized to institutions that have the enough expertise in radical abdominal sarcoma surgery.

**Acknowledgements**

We are very grateful to professor **Sergey M. Kartashov**, who held report on topic "Surgical treatment of uterine sarcoma patients" at Uterine Sarcoma meeting in Kharkov in year 2013.

**Declaration of interests.** The author reports no conflicts of interest and is responsible for the content and writing of the paper.

**Хирургическое лечение больных саркомой матки. Обзор литературы**  
**В.С. Сухин**

Саркома матки является редким злокачественным новообразованием, происходящим из мезенхимальной ткани, которое характеризуется агрессивным клиническим течением и неблагоприятным прогнозом. Согласно морфологической классификации существуют четыре основных подтипа: лейомиосаркома, карциносаркома, эндометриальная стромальная саркома и саркома неопределенного происхождения. Хирургическое лечение является основным методом лечения больных саркомой матки, но также требуется в качестве диагностической процедуры для постановки окончательного диагноза. Абдоминальная простая гистерэктомия с двусторонней аднексэктомией является стандартным типом хирургического лечения больных саркомой матки I–II стадией. Тазовую лимфодиссекцию рекомендуется проводить больным карциносаркомой матки. Химиолучевая терапия показана пациентам с рецидивом заболеванием. Больные саркомой матки должны проходить лечение в специализированных онкологических клиниках.

**Ключевые слова:** саркома матки, классификация, хирургия.



**Хірургічне лікування хворих на саркому матки.  
Огляд літератури  
В.С. Сухін**

Саркома матки є рідкісним злоякісним новоутворенням, що походить з мезенхімальної тканини, яке характеризується агресивним клінічним перебігом та несприятливим прогнозом. Згідно з морфологічною класифікацією існують чотири основних підтипи: лейоміосаркома, карциносаркома, ендометріальна стромальна саркома та саркома невизначеного походження. Хірургічне ліку-

вання є основним методом терапії хворих на саркому матки, але воно також потрібне в якості діагностичної процедури для встановлення остаточного діагнозу. Абдомінальна проста гістеректомія з двосторонньою аднексектомією є стандартним типом хірургічного лікування хворих на саркому матки I–II стадій. Тазову лімфодиссекцію рекомендується проводити хворим на карциносаркому матки. Хіміопроменева терапія показана пацієнткам з рецидивом захворювання. Хворі на саркому матки повинні проходити лікування в спеціалізованих онкологічних клініках.

**Ключові слова:** саркома матки, класифікація, хірургія.

**Сведения об авторе**

Сухин Владислав Сергеевич – ГУ «Институт медицинской радиологии им. С.П. Григорьева НАМН Украины», Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина, 61024, г. Харьков, ул. Пушкинская, 82; (057) 704-10-61, (067) 573-37-84

**REFERENCES**

- Nordal R. Uterine sarcomas in Norway 1956–1992: incidence, survival and mortality / R. Nordal, S. Thoresen // Eur J Cancer. – 1997. – Vol. 33. – P. 907–11.
- D'Angelo E. Uterine sarcomas: a review / E. D'Angelo, J. Prat // Gynecol Oncol. – 2010. – Vol. 116 (1). – P. 131–9.
- Harlow BL. The epidemiology of sarcomas of the uterus / BL. Harlow, NS. Weiss, S. Lofton // J. Natl. Cancer. – 1986. – Vol. 76. – P. 399–402.
- Tropij C. Diagnosis and treatment of sarcoma of the uterus. A review / C. Тропій, V. Abeler, G. Kristensen // Acta Oncologica. – 2012. – Vol. 51. – P. 694–705.
- Association of tamoxifen and uterine sarcoma / DL. Wickerham, B. Fisher, N. Wolmark, et al. // J Clin Oncol. – 2002. – Vol. 20 (11). – P. 2758–60.
- Ober WH. Uterine sarcomas: Histogenesis and taxonomy // Ann NY Acad Sci. – 1959. – Vol. 74. – P. 568–73.
- World Health Organization classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. / Tavassoli FA, Devilee P, editors. // Lyon: IARC Press; 2003. – 432 p.
- Bell S. Problematic uterine smooth muscle neoplasms. A clinicopathologic study of 213 cases / S. Bell, R. Kempson, M. Hendrickson. // Am J Surg Pathol. – 1994. – Vol. 18. – P. 535–38.
- Uterine sarcomas: clinical and therapeutic aspects (10 cases) / A. Hassini, B. Khemiri, E. Sfar, D. Chelly et al. // J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris). – 2006. – Vol. 35 (4). – P. 348–55.
- Chu CS. Cancer of the uterine body. De Vita, Hellman, and Rosenberg's cancer: Principles & practice of oncology. 8th ed. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors / Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins. – 2008. – P. 1543–63.
- Sukhin V. Clinical features of uterine sarcoma. / Scientific Journ «Women's health». – 2013. – Vol. 6 (82). – P. 182–5.
- Primary sarcomas of the corpus uteri: A clinic-pathologic and literature review of 13 cases seen in 5 years in Yaounde, Cameroon / GE. Enowrock, DS. Nsagha, NJ. Assob et al. // Wudpecker J Med Sciences – 2013. – Vol. 2 (4). – P. 030–3.
- Primary uterine endometrial stromal neoplasms / K. Chang, G. Crabtree, S. Lim-Tan et al. // Am J Surg Pathol. – 1990. – Vol. 14. – P. 415–38.
- Clinical management of uterine sarcomas / F. Amant, An Coosemans, M. Debiec-Rychter et al. // Lancet Oncol. – 2009. – Vol. 10. – P. 1188–98.
- Szabo I. Uterine sarcoma: diagnosis with multiparameter analysis / I. Szabo, A. Szantho, Z. Papp // Ultrasound Obstet Gynecol. – 1997. – Vol. 10. – P. 220–25.
- MR imaging of uterine sarcomas / A. Sahdev, S. Sohaib, I. Jacobs et al. / AJR Am J Roentgenol. – 2001. – Vol. 177. – P. 1307–11.
- Cher S. Positron emission tomographic-computed tomographic imaging of a uterine sarcoma / S. Cher, E. Lay Ergun // Clin Nucl Med. – 2003. – Vol. 28 (5). – P. 443–44.
- FIGO Committee on gynecologic oncology. FIGO staging for uterine sarcomas. / Int J Gynecol Obstet. – 2009. – Vol. 106. – P. 277.
- Corrigendum to FIGO staging for uterine sarcomas. Int J Gynecol Obstet. – 2009. – Vol. 104. – P. 179.
- Prat J. FIGO staging for uterine sarcomas. Int J Gynaecol Obstet. – 2009. – Vol. 104. – P. 177–8.
- Major F. Prognostic factors in early-stage uterine sarcoma / F. Major, J. Blessing, S. Silverberg et al. // Gyn Oncol Group study. Cancer. – 1993. – Vol. 71. – P. 1702–09.
- Incidence of lymph node and ovarian metastases in leiomyosarcoma of the uterus / M. Leitao, Y. Sonoda, M. Brennan et al. // Gynecol Oncol. – 2003. – Vol. 91. – P. 209–12.
- The management of patients with uterine sarcoma: a debated clinical challenge / A. Gadducci, S. Cosio, A. Romanini, A. Genazzani // Crit Rev Oncol Hematol. – 2008. – Vol. 65. – P. 129–142.
- Nam JH. Surgical treatment of uterine sarcoma / Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. – 2011. – Vol. 25. – P. 751–60.
- Della Badia C. Endometrial stromal sarcoma diagnosed after uterine morcellation in laparoscopic supracervical hysterectomy / Della Badia, H. Karini // J Minim Invasive Gynecol. – 2010. – Vol. 17. – P. 791–3.
- Management of uterine malignancy found incidentally after supracervical hysterectomy or uterine morcellation for presumed benign disease / MH. Einstein, RR. Barakat, DS. Chi et al. // Int J Gynecol Cancer. – 2008. – Vol. 18 (5). – P. 1065–70.
- Prognostic factors and treatment outcomes of patients with uterine sarcoma: Analysis of 127 patients at a single institution 1989–2007 / JY. Park, DY. Kim, DS. Suh et al. // J Cancer Res Clin Oncol. – 2008. – Vol. 134. – P. 1277–87.
- The impact of tumor morcellation during surgery on the outcomes of patients with apparently early low-grade endometrial stromal sarcoma of the uterus / JY. Park, DY. Kim, JH. Kim et al. // Ann Surg Oncol. – 2011. – Vol. 18. – P. 3453–61.
- Treatment of endometrial stromal tumors / A. Berchuck, SC. Rubin, WJ. Hoskins, et al. // Gynecol Oncol. – 1990. – Vol. 36. – P. 60–5.
- Retrospective review of 208 patients with leiomyosarcoma of the uterus: prognostic indicators, surgical management, and adjuvant therapy / RL. Giuntoli II, DS. Metzinger, CS. Di Marco et al. // Gynecol Oncol. – 2003. – Vol. 89. – P. 460–9.
- Clinical study investigating the role of lymphadenectomy, surgical castration and adjuvant hormonal treatment in endometrial stromal sarcoma / F. Amant, A. De Knijf, B. Van Calster et al. // Br J Cancer – 2007. – Vol. 97. – P. 1194–9.
- Ovarian preservation in stage I low-grade endometrial stromal sarcomas / AJ. Li, RL. Giuntoli II, R. Drake et al. // Obstet Gynecol. – 2005. – Vol. 106. – P. 1304–8.
- Aaro LA. Sarcoma of the uterus / LA. Aaro, RE. Symmonds, MB. Dockerty // Am J Obstet Gynecol. – 1966. – Vol. 94. – P. 101–7.
- Endometrial sarcoma: Lymphatic spread pattern / PJ. Di Saia, CP. Morrow, R. Boronow et al. // Am J Obstet Gynecol. – 1978. – Vol. 130. – P. 104–9.
- Prognostic features of sarcomas and mixed tumors of the endometrium / WA. Peters, NB. Kumar, WP. Fleming et al. // Obstet Gynecol. – 1984. – Vol. 63. – P. 550–9.
- Uterine sarcoma: Analysis of prognostic variables in 71 cases / JB. Wheelock, HB. Krebs, V. Schneider et al. // Am J Obstet Gynecol. – 1985. – Vol. 151. – P. 1016–21.
- Lymph node metastases in low-grade endometrial stromal sarcoma / J. Riopel, M. Plante, MC. Renaud et al. // Gynecol Oncol. – 2005. – Vol. 96(2). – P. 402–6.
- Tse KY. Staging of uterine sarcomas / KY. Tse, R. Crawford, HY. Ngan. // Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol. – 2011. – Vol. 25. – P. 733–49.
- Secondary cytotreduction in the management of recurrent uterine leiomyosarcoma / RL. Giuntoli II, E. Garrett-Mayer, RE. Bristow, BS. Gostout. // Gynecol Oncol. – 2007. – Vol. 106. – P. 82–8.
- Pulmonary metastases from uterine malignancies: Results of surgical resection in 133 patients / M. Anraku, K. Yokoi, K. Nakagawa et al. // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2004. – Vol. 127. – P. 1107–12.
- Endometrial stromal sarcoma: analysis of treatment failures and survival / A. Gadducci, E. Sartoli, F. Landoni et al. // Gynecol Oncol. – 1996. – Vol. 63. – P. 247–53.
- Kempson RL. Uterine sarcomas: Classification, diagnosis and prognosis / RL. Kempson, W. Bari // Hum Pathol. – 1970. – Vol. 1. – P. 331–8.
- Coppleson M. Gynecologic Oncology Fundamental Principles and Clinical Practice / New York, Churchill Livingstone – 1981. – Vol. 2. – PP. 591–607.
- Current and Future Options in the Management and Treatment of Uterine Sarcoma / K. Khalfaoui, A. du Bois, F. Heitz et al. // Ther Adv Med Oncol. – 2014. – Vol. 6 (1). – P. 21–8.

Статья поступила в редакцию 16.06.2014

# Изменение эритроцитарных показателей и роль пероральных препаратов железа у пациентов с острым нарушением мозгового кровообращения с анемией

*Н.И. Стуклов, Е.В. Сарапова*

Кафедра госпитальной терапии с курсом клинической лабораторной диагностики, Российский Университет Дружбы Народов, г. Москва

Поликлиника, 2014. – № 1. – С. 41–44.

Сосудистые заболевания головного мозга занимают второе место в структуре смертности от патологии системы кровообращения после ишемической болезни сердца. В Российской Федерации происходит более 400 000 случаев острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) в год [1]. В настоящее время эффективное лечение инсульта и последующая реабилитация пациентов становится основной социально-медицинской проблемой отечественной неврологии. По мнению Европейского регионарного бюро Всемирной организации здравоохранения, создание современной системы помощи больным инсультом позволит снизить летальность в течение первого месяца заболевания до уровня 20% и обеспечить независимость в повседневной жизни через 3 мес после начала заболевания не менее 70% выживших пациентов [2]. В Российской Федерации реализуется программа по обеспечению больных непрерывной медицинской помощью от момента наступления ОНМК до как можно более возможного восстановления утраченных функций [2]. Первичная госпитализация таких пациентов осуществляется в многопрофильный стационар, имеющий необходимое рентгенорадиологическое (включая компьютерную томографию (КТ), магнитно-резонансную томографию (МРТ), ангиографию) и ультразвуковое оборудование, а также отделение для больных с нарушениями мозгового кровообращения с палатой интенсивной терапии, отделение нейрореанимации или отделение реанимации со специально выделенными койками и подготовленным персоналом для ведения больных ОНМК, отделение нейрохирургии [2].

У пациентов с ОНМК часто диагностируется анемия, которая значительно ухудшает прогноз для пациента. Согласно данным Американской ассоциации по проблемам инсульта, у больных с легкой степенью анемии риск смертности в период от 6 мес до 1 года после инсульта выше в 1,5 раза. Это связано с решающей ролью гемоглобина в доставке атомов кислорода к пораженным тканям, что является определяющим условием адекватной репарации нервной системы.

Выявление групп риска по развитию анемии среди пациентов с ОНМК в острый период заболевания и ее характеристика особенно важно для решения вопроса о назначении адекватного обследования и лечения, так как многие диагностические методы и медицинские препараты противопоказаны данной категории больных [2, 3].

Наиболее часто причинами анемии, связанной с недостаточностью кроветворения, являются неадекватная выработка эритропоэтина (ЭПО) и дефицит железа, причем не только абсолютный, но и функциональный, перераспределительный, обусловленный нарушением его метаболизма в организме [3, 4]. Такие состояния названы железодефицитными синдромами.

**В качестве основной причины снижения концентрации гемоглобина у больных ОНМК можно определить гиподинамию, возникающую в результате заболевания и исполь-**

**зуемую как лечебная мера (строгий постельный режим с дальнейшим переходом на постельный режим). Такое вынужденное положение, снижая потребность организма в кислороде, приводит к блоку продукции ЭПО, угнетает эритропоэз и клинически проявляется ретикуло-цитопенией и, позже, уменьшением количества эритроцитов [5, 6].**

Помимо снижения пролиферативной активности эритронона, в таких случаях часто развивается относительный дефицит железа, который происходит в связи с избыточным отложением его в органах ретикулоэндотелиальной системы. Это приводит к нарушению поступления металла в костный мозг и развитию железодефицитного кроветворения. Характеристиками такой анемии являются гипохромия и микроцитоз, низкое содержание сывороточного железа и, в отличие от истинной железодефицитной анемии, нормальные или высокие показатели ферритина, отражающего запаса железа в организме [3, 7].

Основными методами коррекции анемий, связанных с нарушением кроветворения являются стимуляторы эритропоэза: препараты железа и ЭПО. Последние противопоказаны при любых тромбозах, включая инфаркт миокарда и ОНМК. Роль препаратов железа как единственного в указанной группе больных возможного медикаментозного метода стимуляции кроветворения до настоящего времени не определена.

Тем более, не оценен риск такого лечения, связанного с возможными осложнениями [8, 9]. Использование парентеральных препаратов возможно только при доказанном абсолютном дефиците железа, наоборот пероральные препараты широко применяются в связи с отсутствием риска передозировки даже у пациентов, у которых не исследован обмен железа. Таблетированные и жидкие питьевые формы, содержащие двухвалентное железо, по причине большей биодоступности, по сравнению с трехвалентными, более предпочтительны для лечения как истинной железодефицитной анемии, так и железодефицитных синдромов [10]. Основным ограничением использования энтерального способа являются осложнения, как правило, со стороны пищеварительного тракта (ПТ), которые встречаются у 20–30% больных при использовании таблетированных препаратов двухвалентного железа, и менее 10% – при питьевой (Тотема) [9]. Такое низкое количество осложнений объясняется наличием в препарате еще и других металлов (медь и марганец), усиливающих всасывание железа и активирующих его метаболизм, что делает эту лекарственную форму незаменимой у тяжелых хронических больных со сниженной активностью ПТ [10].

**Цель работы:** исследование изменений эритроцитарных показателей периферической крови у пациентов с ОНМК во время острого периода заболевания с анемией и анализ возможности применения пероральных препаратов железа.

**Задачи работы:**

1) определить динамические изменения показателей

красной крови у пациентов с ОНМК в острый период заболевания;

2) охарактеризовать анемию по морфологическим критериям;

3) исследовать динамику эритроцитарных показателей крови у пациентов в острый период ОНМК, принимающих препараты железа;

4) сделать предварительное заключение о возможности применения препаратов железа у данной категории больных.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Пациенты с ОНМК в острый период (21 день с момента возникновения инсульта). Диагноз ОНМК устанавливали на основании заключения невролога, выполнения МРТ/КТ головного мозга. Лечение больных осуществляли в условиях строгого постельного режима в течение 21 дня по стандартной схеме. Исследовали динамику эритроцитарных показателей, в первый и последний дни госпитализации. В анализ включены 103 больных ОНМК в острый период с анемией.

Из них 85 пациентов (средний возраст – 61,45 ± 14,97 года) без коррекции анемии. Больные группы наблюдения были разделены по половому признаку и по наличию анемии на момент госпитализации. Исследованы 11 мужчин (первая группа) и 12 женщин (третья группа), у которых анемия была выявлена в процессе стационарного лечения и сохранилась при выписке. Количество больных с анемией, диагностированной уже на момент госпитализации, – 26 мужчин (вторая группа) и 36 женщин (четвертая группа). Причем среди пациентов, поступивших с анемией, было 32 больных с гипохромной (ГХА) анемией (16 мужчин и 16 женщин) и 30 больных с нормохромной (НХА) анемией (10 мужчин и 20 женщин).

Исследовали показатели красной периферической крови у 18 больных в острый период ОНМК с анемией, получивших пероральные препараты железа (6 мужчин и 12 женщин). Средний возраст составил 68 ± 15,32 года.

Критерии включения в исследование – снижение концентрации гемоглобина (Hb) менее 130 г/л у мужчин и менее 120 г/л у женщин на любом этапе стационарного лечения [3].

Критерии исключения: онкологические заболевания, системные заболевания крови, нарушения функции почек и печени, доказанный инфекционный или воспалительный процесс, кровотечения и переливания крови непосредственно до и во время госпитализации, гиперхромные, макроцитарные анемии.

Определяли эритроцитарные показатели: Hb г/л, количество эритроцитов (RBC × 10<sup>12</sup>/л), средний объем эритроцитов (MCV, фл), среднее содержание гемоглобина в эритроците (MCH, пг) и СОЭ (мм/ч) при поступлении и через 3 нед госпитализации. Содержание эритроцитов считалось нормальным при количестве (4,5–5,5) × 10<sup>12</sup>/л у мужчин и (3,7–4,7) × 10<sup>12</sup>/л у женщин, показатели MCH – при значениях 28–32 пг, МО – при 80–100 фл. Если MCH и MCV были меньше нормы, то констатировали гипохромную и/или микроцитоз соответственно [4].

Ряду больных (18 человек), поступивших в стационар с анемией, назначили пероральные препараты железа. Пациенты получили жидкую питьевую форму Тотема, которая является более предпочтительной у больных со сложным гезезом анемии (13 больных), и сорбифер дурулес (5 больных) в лечебных дозах 100–200 мг элементарного железа в сутки в течение 1,5–3 нед. Такое лечение проводили больным с сохраненной функцией глотания и без обострения заболеваний ПТ.

Достоверность изменений всех значений определяли по t-критерию Стьюдента, при p < 0,05 различия признавались значимыми.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ эритроцитарных показателей больных ОНМК группы наблюдения в первый и последний дни госпитализации представлен в табл. 1.

По данным табл. 1 видно достоверное (p < 0,001) снижение концентрации Hb через 3 нед госпитализации у мужчин и женщин первой и третьей групп, что свидетельствует о выраженном влиянии ОНМК и гиподинамии на развитие анемии. Причем, в описанных случаях, через 3 нед диагностировали ГХА и микроцитарную анемию, количество эритроцитов снижалось менее значимо (p < 0,05). Достоверное снижение содержания гемоглобина в эритроцитах (p < 0,001 у мужчин и p < 0,05 у женщин) и развившийся микроцитоз (p < 0,001) показывают более значимое угнетение гемоглобинообразования в костном мозге, характерное для функционального дефицита железа. Относительно нормальные значения СОЭ у исследованных пациентов с ОНМК могут говорить об отсутствии выраженного воспалительного блока метаболизма железа и, вероятно, о подавляющей роли гиподинамии на тканевую его утилизацию.

При исследовании больных с анемией (вторая и четвертая группы), которая выявлена уже при госпитализации по

Таблица 1

Эритроцитарные показатели больных ОНМК

	Hb, г/л		RBC, 10 <sup>12</sup> /л		MCV, фл		MCH, пг/мл		СОЭ, мм/ч	
	1 день	21 день	1 день	21 день	1 день	21 день	1 день	21 день	1 день	21 день
Первая группа	137,73 ± 2,27	121,55 ± 2,26***	4,98 ± 0,07	4,42 ± 0,02*	88,9 ± 0,67	77,65 ± 0,51***	30,85 ± 0,61	25,94 ± 0,24***	9,27 ± 0,57	11,00 ± 0,74
Вторая группа	118,15 ± 2,49	108,65 ± 1,29**	4,40 ± 0,12	4,34 ± 0,08	83,18 ± 0,53	80,53 ± 1,06	27,12 ± 2,12	25,62 ± 1,47	12,69 ± 0,55	16,96 ± 1,96
ГХА	116,81 ± 13,70	107,13 ± 3,76*	4,38 ± 0,07	4,29 ± 0,08	79,09 ± 1,64	76,08 ± 3,76*	25,41 ± 2,14	24,03 ± 0,78**	12,13 ± 0,25	15,94 ± 0,97**
НХА	120,30 ± 2,20	111,10 ± 0,86*	4,42 ± 0,05	4,39 ± 0,08	89,72 ± 0,26	87,65 ± 1,47	29,87 ± 2,11	28,16 ± 1,22*	13,60 ± 0,53	18,60 ± 2,99
Третья группа	124,58 ± 1,09	110,58 ± V4***	4,14 ± 0,07	3,94 ± 0,05*	85,33 ± 1,23	78,36 ± 0,24***	29,41 ± 0,79	26,83 ± 0,56*	11,42 ± 0,63	15,58 ± 1,12**
Четвертая группа	110,47 ± 1,27	105,25 ± 1,30*	3,79 ± 0,03	3,70 ± 0,03	84,99 ± 0,32	81,73 ± 2,25	28,14 ± 1,59	27,31 ± 2,03	19,11 ± 0,38	23,39 ± 2,78
ГХА	109,38 ± 2,00	104,63 ± 0,71	3,64 ± 0,02	3,54 ± 0,02*	78,66 ± 0,27	76,01 ± 0,75*	26,47 ± 2,64	25,41 ± 0,82*	11,00 ± 0,32	13,19 ± 0,53*
НХА	111,35 ± 1,64	105,75 ± 1,50*	3,94 ± 0,01	3,86 ± 0,05	90,05 ± 0,28	86,31 ± 3,39	29,47 ± 1,99	28,84 ± 3,28	25,60 ± 0,37	31,55 ± 4,19

Примечания: \*p < 0,05, \*\*p < 0,01, \*\*\*p < 0,001



Эритроцитарные показатели больных ОНМК на фоне приема препаратов железа

	Hb, г/л		RBC, 1012/л		MCV, фл		MCH, пг/мл		СОЭ, мм/час	
	1 день	21 день	1 день	21 день	1 день	21 день	1 день	21 день	1 день	21 день
Мужчины	117,17 ±2,65	117,00 ±4,9	4,42 ±0,17	4,32 ±0,18	84,58 ±3,70	81,83 ±2,95	25,90 ±1,63	26,22 ±1,50	20,17 ±8,52	24,83 ±8,24
Женщины	100,58 ±4,64	104,75 ±4,58	3,96 ±0,07	3,89 ±0,05	84,77 ±2,51	76,57 ±6,37	26,32 ±1,11	27,15 ±1,29	22,00 ±3,76	27,25 ±4,3

поводу ОНМК, отмечена такая же закономерность. Во-первых, диагностировали достоверное прогрессирование анемии в период госпитализации у мужчин ( $p < 0,01$ ) и у женщин ( $p < 0,05$ ). Причем уже при первом обследовании у мужчин анемия была гипохромная со склонностью к микроцитозу. Во-вторых, имело место дальнейшее нарушение синтеза гемоглобина, что проявилось в снижении средних значений МСН ( $p < 0,01$  у мужчин с ГХА,  $p < 0,05$  у мужчин с НХА и женщин с ГХА) и МС ( $p < 0,05$  у мужчин и женщин с ГХА).

Выявленное уменьшение концентрации Hb, развитие гипохромной и микроцитарной анемии свидетельствуют о выраженном нарушении кроветворения и гемоглобинообразования у больных в острый период ОНМК. Доказанная направленность анемии в сторону снижения синтеза гемоглобина больше, чем в сторону подавления эритропоэза, отражает функциональный дефицит железа, причина которого при данной патологии остается неизвестной, однако учитывая отсутствие высоких средних значений СОЭ, следует думать, прежде всего, о преобладающем эффекте снижения физической нагрузки на характерные адаптационные изменения кроветворения. Достоверное увеличение СОЭ у больных в период госпитализации по поводу ОНМК не превышает таковое по параметрам концентрации гемоглобина, поэтому, скорее всего, отражает изменение вязкости крови, нежели активный воспалительный процесс.

Анализ эритроцитарных показателей больных ОНМК с анемией, принимавших препараты железа, представлен в табл. 2.

Как видно из данных табл. 2, у больных, принимавших препараты железа в лечебной дозе в течение 21 дня, не выявлены достоверные изменения эритроцитарных показателей. Если обратиться к параметрам, полученным в группах наблюдения, то становится очевидной положительная роль лекарственной коррекции анемии, которая проявилась в отсутствии снижения основных эритроцитарных индексов. При проведении сравнения показателей Hb у пациентов мужчин на фоне лечения препаратами железа с группой наблюдения (вторая группа) на 21-й день госпитализации выявлено до-

стоверное их превышение ( $p < 0,05$ ). Для оценки роли железосодержащих активаторов эритропоэза у женщин взяли пациенток из четвертой группы со средним содержанием гемоглобина  $99,75 \pm 3,44$  г/л (25 больных) в первый день госпитализации. При сопоставлении концентраций Hb в этой группе женщин через 3 нед нахождения в отделении неврологии (средние значения Hb –  $96,52 \pm 7,21$  г/л) с пациентками, получившими лечение по поводу анемии, выявлено статистически значимое ( $p < 0,05$ ) более высокое среднее значение фоне приема препаратов железа.

В целом доказано положительное влияние пероральных препаратов железа (тотема и сорбифер дурулес) на показатели красной крови у больных с ОНМК, так как в отличие от тех, кто не получал указанное лечение, отсутствует значимое снижение Hb. Для получения более достоверных и информативных данных по роли железосодержащих активаторов эритропоэза потребуются детальное исследование параметров обмена железа, набор дополнительного количества больных в связи с разнородностью пациентов с ОНМК по сопутствующим тяжелым заболеваниям. В дальнейшем полученные данные помогут в решении вопроса о проведении полноценной профилактики прогрессирования анемии у данной категории больных.

### ВЫВОДЫ

1. Показатели красной периферической крови у пациентов с ОНМК в острый период заболевания, находящихся на лечении в неврологическом отделении, позволяют судить о значительном его влиянии на эритропоэз.
2. Наличие гипохромного микроцитарного характера анемии, доказанное дальнейшее снижение концентрации гемоглобина в период госпитализации, диктует необходимость исследования обмена железа и проведения патогенетической коррекции его дефицита при ОНМК.
3. При приеме препаратов железа отсутствует достоверное снижение Hb по сравнению с группами контроля.
4. Для решения вопроса о безопасности использования препаратов железа необходимо изучить влияние анемии и препаратов железа на качество жизни в этой категории больных.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Варакин Ю.Я. Профилактика инсультов // Медицина неотложных состояний. – 2 (9). – 2007. – С. 98–103.
2. Верещагин Н.В., Суслина З.А., Пирадов М.А., Гераскина Л.А., Яхно Н.Н., Валленкова В.А., Скворцова В.И., Федин А.И., Стулин И.Д., Крылов В.В. Принципы диагностики и лечения больных с острыми нарушениями мозгового кровообращения. Методические рекомендации Минздрава РФ. – М.: Издательство РАМН. – 2000. – 28 с.
3. Стуклов Н.И., Альпидовский В.К., Огурцов П.П. Анемии. Клиника, диагностика и лечение: Учебное пособие для врачей. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2013. – 258 с.
4. Воробьев П.А. Анемический синдром в клинической практике. – М.: Ньюдиамед. – 2001. – 168 с.
5. Стуклов Н.И., Козинец Г.И. Компьютерный анализ изображения ретикулоцитов и эритроцитов здоровых людей // Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – № 9. – С. 44.
6. Легеньков В.И., Козинец Г.И. Гематология космических полетов. – М.: МИА, 2004. – 148 с.
7. Демихов В.Г., Морщакова Е.Ф., Павлов А.Д. Роль гепцидина в патогенезе анемии хронических болезней // Гематология и трансфузиология. – 2006. – № 5. – С. 31–34.
8. Стуклов Н.И., Семенова Е.Н. Лечение железодефицитной анемии. Что важнее: эффективность или переносимость? Существует ли оптимальное решение? // Журн. междунар. мед. (Гинекология). – 2013; 1 (2): 47–55.
9. Стуклов Н.И. Метаанализ данных переносимости питьевой формы глюконата железа (II), меди и марганца (препарат Тотема) при лечении железодефицитной анемии у детей и взрослых // Земский врач. – 2012; 4. – С. 11–20.
10. Стуклов Н.И., Семенова Е.Н. Железодефицитная анемия. Современная тактика диагностики и лечения, критерии эффективности терапии // Клин. Медицина. – 2013; 12. – С. 61–67.

# Особенности родоразрешения беременных с врожденными пороками матки

Д.Б. Пашаева, Е.М. Алиева, А.Г. Эфендиева, Н.Ш. Алиева, С.С. Сафарова  
Азербайджанский Медицинский Университет, г. Баку

Целью исследования было изучение исхода беременности у женщин с различными пороками матки.

Был проведен ретроспективный анализ исхода беременности и родов 100 женщин с различными пороками матки.

Установлено у 50% больных наличие седловидной матки, у 30% – двурогой, у 14% – наличие перегородки в матке, у 3% – две матки.

У 34% больных произошли своевременные роды, у 41% – преждевременные роды, у 25% – спонтанные выкидыши.

У больных с пороками развития матки роды велись преимущественно путем операции кесарева сечения.

**Ключевые слова:** пороки развития матки, преждевременные роды, седловидная матка, кесарево сечение.

Актуальной проблемой современного акушерства являются пороки внутриутробного развития органов репродуктивной системы, частота которых колеблется в пределах от 3,2% до 12% [3, 6].

Установлено, что частота встречаемости различных пороков матки варьирует в довольно широких пределах: наличие перегородки матки определяется у 1:2000 женщин, частота аплазии матки и влагалища – у одной на 4000:5000 девочек [1, 4, 5]. У женщин с пороками развития матки отмечается высокая частота бесплодия (30,6%), угрозы преждевременных родов (38,7%), спонтанных выкидышей (17,3%) [7, 9, 10]. Частота преждевременных родов составляет 24%, частота фетоплацентарной недостаточности – 37,1% [2, 8].

Несмотря на многообразие научных исследований пороков развития матки, имеются противоречивые данные об исходе беременности, об особенностях родоразрешения при различных пороках развития матки.

**Цель исследования:** изучить исходы беременности у женщин с различными пороками развития матки.

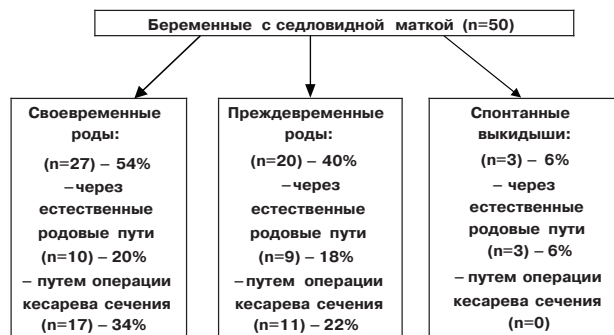


Схема 1. Исход беременности у женщин с седловидной маткой

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Учитывая цель исследования, был проведен ретроспективный анализ исхода беременности и родов у 100 женщин с различными пороками развития матки.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования было установлено что, у 50% (50) больных определялась седловидная матка, у 30% (30) – двурогая, у 14% (14) – наличие перегородки в матке, у 3% (3) – две матки.

При проведении настоящего исследования у 34% (34) отмечались своевременные роды, у 41% (41) – преждевременные роды, у 25% (25) – спонтанные выкидыши.

Таким образом у 41% беременных с врожденными пороками матки отмечались преждевременные роды, у каждой 4-й беременной спонтанные выкидыши. Исходы беременности у женщин с различными пороками матки, представлены в таблице.

### Методы родоразрешения роениц с различными пороками развития матки

Характер родов	Врожденные пороки матки									
	Седловидная матка (n=50)		Двурогая матка (n=30)		Однорогая матка (n=3)		Две матки (n=3)		Перегородка в матке (n=14)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Своевременные роды: – через естественные родовые пути – путем кесарева сечения	10	20	2	6,7	–	–	–	–	–	–
Преждевременные роды: – через естественные родовые пути – путем кесарева сечения	9	18	5	16,7	–	–	–	–	–	–
Спонтанные выкидыши: – через естественные родовые пути – путем кесарева сечения	3	6	8	26,7	1	33,3	1	33,3	11	78,6
	–	–	–	–	–	–	–	–	1	7,1

Как видно из таблицы, у женщин с седловидной маткой отмечается высокая частота своевременных родов (54%). Из них у 20% (10) – роды происходили через естественные родовые пути. 34% (17) больных родоразрешились путем операции кесарева сечения.

У женщин с двурогой маткой частота своевременных родов определялась в пределах 23,4%, из них у 6,7% (2) рожениц роды прошли через естественные родовые пути, у 16,7% (5) – путем операции кесарева сечения.

Следует отметить у беременных с однорогой маткой (n=3), с двумя матками (n=3), с наличием внутриматочной перегородки (n=14) не отмечено своевременных родов.

Исследование частоты преждевременных родов позволило установить, что число родов у рожениц с седловидной маткой составило 40%. Из них у 18% (9) роды прошли через естественные родовые пути, у 22% (11) – путем операции кесарева сечения.

У рожениц с двурогой маткой частота преждевременных родов составила 50%: 16,7% (5) – через естественные родовые пути, 33% (10) – путем операции кесарева сечения.

Следует отметить, что у рожениц с однорогой маткой (66,7%), двумя матками (66,7%), с наличием внутриматочной перегородки (14,3%) преимущественно преждевременные роды происходили путем операции кесарева сечения.

Исследование частоты спонтанных выкидышей у рожениц с различными врожденными пороками матки позволили установить их высокую частоту – 78,6% (11) у больных с внутриматочной перегородкой. Частота спонтанных выкидышей больных с однорогой маткой и двумя матками составила 33,3%. Всем этим больным было проведено абдоминальное родоразрешение.

Частота спонтанных выкидышей при седловидной матке составила 6%.

Таким образом, своевременные роды наиболее часто отмечали у рожениц с седловидной маткой. При двурогой, однорогой матке и двух матках преобладали преждевременные роды. У рожениц с наличием внутриматочной перегородки отмечалась высокая частота спонтанных выкидышей.

Результаты исследования особенностей течения своевременных родов у женщин с седловидной маткой представлены на схеме 1.

Как видно из схемы 1, у 54% беременных с седловидной маткой отмечались своевременные роды, у 40% преждевременные роды, у 6% спонтанные выкидыши. Частота своевременных родов составила 34%, преждевременных родов – 22%.

Особенности родоразрешения у женщин с двурогой маткой представлены на схеме 2.

Как видно из схемы 2, частота своевременных родов при двурогой матке составила 23,7%, преждевременных родов – 50%, спонтанных выкидышей – 26,7%.

Таким образом, при двурогой матке отмечали преимущественно преждевременные роды и абдоминальное родоразрешение. Следует отметить высокую частоту спонтанных выкидышей через естественные родовые пути.

Исход беременности у женщин с однорогой маткой представлен на схеме 3.

Как видно из схемы 3, при однорогой матке отмечались преждевременные роды и спонтанные выкидыши.

Исход беременности у женщин с двумя матками представлен на схеме 4.

Беременность при врожденных пороках матки – наличии двух маток отмечалось у 3 больных. Из них у 2 были преждевременные роды, у одной спонтанный выкидыш.

Исход беременности у женщин с наличием внутриматочной перегородки представлен на схеме 5.

Как видно из схемы 5, у беременных с внутриматочной перегородкой преобладали спонтанные выкидыши через естественные родовые пути.



Схема 2. Исходы беременности у женщин с двурогой маткой



Схема 3. Исходы беременности у женщин с однорогой маткой



Схема 4. Исходы беременности у женщин с двумя матками



Схема 5. Исходы беременности у женщин с внутриматочной перегородкой

Таким образом, исследования исхода беременности, родов и методов родоразрешения у женщин с врожденными пороками матки позволило установить высокую частоту встречаемости седловидной матки (50%). При данной патологии определялось преимущество как своевременных родов (54%), так и преждевременных родов (40%), а также родов путем абдоминального родоразрешения (56%).



**Особенности родоразрешения вагітних з вродженими вадами матки**

**Д.Б. Пашаєва, Е.М. Алієва, А.Г. Ефендієва, Н.Ш. Алієва, С.С. Сафарова**

Метою дослідження було вивчення результату вагітності у жінок з різними вадами матки.

Був проведений ретроспективний аналіз результату вагітності та пологів 100 жінок з різними вадами матки.

Встановлено у 50% хворих наявність сідлоподібної матки, у 30% – дворогої, у 14% – наявність перегородки в матці, у 3% – дві матки. У 34% хворих відбулися своєчасні пологи, у 41% – передчасні пологи, у 25% – спонтанні викидні.

У хворих з пороками розвитку матки пологи велися переважно шляхом операції кесаревого розтину.

**Ключові слова:** пороки розвитку матки, передчасні пологи, сідлоподібна матка, кесарів розтин.

**The type of the delivery route in women with uterine anomalies**

**D.B. Pashayeva, N.M. Aliyeva, A.Q. Efendiyeva, N.S. Aliyeva, S.S. Safarova**

The aim of investigation: was study of the results of pregnancy in women with different types of uterine anomalies.

The retrospective analyses of 100 patient history with uterine anomalies was undertaken. It was determined that 50% of pregnant women had arcuate uterus, 30% had bicornuate uterus, 14% had septal uterus and 3% had two uteruses.

34% of women had term delivery, 41% had preterm deliveries and 25% had spontaneous miscarriages. In women with uterine anomalies the delivery mode either by vaginal route or by cesarean section.

**Key words:** uterine anomalies, preterm delivery, arcuate uterus, cesarean section.

**Сведения об авторах**

**Пашаєва Джейран Байрамовна** – Азербайджанский медицинский университет, AZ1022, Азербайджан, г. Баку, ул. Бакиханова 23

**Алиева Эльмира Микаиловна** – Азербайджанский медицинский университет, AZ1022, Азербайджан, г. Баку, ул. Бакиханова 23. E-mail: aliyevali.prof@box.az

**Эфендиева Афет Гусейн** – Азербайджанский медицинский университет, AZ1022, Азербайджан, г. Баку, ул. Бакиханова 23

**Алиева Нармина Шамил** – Азербайджанский медицинский университет, AZ1022, Азербайджан, г. Баку, ул. Бакиханова 23

**Сафарова Саадат Саттар** – Азербайджанский медицинский университет, AZ1022, Азербайджан, г. Баку, ул. Бакиханова 23

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Безруков Н.С., Григорьева Ю.В. Диагностирование развития фетоплацентарной недостаточности у беременных с врожденными аномалиями развития гениталий // Медицинская информатика, 2009. – № 2 (20). – С. 24–28.  
 2. Мальгина Г.Б. Перинатальные аспекты беременности у женщин с аномалиями развития матки // Уральский медицинский журнал, 2007, №2. – С. 8–10.  
 3. Репалова Е.Ю. Особенности тече-

ния беременности и родов у женщин с аномалиями развития матки: Дисс. ... канд. мед. наук, Екатеринбург, 2008, 150 с.  
 4. Akar M.E., Bayar D., Yildiz S., Ozel M., Yilmaz Z. Reproductive outcome of women with unicornuate uterus // Aust. N.Z.J. Obstet. Gynaecol., 2005, 45, p. 148–150.  
 5. Cruceyra M., Iglesias C., De La Calle M., Sancha M. Successful delivery of a twin pregnancy in a bicornuate uterus (uterus bicornis unicollis) by

bilateral Caesarean section // Canada JOGC, 2011, v.33, issue 2, p. 142–144.  
 6. Drazancic A. Uterine Anomalies and pregnancy. Case report of double pregnancy in uterus didelphys // J.Gynaecol. Perinatol., 2003, vol. 12, № 1.  
 7. Reichman D., Laufer M.R., Robinson B.K. Pregnancy outcomes in unicornuate uteri// A review. Rertil. Steril., 2009, N91, p. 1886–1894.  
 8. Sak M.E., Koplay M., Ozkul O., Sak S. Uterus Didelfis Olgusunda Gebelik// Olgu Sunumu. Dyzce Tip Fakltesi Dergisi, 2009, 11 (2), p. 38–40.  
 9. Salim A., Wibowo N., Andonotopo W. Pregnancy and Uterine Anomalies// Donald School J.Ultrasound in Obstet. Gynecol., 2011, vol. 5, N 3, p. 187–191.  
 10. Suhail M.F., Khan H., Suhail S. Congenital uterine anomaly: Pregnancy in a woman with bicornis bicollis uterus // Ind. J. Pract. Doctors, 2008, vol. 5, N 1, p. 58–62.

Статья поступила в редакцию 22.04.2014

# Применение простагландинов в современной акушерско-гинекологической практике

**С.И. Жук**

Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, г. Киев

**В статье изложены принципы применения простагландинов в современной акушерско-гинекологической практике, в частности при патологическом течении беременности, родов и послеродового периода. Отмечена возможность развития побочных эффектов в результате повышенной чувствительности к простагландинам, передозировки препарата, что в свою очередь может вызвать осложнения как со стороны матери, так и плода. Все это требует создания новых препаратов простагландина, которые существенно уменьшают частоту развития возможных побочных эффектов и осложнений.**

**Ключевые слова:** простагландины, акушерско-гинекологическая практика, беременность, роды, побочные эффекты, лечение.

Необычайный интерес к простагландинам (ПГ) в последние годы сопровождается исключительно интенсивным их применением в медицинской практике. Воздействие ПГ нигде не является столь значимым, как в области репродуктологии [1]. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что ПГ могут участвовать в процессе размножения человека в самых различных фазах – от зачатия до рождения, и что уже практически апробирована их роль при стимулировании родов и искусственном аборте.

Открытие ПГ и создание их синтетических аналогов – значительное событие в биологии медицины за последние годы. Эти филогенетические древние соединения уже в очень низких концентрациях вызывают ряд биологических эффектов в различных тканях и органах. ПГ образуются во многих тканях; при этом выявляется определенная селективность в синтезе того или иного из них. Считается, что во многих ситуациях эти вещества действуют как локальные паракринные модуляторы клеточных функций. Отсюда их другое название – «клеточные гормоны» [2].

Предшественниками ПГ являются производные полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) – линолевой, линоленовой, арахидоновой – которые входят в состав фосфолипидов клеточных мембран [4]. Высвобождение ПНЖК из фосфолипидов происходит под действием нейроморальной регуляции. Под влиянием фермента фосфолипазы А2 высвобождается арахидоновая кислота, которая при циклооксигеназном окислении превращается в общий предшественник ПГ разных групп – А, Е, F, D.

Считается, что для каждого ПГ существуют свои органы-мишени. Как отмечалось ранее, их роль очень важна в нормализации функции репродуктивной системы. Эндогенные ПГ, в основном ПГ Е2 и ПГ F2 L, оказывают действие на всех этапах воспроизводства, начиная с овуляции, пассажа сперматозоидов, оплодотворения, имплантации, а также в родах. Биологическое действие ПГ распространяется на клетку, в которой они вырабатываются, на окружающие клетки и на клетки, отдаленно расположенные от места их выработки. Последний механизм поступления ПГ в кровь называется каскадным [6].

Физиологическое действие ПГ многообразно: они влияют на центральную нервную систему, сердечно-сосудистую и мочеполовую системы, легкие, бронхи, желудок и кишечник, органы эндокринной системы и т.д. При этом ПГ Е2 и

ПГ F2 L часто проявляют антагонистический эффект, но могут действовать и агонистически [3].

Эффекты ПГ Е2 важны во многих медицинских сферах, но они могут быть учтены и в акушерско-гинекологической практике, а именно:

- снижение системного артериального давления;
- расширение мелких сосудов, улучшение микроциркуляции в различных органах (мозге, почках, печени);
- угнетение действия прессорных гормонов;
- повышение гломерулярной фильтрации, уменьшение резорбции натрия и воды;
- снижение исходно повышенной способности тромбоцитов к агрегации;
- увеличение оксигенации крови.

Эффекты ПГ F2 L, которые учитываются в акушерско-гинекологической практике следующие:

- повышение системного артериального давления;
- повышение системного артериального давления в легочной артерии;
- уменьшение кровотока органов;
- потенцирование действия прессорных гормонов;
- уменьшение насыщения крови кислородом;
- повышение тонуса сосудов головного мозга, почек, миокарда, кишечника;
- потенцирование агрегации тромбоцитов [9].

Учитывая это, можно сделать вывод о возможной «гамме» побочных эффектов (тошнота, диарея, рвота, отдышка, приливы, головная боль, повышение температуры тела, головокружение при применении ПГ в практической акушерстве и гинекологии).

Основным местом синтеза ПГ беременной матки являются плотные (амнион и хорион) и децидуальные оболочки. При этом в амнионе и хорионе образуется ПГ Е2 (плодовое), а в децидуальной оболочке и миометрии синтезируются как ПГ Е2, так и ПГ F2 L [2].

Прежде чем перейти к сугубо практическим вопросам, необходимо акцентировать внимание на том, что ПГ Е2 и ПГ F2 L обладают сходным, но не однозначным действием. С одной стороны, они вызывают сокращение матки (схватки), с другой – воздействуют на сосуды и систему гемостаза. Действие их различно: ПГ Е2 обладают антиагрегантным действием, снижают тонус сосудистой стенки, увеличивают диаметр артериол и таким образом улучшают кровоток и микроциркуляцию. ПГ F2 L, наоборот, оказывают сосудосуживающее влияние, усиливают агрегацию форменных элементов крови, так как их главной задачей является уменьшение неизбежной кровопотери в родах. Однако их сильный сокращающий матку эффект сопровождается ухудшением микроциркуляции, что нередко повышает артериальное давление [7].

Итак, учитывая изложенное выше, в практическом акушерстве ПГ, по данным литературы и согласно практическому опыту, могут использоваться:

- для ускорения процесса созревания шейки матки;
- для индукции родов при доношенной и почти доношенной беременности;

- для усиления сократительной деятельности матки;
- для профилактики прерывания беременности в различные сроки при наличии показаний;
- послеродового гипотонического кровотечения [2].

Целесообразно остановиться на каждом из перечисленных показаний и первое из них – ускорение процесса созревания шейки матки.

Как известно, тело матки и шейка – два отдела одного органа – претерпевают различные изменения на протяжении всей беременности, а также во время родов. Координация и синхронизация этих изменений обеспечивает благоприятный исход родов. Миометрий на протяжении всего периода беременности растягивается, но не сокращается в то время как шейка матки является плотной, закрытой. В родах – наоборот: шейка матки размягчается, растягивается, сглаживается, раскрывается, при этом тело матки активно сокращается. Обнаружено, что участки миометрия по-разному реагируют на введение различных ПГ [11].

ПГ F2 L, как и окситоцин, оказывают тоническое действие на все отделы матки, кроме шейки [12]. Согласно данным авторов, верхний сегмент матки активизируется при введении ПГ E2 в дозах 80–100 нг/л, в то время, как нижний сегмент остается относительно не активным. Это имеет существенное физиологическое значение, так как релаксация нижнего сегмента важна при продвижении предлежащей части, а также при раскрытии шейки матки в родах.

Шейка матки имеет три основных структурных компонента: гладкие мышцы, коллаген и соединительную ткань, которая содержит гликозаминогликаны. Мышцы матки не играют основную роль в созревании шейки матки. «Податливость» шейки матки обеспечивается снижением в ней коллагена и белка [3].

В период беременности содержание коллагена в шейке матки снижается, к моменту родов коллагеновые волокна раздвигаются и пространство между ними заполняется жидкостью и гликозамингликанами. В этих процессах главная роль принадлежит ПГ. Введение ПГ E2 приводит к размягчению и сглаживанию шейки матки беременной. Окситоцин не влияет на этот эффект ПГ.

Таким образом, при воздействии ПГ E2 повышается активность коллагеназ, что приводит к разрушению и уменьшению коллагеновой составляющей шейки матки, повышению ее эластичности. Данные изменения характеризуют принятое в акушерской практике понятие «созревание» шейки матки, кроме того, ПГ E2 играют важную роль в снижении уровня прогестерона [5], что обеспечивает в свою очередь, снижение цервикального мышечного тонуса («запирающей функции шейки матки») накануне родов [3].

Поэтому ПГ E2 могут с успехом применяться для «дозревания» шейки матки, если это необходимо по медицинским показаниям. Чаще всего – это переношенная беременность, необходимость программированного родоразрешения женщины, антенатальная гибель плода и другие состояния, которые требуют произвести «дозревание» шейки матки. С этой целью в практическом акушерстве используют ПГ E2 в форме таблеток, гелей, суппозиториев. В последнее время в Украине в некоторых случаях с целью дородовой подготовки шейки матки используют ПГ E1 – мизопростол, ПГ, который применяют в программе медикаментозного аборта в ранних и поздних сроках. Мизопростол может быть использован для дородовой подготовки шейки матки с последующей стимуляцией родовой деятельности при антенатальной гибели плода. При наличии живого плода этот препарат не рекомендован из-за высокой частоты дыхательных расстройств новорожденного.

Вторым частым показанием для применения ПГ в акушерской практике является: индукция родов при доношен-

ной или почти доношенной беременности. С этой целью предпочтительно также применять ПГ E2 как интравгинально, так и внутривенно. Последнее касается женщин с гипертензией. В литературе описаны и другие пути введения ПГ E2, а именно: пероральный, эндоцервикальный, интраамниальный и экстраамниальный. Однако эти пути введения не прижились в практическом акушерстве из-за большого количества осложнений у плода и побочных реакций у матери. Кроме этого, указанные пути введения требуют повышенных доз препаратов из-за быстрой их инактивации, связанной с попаданием лекарственных веществ в системный кровоток [2].

Еще одним показанием для применения ПГ в акушерской практике является усиление сократительной деятельности матки. Данное показание требует некоторых уточнений. Так, ПГ E2 с этой целью целесообразно вводить при «незрелой» или «созревающей» шейке матки. Наоборот, при «зрелой» шейке матки рекомендованы ПГ группы F2 L, обладающие «окситоциноподобным» эффектом в виде внутривенных инъекций.

Отдельного уточнения требуют применения ПГ E1 – мизопростол для лечения неполного и самопроизвольного аборта. Так как мизопростол также вызывает сокращение матки, он широко используется для лечения потерь беременности раннего срока, включая неполный аборт и замершую беременность [10]. Исследования демонстрируют, что мизопростол можно использовать по данным показаниям эффективно и безопасно. Размеры матки при этом должны быть равными или меньшими 12 нед беременности от последней менструации на момент прерывания. Доза препарата составляет от 200 до 600 мкг и более в зависимости от срока и течения беременности. Путь введения может быть лингвальной и вагинальной. Противопоказанием для данного метода является наличие у пациентки аллергии к мизопростолу или другим ПГ, подозрение на эктопическую беременность, признаки инфекции тазовых органов или сепсис, симптомы гемодинамической нестабильности или шока.

Отдаленные и серьезные последствия встречаются редко. Побочными эффектами может быть повышенная температура тела или озноб, тошнота и рвота, диарея.

#### *Дозы и назначения*

Неполный аборт – однократная доза 600 мкг перорально.

Замершая беременность – однократная доза 800 мкг вагинально. Максимальная эффективность достигается при длительном наблюдении от 7 до 14 дней, что позволяет завершить процесс экспульсии. Хирургическое вмешательство не рекомендуется ранее 7 дней после назначения препарата, если не возникает медицинская необходимость [10]. Имеются практические наработки, доказывающие, что повторные дозы увеличивают эффективность. Кроме этого, мизопростол оказывает хороший эффект при использовании буккально (расположение таблетки между щекой и десной) или сублингвально (под язык) [10].

В последнее время широко во всем мире стало применять с целью профилактики кровотечения активное ведение третьего периода родов с мизопростолом [15]. FIGO и Международная Конфедерация Акушеров (ИСМ, рекомендуют следующий вариант методики активного ведения третьего периода родов с мизопростолом:

- назначение 600 мкг мизопростола перорально или сублингвально после рождения ребенка;
- рождение плаценты путем контролируемой тракции за пуповину, следует проводить только в том случае, если человек, который оказывает помощь, специально обучен и владеет методикой активного ведения третьего периода родов. Если не обучен – следует дождаться спонтанного отхождения последа;



- массаж матки через переднюю брюшную стенку сразу после рождения плаценты [15].

Согласно приказу МЗ Украины № 676 в протоколе «Акушерские кровотечения» рекомендовано в разделе «Тактика при отслойке плаценты» в первом или во втором периодах родов вводить 800 мкг мизопроста ректально, если другие сокращающие средства были неэффективны. Кроме этого, данный препарат в такой же дозе рекомендован в этом же протоколе при поздних вторичных послеродовых кровотечениях [8].

Еще одним показанием для применения ПГ является прерывание беременности в различные сроки. С этой целью в нашей стране с успехом используют ПГ Е1 – мизопростол. Прерывание беременности медикаментозным методом в Украине регламентировано приказом МЗ № 1177 от 31.12.2010 г.

ПГ быстро метаболизируются в организме, в разных экспериментах было установлено, что приблизительно 90% ПГ как группы Е, так и группы F, инактивируются после одного прохождения через легкие. Значительное, но меньшее количество ПГ разрушается печенью и, возможно, другими органами. Доказано, что ПГ подвергаются быстрой деструкции,

поэтому они не похожи на циркулирующие гормоны; они действуют локально, вблизи места их образования и что уже доказано на клеточном уровне. Это важно учитывать практическим врачам, особенно в сфере акушерства, так как есть множество работ, указывающих на нарушение дыхательной функции у новорожденных.

Подытоживая изложенное выше, необходимо отметить, что использование ПГ в акушерско-гинекологической практике более чем 30 лет позволило решить многие проблемы, возникающие при патологическом течении беременности, родов и послеродового периода. Однако необходимо помнить, что в некоторых случаях существует повышенная чувствительность к ПГ, может возникнуть передозировка препарата, которая приведет к тяжелейшим осложнениям со стороны матери, ухудшению состоянию плода и даже к его смерти. В связи с этим во всем мире продолжает изучаться вопрос о создании новых препаратов ПГ, разрабатываются различные схемы лечения, методы введения, что позволяет нам надеяться на улучшение результатов использования ПГ и уменьшения частоты возможных побочных эффектов и осложнений.

### Застосування простагландинів у сучасній акушерсько-гінекологічній практиці С.І. Жук

У статті викладені принципи застосування простагландинів у сучасній акушерсько-гінекологічній практиці, зокрема в разі патологічного перебігу вагітності, пологів і післяпологового періоду. Відзначена можливість розвитку побічних ефектів унаслідок підвищеної чутливості до простагландинів, передозування препарату, що в свою чергу може спричинити ускладнення як з боку матері, так і плода. Усе це вимагає створення нових препаратів простагландину, які суттєво зменшать частоту розвитку можливих побічних ефектів та ускладнень.

**Ключові слова:** простагландин, акушерство, гінекологія, вагітність, пологи, побічні ефекти, лікування.

### Application of prostaglandins in modern obstetric practice S.I. Zhuk

The article outlines the principles for the use of prostaglandins in modern obstetric practice, particularly in the pathological course of pregnancy, childbirth and the postpartum period. The possibility of adverse effects as a result of hypersensitivity to prostaglandins, drug overdose, which in turn can cause complications from both the mother and the mother. All this requires the creation of new drugs prostaglandin, which substantially reduces the incidence of possible side effects and complications.

**Key words:** prostaglandins, obstetric practice, pregnancy, side effects of treatment.

### Сведения об авторе

Жук Светлана Ивановна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: Zhuksvitlana@ukr.net

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Prevention and Treatment of Postpartum Haemorrhage: New Advances for Low Resource Settings Joint Statement International Confederation of Midwives (ICM) International Federation of Gynaecology and Obstetrics (FIGO)/ November, 2006.
2. Абрамченко В.В. Активное ведение родов. – СПб.: Специальная литература, 1996.
3. Абрамченко В.В., Богдашкин Н.Г. Простагландины и репродуктивная система женщины. – К.: Здоров'я, 1988.
4. Репродуктивная эндокринология. Том 1: Пер. с англ. /Под ред. С.С.К. Йена, Р.Б. Джаффе. – М.: Медицина. – 1998.
5. Камінський В.В., Голяновський О.В., Ткаченко Р.О., Чернов А.В. Масивні акушерські кровотечі. – К.: РВА «Тріумф», 2010.
6. Варфоломеев С.Д., Мевх А.Т. Простагландины – молекулярные биорегуляторы. – М.: Медицина, 1985.
7. Герасемович Г.И. и др. Применение простагландинов в родовспоможении. – Минск, МЗ Республики Беларусь. – 1997.
8. Клінічні протоколи з акушерсько-гінекологічної та неонатальної допомоги: Нормативне виробничо-практичне видання. – К.: МНІАЦ медичної статистика; МВЦ «Медінформ», 2012.
9. Матеріали республіканської науково-практичної конференції. Простагландини в сучасному акушерстві.
10. Международная программа ALARM. Программа по снижению материнской и неонатальной смертности и заболеваемости. Третье издание. – 2004.
11. Сидорова И.С. Физиология и патология родовой деятельности. – М.: МЕДпресс, 2000.
12. Эмбри М.П. Простагландины в репродуктивной функции человека. – М.: Медицина, 1978.

Статья поступила в редакцию 16.06.2014

**СУЧАСНА  
АЛЬТЕРНАТИВА  
ХІРУРГІЧНОМУ АБОРТУ**

# **МИРОПРИСТОН** **та** **МІРОЛЮТ**

- **Відсутність травми статевих органів\***
- **Зменшення ризику інфекційних ускладнень\***



\*дані Національного Центру Акушерства Гінекології та Педіатрії РАМН

**Інформація в цьому інформаційному матеріалі призначена виключно для спеціалістів охорони здоров'я.**

**Міропристон, таблетки.** Діюча речовина: міфепристон. Статеві гормони та засоби, які впливають на статеву сферу Антигестагенні засоби. Код АТС G02XB01 Можлива побічна дія: відчуття дискомфорту в нижніх відділах живота, болісні маткові скорочення, загальна слабкість, головний біль, нудота, блювання, діарея, спазми, запаморочення, артеріальна гіпотензія, відчуття приливів, гіпертермія.

Реєстраційне посвідчення №UA /6102/01/01

Виробник: ЗАТ «Обнинська хіміко-фармацевтична компанія», Росія на замовлення ВАТ «Нижфарм». Лікарський засіб має протипоказання. Більш повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Зберігати в місцях, що недоступні дітям.

**Міролют, таблетки.** Діюча речовина: мізопростол. Засоби, що підвищують тонус та скоротливу активність міометрію. Код АТС G02AD06. Можлива побічна дія: переймисті болі внизу живота, запаморочення, головний біль, нудота, блювання, метеоризм, пронос, шкірний висип, приливи. Реєстраційне посвідчення №UA /7326/01/01

Виробник: ЗАТ «Обнинська хіміко-фармацевтична компанія», Росія на замовлення ВАТ «Нижфарм». Лікарський засіб має протипоказання. Більш повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування. Зберігати в місцях, що недоступні дітям.



# Сучасні клінічні аспекти аденоміозу

**П.М. Прудников**

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

Результати проведених досліджень свідчать про актуальність вивчення сучасних клінічних аспектів аденоміозу. Отримані результати свідчать про наявність декількох форм даної патології, які необхідно враховувати в клінічній практиці. Ефективна оцінка отриманих клінічних результатів свідчить про необхідність удосконалення існуючого алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів у пацієнток з аденоміозом.

**Ключові слова:** аденоміоз, клініка.

Незважаючи на вікову історію вивчення різних аспектів проблеми ендометріозу, це захворювання залишається однією з центральних медико-соціальних проблем. Ендометріоз посідає третє місце в структурі гінекологічної захворюваності і його рееструють у понад 50% жінок репродуктивного віку, негативно впливаючи на психоемоційний стан, знижуючи працездатність і репродуктивну функцію [1, 2].

Протягом останнього десятиліття відзначено зростання частоти захворювання ендометріозом, а також «омолодження» контингенту хворих. Проте точно судити про поширеність цього захворювання важко, оскільки немає чітких статистичних даних [3, 4].

Останніми роками генітальний внутрішній ендометріоз тіла матки (аденоміоз) прийнято розглядати як особливе захворювання, яке суттєво відрізняється від зовнішнього ендометріозу за патогенезом, епідеміологією і клінічною картиною [5–7].

Частота аденоміозу в структурі генітального ендометріозу досягає 70–90%. На підставі клінічних проявів діагноз аденоміоз можна встановити в кращому випадку в 50% спостережень, в 75% спостережень діагноз не встановлюють, в 35% спостерігається гіпердіагностика [1, 7]. Це пов'язано з тим, що етіологія і патогенетичні механізми, відповідальні за розвиток аденоміозу, до сьогодні недостатньо детально вивчені і для коректної діагностики потрібний гістопатологічний висновок після видалення матки.

Незважаючи на значне число наукових досліджень з проблеми аденоміозу, не можна вважати питання повністю вивченими, особливо в аспекті сучасної клінічної картини даної патології.

**Мета дослідження:** вивчення сучасних клінічних аспектів аденоміозу.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети дослідження було проведено обстеження 170 пацієнток, з яких 120 – хворі на аденоміоз різного ступеня активності і поширеності – основна група.

Контрольну групу склали 50 пацієнток репродуктивного і пременопаузального віку без аденоміозу, які піддалися гістеректомії з подальшим патоморфологічним дослідженням тіла матки з приводу пролапсу статевих органів.

Для підвищення специфічності дослідження хворі на аденоміоз у поєднанні з міомою матки і гіперплазією ендометрія з дослідження були виключені. Дані захворювання часто поєднуються, тому для виявлення дійсних аспектів патогенезу аденоміозу, а також з метою диференціальної діагностики доброякісних захворювань тіла матки, було вирішено вивчати хворих на аденоміоз без супутньої гінекологічної патології.

В основній групі аденоміоз був діагностований клінічно з використанням додаткових методів обстеження. Діагностику поширення проводили на підставі даних вагінального дотримання (динаміка розмірів, форми, консистенції матки протягом циклу), гістероскопічних, ультразвукових критеріїв і даних патоморфологічного дослідження. 36 (30%) зі 120 пацієнток з аденоміозом піддалися радикальному оперативному лікуванню – видаленню матки.

Залежно від ступеня вираженості основних клінічних проявів, характерних для аденоміозу, всі досліджені пацієнтки з аденоміозом (n=120) умовно було розділено на 2 клінічні групи: I групу склали 76 пацієнток з клінічно «активним» аденоміозом; II групу – 44 пацієнтки з клінічно «неактивним» аденоміозом. III групу склали 50 пацієнток без аденоміозу (контроль).

Для визначення форм клінічної активності проводили оцінювання найбільш поширених клінічних проявів аденоміозу – больового синдрому і гіперполіменореї.

Пацієнток з помірним і сильним болем і пацієнток з гіперполіменореєю у поєднанні з анемією середнього і важкого ступеня відносили до I групи хворих з клінічно активним проявом захворювання. Хворих зі слабким болем, відсутністю анемії або гіперполіменореєю у поєднанні з анемією легкого ступеня відносили до II групи пацієнток, з клінічно неактивним перебігом аденоміозу.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На сьогодні на підставі аналізу результатів обстеження і лікування 120 хворих на аденоміоз і 50 пацієнток без аденоміозу узагальнені дані про патогенез, особливості клінічного перебігу і діагностики даного захворювання.

У наших спостереженнях вік пацієнток з аденоміозом варіював в широкій межі – 26–50 років, склавши в середньому  $39,5 \pm 5,7$  року; у групі пацієнток з «активним» аденоміозом середній вік склав  $40,8 \pm 5,2$  року, в групі пацієнток з «неактивним» аденоміозом –  $38,2 \pm 4,7$  року, без достовірних відмінностей між групами, що підтверджує дані про те, що в останні роки аденоміоз частіше зустрічається в молодшому віці [1, 2].

У нашому дослідженні вік менархе склав  $11,7 \pm 1,4$  року (достовірного зв'язку між віком менархе і активністю перебігу аденоміозу виявлено не було), що істотно не відрізняється від даних популяцій ( $12,2 \pm 1,54$  року). Далеко не всі дослідники погоджуються з такою точкою зору, вважаючи пізні настання менархе чинником ризику розвитку аденоміозу. У той самий час, за даними низки авторів [3, 4], більш швидке раннє менархе з укороченим циклом, тривалими і рясними менструаціями і, отже, більшою експозицією порожнини матки і малого таза ретроградною менструальною кров'ю, є чинником ризику ендометріозу будь-якої локалізації.

У нашому дослідженні порушення менструального циклу спостерігалися в 92,5% хворих. Так, дисменорея (100%), гіперполіменорея (73,7%) і перименструальні мажучі кров'янисті виділення (93,4%) достовірно частіше фіксувалися в групі хворих на «активний» аденоміоз ( $p < 0,05$ ). Гіперменорея практично з однаковою частотою спостеріга-



лася в обох групах (26,3% і 22,7%). Ці дані свідчать про неповноцінність механізмів регуляції менструального циклу, перш за все гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи.

Наша думка збігається з даними низки авторів про те, що об'єм і тривалість менструації може бути сприятливим чинником імплантації ендометріюклітин, проте такі чинники, як спадкова схильність і порушення загального і локального імунітету, мають пріоритетне значення в розвитку аденоміозу [5, 6]. Заслугує на увагу високий ступінь обтяженого репродуктивного анамнезу у хворих на аденоміоз, особливо в групі з «активним» аденоміозом ( $p < 0,05$ ). Більшість пацієнок з аденоміозом мали в анамнезі від 2 до 8 штучних абортів (55%), ускладнених запальними процесами (23,3%), а також лікувально-діагностичні вискоблювання (59,2%).

В обстежених нами хворих спостерігається висока частота хронічних сальпінгофоритів і ендометритів в анамнезі – 51,6%; у популяції в середньому частота даних захворювань складає 37,2%. Виявлені дані підтверджують думку, згідно з якою внутрішньоматкові втручання є чинниками ризику розвитку аденоміозу. Низка авторів вважають, що сприятливі умови для інвазії і зростання ендометріальних клітин в міометрії створюють нейродистрофічні зміни в зоні гістобіологічного бар'єра, що виникають в результаті димолітичних і десмоплатичних процесів у слизовій оболонці, сполучній і м'язовій тканині, що формуються в результаті запалення [7].

Частота безпліддя у хворих на ендометріоз коливається від 25% до 60%.

Ендометріоз посідає друге місце серед причин безпліддя після запальних захворювань органів малого таза [1]. За нашими даними, безпліддя було виявлене в 47,5% хворих на аденоміоз і достовірно частіше при «активному» аденоміозі ( $p < 0,05$ ), причому в 23,3% – первинне, а в 24,2% – вторинне, яке виникало, як правило, після значного числа абортів.

При вивченні родинного анамнезу встановлено, що 45% пацієнок мали обтяжену спадковість відносно захворювань статевих органів, фіброзно-кістозної мастопатії (30,8%), пухлин екстрагенітальної локалізації (18,3%), ендокринопатій – захворювання щитоподібної залози, цукрового діабету, ожиріння (28,3%).

Вивчення преморбідного фону зі зверненням особливої уваги на захворювання в дитинстві, перенесені у минулому і супутні в даний час виявило, що індекс здоров'я обстежених хворих на аденоміоз був достовірно низьким.

При вивченні даних анамнезу було встановлено, що хворі на аденоміоз в дитинстві перенесли низку інфекційних захворювань – 89 (74,2%) випадків проти 14 (28%) в контрольній групі ( $p < 0,05$ ). Число хворих на аденоміоз, що перенесли дитячі інфекції, склало 67 (55,8%), часті гострі респіраторні захворювання – 72 (60%).

Велике значення в генезі аденоміозу мають і хронічні соматичні захворювання. Як свідчать результати з аналізу клініко-анамнестичних даних, у пацієнок з аденоміозом спостерігається значна частота хронічних захворювань. Так, обмінно-ендокринні порушення у хворих на аденоміоз зустрічалися найчастіше – в 23,3% випадків, на другому місці були захворювання травного тракту – 20%; далі – хронічні хвороби органів дихання – 17,5%, серцево-судинні захворювання – 12,5%, патологія сечовидільної системи спостерігалася в анамнезі в 9,2% хворих.

Алергічні реакції до лікарських препаратів і різних побутових чинників мали місце у 22,5% пацієнок, що побічно може свідчити про порушення імунного гомеостазу. У частини хворих було декілька наведених вище захворювань. Залежно від ступеня активності перебігу аденоміозу кількість пацієнок з виявленою екстрагенітальною патологією зростала, складаючи 34,1% – при «неактивному» аденоміозі і 51,3% – при «активному» аденоміозі.

Аналіз власних результатів клінічного перебігу аденоміозу у пацієнок не підтвердив достовірних відмінностей у віці, часі настання менархе, кількості пологів і спадковості залежно від міри активності перебігу аденоміозу ( $p > 0,05$ ).

Достовірними відмінностями в двох групах хворих з «активним» і «неактивним» аденоміозом характеризувалися – обтяжений гінекологічний і соматичний анамнез, що виявлялося нижчим індексом здоров'я хворих «активний» аденоміоз.

Таким чином, запальні процеси статевих органів і оперативні втручання на матці мають велике значення в патогенезі аденоміозу. Підтвердженням цього є дослідження, які доводять, що вагітність часто спричинює інгібувальну дію на ендометріюклітинні вогнища, а аборти і ускладнені пологи погіршують перебіг аденоміозу.

Окрім цього, високий інфекційний індекс і супутні екстрагенітальні захворювання також є характерними для аденоміозу. Можливо, дані захворювання безпосередньо не впливають на розвиток аденоміозу, але зниження стійкості організму до чинників зовнішнього середовища є фактом до формування стійких метаболічних порушень і ослаблення імунної системи. Ці зміни не носять специфічного характеру, оскільки, за даними низки авторів, аналогічні особливості захворюваності і інфекційного індексу виявляють і у хворих з міомою матки, гіперплазією ендометрія тощо [6, 7].

Пропонована сучасна концепція патогенезу гормонзалежних захворювань репродуктивної системи жінок розглядає подібні процеси з точки зору місцевих і загальних морфофункціональних і ендокринних порушень і виникнення «порочного кола» в гіпоталамо-гіпофізарно-яєчниковій системі на тлі імунodefіциту.

Аналіз тривалості захворювання аденоміозом залежно від моменту початкових клінічних проявів до першої госпіталізації дозволив виявити, що при «активному» аденоміозі тривалість даного періоду більш ніж в 50% хворих склала 1–3 роки, а при «неактивному» аденоміозі – 4–8 років, тобто для «активного» аденоміозу характерна менша тривалість захворювання з моменту перших симптомів до госпіталізації і відповідно швидкий прогрес процесу.

Наші результати, засновані на зіставленні клінічної картини аденоміозу з даними патоморфологічного дослідження, узгоджуються з даними інших авторів і підтверджують, що патогномонічні прояви аденоміозу характерні для 2–4-ї стадії дифузної форми, а також для вузлової форми. Для дифузної аденоміозу 1-ї стадії не характерна наявність типових клінічних проявів (дисменорея, гіперполіменорея тощо), проте він може поєднуватися з безпліддям I або II стадії, можливо, бути його причиною [1, 2].

За даними низки авторів, клінічний діагноз «аденоміоз» збігається з гістологічним лише в 25–65% випадків; має місце як гіпер-, так і гіподіагностика аденоміозу, що визначають помилкову тактику ведення і прогноз [3, 4].

У результаті аналізу попередніх діагнозів на догоспітальному етапі у хворих на аденоміоз була виявлена їхня значна різноманітність. Так, зі 120 хворих в 49% цей діагноз був установленний правильно, у 18% аденоміоз помилково був прийнятий за міому матки, в 11% – за гіперплазію і поліпи ендометрія, в 7% – за дисфункціональні маткові кровотечі; в 3% – за цистоаденому яєчника. 9% хворих тривалий час обстежувалися і лікувалися у невропатолога, гастроентеролога, терапевта з підозрою на грижу диска, остеохондроз, коліт, спайковий процес тощо.

Таким чином, на підставі клініко-анамнестичних даних і результатів гінекологічного обстеження аденоміоз було запідозрено в 95 хворих, з них підтверджено – в 56 випадках. Частка псевдопозитивних результатів склала 41%. У той самий час зі 120 пацієнок з підтвердженим аденоміозом до клінічного діагнозу дана патологія була винесена в 62, тобто

частка псевдонегативних результатів склала 48%, чутливість методу – 51,7% і специфічність – 59%.

### ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать про актуальність вивчення сучасних клінічних аспектів аденоміозу.

### Современные клинические аспекты аденомиоза P.M. Prudnikov

Результаты проведенных исследований свидетельствуют об актуальности изучения современных клинических аспектов аденомиоза. Полученные результаты свидетельствуют о наличии нескольких форм данной патологии, которые необходимо учитывать в клинической практике. Эффективная оценка полученных клинических результатов свидетельствует о необходимости усовершенствования существующего алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий у пациенток с аденомиозом.

**Ключевые слова:** аденомиоз, клиника.

Отримані результати свідчать про наявність декількох форм даної патології, які необхідно враховувати в клінічній практиці. Ефективне оцінювання отриманих клінічних результатів свідчить про необхідність удосконалення існуючого алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів у пацієнток з аденоміозом.

### Modern clinical aspects of ademyose P.M. Prudnikov

Results of the spent researches testify to an urgency of studying of modern clinical aspects of ademyose. The received results specify in presence of several forms of the given pathology which are necessary for considering in clinical to practice. The effective estimation of the received clinical results specifies in necessity of improvement of existing algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic actions at patients with ademyose.

**Key words:** ademyose, clinic.

### Сведения об авторе

Прудников Павел Михайлович – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (068) 541-03-80. E-mail: p.prudnikov@ukr.net

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

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., 1997. – 25 с.
3. Актуальные вопросы гинекологии / Под. ред. Е.В. Коханевич. – К.: ООО «Книга-плюс», 2008. – 161 с.
4. Баскаков В.П. Эндометриозная болезнь / В.П. Баскаков, Ю.В. Цвелев, Е.Ф. Кира. – Санкт-Петербург: ООО «Издательство Н-Л», 2002. – 452 с.
5. Беженарь В.Ф., Повзун С.А., Фридман Д.Б. Анализ эффективности способов получения биоптатов для гистологической верификации аденомиозу // Журнал акушерства и женских болезней. – 2012. – Т. LIV. – Вып. 4. – С. 37–39.
6. Сорокина А.В., Тотчиев Г.Ф., Токтар Л.Р. Современные подходы к диагностике аденомиоза // Вестник РУДН, Серия Медицина, Акушерство и гинекология. – 2010. – № 5. – С. 181–191.
7. Радзинский В.Е., Сорокина А.В., Жилина Н.В. Иммунологические детерминанты аденомиоза с позиции доказательной медицины // Вестник РУДН, Серия Медицина Акушерство и гинекология. – 2010. – № 6. – С. 138–145.

Статья поступила в редакцию 23.05.2014

НАСЛАЖДАЄТЬСЯ  
ЗДОРОВ'ЯМ

# Вильпрафен®

джозамицин



1. Юрьев С. и соавт. Гинекология 2009; Том 11. №4: 44–47.
2. Короткий Н. Г. и соавт. Вестник дерматологии 2003; №4: 58–61.
3. Söltz-Szöts J, et al. Z Hautkr. 1989; 64 (2): 129–31.
4. Primiero FM, et al. J Chemother. 1989; 1 (4 Suppl): 909–10.
5. Colombo U, et al. Minerva Ginecol. 1998; 50: 491–7.
6. «Протокол надання медичної допомоги хворим на сечостатевої хламідіоз». Наказ МОЗ №312 від 8.05.09.
7. Гомберг М.А. Диагностика и терапия инфекций, передающихся половым путем. – Здоровье Украины. – №24 (301). – 2012. – С. 40
8. Моисеев С. В. Клиническая фармакология и терапия 2005; 14 (4): 66–69.

Астеллас Фарма Юроп Б.В. Представительство в Украине  
Украина, 04050 г. Киев, ул. Пимоненко, 13 корпус 7В. Тел.: + 38 044 490 68 25. Факс: +38 044 490 68 26.

- Подтвержденная эффективность при хламидийных и микоплазменных инфекциях урогенитального тракта<sup>1–5</sup>
- Препарат выбора для лечения хламидийной и микоплазменной инфекции согласно национальным и международным рекомендациям<sup>6, 7</sup>
- Отсутствие неблагоприятного влияния на моторику и микрофлору кишечника, минимальный риск лекарственных взаимодействий<sup>8</sup>

 **astellas**  
Свет, ведущий к жизни

## Коротка інформація про лікарський засіб ВІЛЬПРАФЕН®

**Склад:** діюча речовина: josamycin; 1 таблетка містить джозамицину 500 мг.

**Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

**Фармакотерапевтична група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування.

Макроліди. Код АТС J01F A07.

**Клінічні характеристики. Показання.** Інфекційні захворювання, спричинені чутливими до джозамицину мікроорганізмами: інфекції ЛОР-органів та дихальних шляхів, стоматологічні інфекції, інфекції шкірного покриву та м'яких тканин, інфекції сечостатевої системи. Вільпрафен® також рекомендований для застосування пацієнтам з алергічними реакціями на пеніцилін.

**Противопоказання.** Підвищена чутливість до антибіотиків групи макролідів, а також до компонентів препарату; виражені порушення функції печінки і жовчовивідних шляхів.

**Спосіб застосування та дози.** Рекомендована доза для дорослих становить 1-2 г (2-4 таблетки) за 2-3 прийоми. У тяжких випадках дозу можна збільшити до 3 г і більше. Рекомендована доза для дітей віком від 5 років

становить 50 мг/кг маси тіла на день, розділена на кілька прийомів. Для досягнення чіткого дозування застосовують інші лікарські форми препарату. Таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи, запиваючи невеликою кількістю рідини. Препарат застосовують між прийомами їжі. Зазвичай тривалість лікування визначає лікар. Відповідно до рекомендації ВОЗ щодо застосування антибіотиків, тривалість лікування стрептококових інфекцій становить не менше 10 днів.

**Побічні реакції.** З боку шлунково-кишкового тракту: дискомфорт у шлунку, нудота, дискомфорт у животі, блювота, діарея, стоматит, запор, втрата апетиту, псевдомембранозний коліт. З боку імунної системи: ангіоневротичний набряк Квінке та анафілактичні реакції. З боку шкіри та підшкірної тканини: кропив'янка, бульозний дерматит, мультиформна еритема, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз, пурпура, набряк обличчя. З боку гепатобіліарної системи: порушення функції печінки, яке зазвичай виявляється, але не обмежується, холестатичними реакціями з помірним ушкодженням печінки; жовтяниця.

Перед застосуванням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України (UA/4350/01/01 від 27.11.2013) і міститься на <http://www.driz.kiev.ua/>.



ОТ ЛЕГКИХ РЕШЕНИЙ  
К ВЫСОКИМ  
ДОСТИЖЕНИЯМ

# Юнидокс Солютаб®

доксицилина моногидрат, 100 мг

- Высокая клиническая и микробиологическая эффективность при хламидийной и уреаплазменной урогенитальной инфекции<sup>1,2</sup>
- Препарат выбора для лечения хламидийной инфекции согласно международным и национальным клиническим рекомендациям по ИППП<sup>3-6</sup>
- Современный препарат доксицилина в виде нейтральной соли моногидрата, в отличие от доксицилина гидрохлорида, лучше переносится и не раздражает пищевод<sup>7</sup>
- Удобная лекарственная форма Юнидокс Солютаб®: диспергируемую таблетку можно проглотить целиком или растворить в воде<sup>8</sup>



Аstellas Фарма Юроп Б.В. Представительство в Украине  
Украина, 04050 г. Киев, ул. Пимоненко, 13 корпус 7В. Тел.: + 38 044 490 68 25. Факс: +38 044 490 68 26.

№ UA/4694/01/01.

1. Lau C-Y, Quersh A.K. Azithromycin versus doxycycline for genital chlamydial infections: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Sex Transm Dis* 2002; 29: 497-502.  
2. Dilek Kile, Murad Basar. Prevalence and Treatment of Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum and Mycoplasma hominis in patients with non-gonococcal urethritis. *Jpn. J. Infect. Dis.* 2004; 57: 17-20.  
3. Sexually transmitted diseases treatment guidelines. Recommendations and reports. December 17, 2012. Vol. 59, No. RR-12. [www.cdc.gov/mmwr](http://www.cdc.gov/mmwr).  
4. DIP Treatment Guidelines – Europe 2012, V.3, doc.1-22  
5. Ross J. et al. UK National Guideline for the management of pelvic inflammatory disease 2011 (BASHH).

6. Протокол надання медичної допомоги хворим на сечостатевої хламідіоз. Наказ МОЗ №312 від 8.05.09  
7. Белоусов Ю.Б. и соавт. Доксциклинассоциированный лекарственный эзофагит: современные фармакологические возможности решения клинической проблемы. *Consilium Medicum* 2012; т.14.  
8. Инструкция по медицинскому применению препарата Юнидокс Солютаб® (UA/4694/01/01 от 20.04.2011).  
UA-UNI-001-12

## Коротка інформація про лікарський засіб Юнідокс Солютаб®

**Склад:** діюча речовина: доксицилін; 1 таблетка містить доксициліну моногідрату еквівалентно доксициліну 100 мг; **Лікарська форма.** Таблетки, що диспергуються.

**Фармакологічна група.** Антибактеріальні засоби для системного застосування. Тетрацикліни. Доксицилін. Код АТС J01A A02  
**Клінічні характеристики:** **Показання.** Інфекції, викликані мікроорганізмами, чутливими до доксициліну, а саме: інфекції дихальних шляхів (включаючи у ЛОР-інфекції); інфекції сечостатевої системи (включаючи неускладнену гонорейну інфекцію, уретрит, що не викликані гонорейною інфекцією, а також сифіліс у пацієнтів, які мають алергію до антибіотиків пеніцилінового та цефалоспоринового ряду); інфекції шкіри та м'язів тканин; інфекції шлунково-кишкового тракту; інфекції ока, зокрема, трахома; висиний тиф. **Протипоказання.** Будь-які стани, що включають тяжкий ступінь ниркової або печінкової недостатності, реакції гіперчутливості до тетрациклінів, вагітність та лактація. Препарат також протипоказаний дітям віком до 8 років.

**Спосіб застосування та дози.** Зв'язана тривалість лікування становить 5-10 днів. Інфекції, спричинені бета-гемолітичним стрептококком, слід лікувати впродовж щодня, щодня, 10 днів. **Дорослим і дітям старше 8 років з масою тіла більше 50 кг** у перший день лікування призначають 200 мг/добу на 1 або 2 прийоми, у наступні дні лікування – по 100мг/добу на 1 прийом щодня. У разі тяжкої інфекції застосовують 200 мг щодня протягом усього періоду лікування. **Дітям старше 8 років з масою тіла менше 50 кг** у перший день лікування призначають добу дозу з розрахунку 4 мг/кг на 1 прийом, у наступні дні лікування – по 2 мг/кг 1 раз на добу щодня. При інфекції, що важко піддаються лікуванню, застосовують у добу дозу 4 мг/кг протягом усього курсу лікування. З метою забезпечення тонкого дозування, можливе використання доксициліну у вигляді суспензії. Таблетку 100 мг можливо розділити для зменшення дози. **Гонорея.** Чоловікам: разова доза в кількості 200-300 мг на 1 прийом щодня протягом 2-4 днів або протягом 1 дня по 300 мг 2 рази на добу (другий прийом через годину після першого). Жінки: по 200 мг щодня до повного викинування (в середньому протягом 5 днів). **Уретрит, викликані Chlamydia trachomatis, ендосперміальні або ректальні інфекції у дорослих негонорейної уретрит, викликані Ureaplasma urealyticum** 200 мг щодня протягом 7 днів. **Первинний або вторинний сифіліс.** по 300 мг щодня, мінімальна тривалість лікування – 10 днів. **Висиний тиф.** В залежності від тяжкості інфекції, разова доза становить 100-200 мг. Особи льотного апарату. Може з'явитися індивідуальна корекція дозування.

**Спосіб застосування.** Таблетку можна ковтати цілою, розділити на частини або пережувати, запивши склянкою води, а також можна розвести у воді з утворенням сиропу (в 20 мл) або суспензії (100 мл). Таблетки бажано застосовувати під час їжі.

**Побічні реакції.** Шлунково-кишкові розлади: Анорексія, нудота, діарея, гноїт, дисфагія, ентероколіт, включаючи стафілококовий ентерит, псевдомембранозний коліт та запалення в анально-генітальній області, що супроводжується надмірним ростом Candida, свербіж в області анального отвору, почерніння язика, стоматит. Можливий дефіцит вітаміну В пов'язаний з пригніченням активності бактерій, що його продукують. **Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини:** Макулопапулезний та еритематозний висип, екзофоліативний дерматит. Нечасто: кропив'янка, ангіоневротичний набряк, анафілаксія, анафілактична шок, периферит та застосування дисимілізованої червоної крові. Фотодерматит (див. також «Особливі застереження при застосуванні»). **Розлади з боку гепатобіліарної системи:** Пошкодження печінки, що іноді супроводжується панкреатитом при довготривалому лікуванні у пацієнтів з печінковою або нирковою недостатністю. **Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів:** Підвищення рівня сечовини (азоту) в крові, посилення азотемії у пацієнтів з нирковою недостатністю. **Метаболізовані тетрацикліни викликали синдром, подібний до синдрому Фанкони, включаючи альбумурию, аміноцидурию, гіпофосфатемію, гіпокальціємію та ацидоз у каналіях нирок.** **Порушення з боку крові та лімфатичної системи:** Гемолітична анемія, тромбоцитопенія, нейтропенія, еозинофілія, зниження активності протромбіну. **Розлади з боку урвовисхідної системи:** Витягування ріднички дітей, спричинене підвищенням внутрішньоочеревного тиску. У дітей старшого віку та дорослих також повідомлялося про збільшене підвищення внутрішньоочеревного тиску, що супроводжувалося подразненням мозкової оболонки та набряком зорового нерва. Це може супроводжуватися головним болем, нудотою, двоюмою в очах, головобоюванням та нічність зору. Ці зворотні симптоми зникають через декілька днів після припинення застосування препарату. **Воспалення розлади:** запаморочення та розлади зору, такі як галактикація, скотома та двоїна в очах. **Розлади з боку опорно-рухового апарату та кісткової тканини:** Може порушуватися розвиток кісток та зубів. Кістки стають ламкими, а зуби незворотно змінюють колір. **Розлади з боку виводничої системи:** При довготривалому застосуванні препарату спостерігалося коричнево-чорне забарвлення шийтоподібної залози, яке, втім, не супроводжувалося порушенням її функції. **Перед застосуванням необхідно ознайомитися з повною інструкцією для медичного застосування, що затверджена МОЗ України (UA/4694/01/01) і міститься на <http://www.drz.kiev.ua>.**

# Оптимізація оперативних втручань у жінок з постгістеректомічним пролапсом

**Р.М. Банахевич, К.Б. Акімова, А.В. Єчин, К.О. Парієнко**

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

Проведено обстеження і лікування 61 жінки з постгістеректомічним пролапсом, оцінені результати використання різних форм синтетичних імплантів і систем Prolift. Трансвагінальний неофасціогенез з використанням імпланту запропонованої нами форми виконано у 24 хворих (1-а група), у 23 пацієнток використовували імплант системи Prolift™ total (2-а група), у 14 пацієнток – імплант з матеріалу «Proseed» в області склепіння кукси піхви (3-я група). У статті наведені основні проблеми рецидиву захворювання, який розвивається через 1–5 років після операції і залежить від техніки проведеної операції, ступеня дисплазії сполучної тканини у оперованих хворих. Описано особливості застосування та можливі ускладнення операцій з використанням синтетичних імплантів. Установка системи Prolift™ total супроводжувалася достовірно більшою крововтратою:  $202,1 \pm 6,6$  мл проти  $78,8 \pm 7,5$  мл ( $p < 0,05$ ) при використанні запропонованих методик. Збільшення крововтрати відбувалося за рахунок збільшення обсягу оперативного втручання, великої площі дисекції клітковинних просторів малого таза, проведення перфораторів через тканини з великою кількістю судин малого калібру. Термін перебування в стаціонарі серед жінок досліджуваних груп статистично відрізнявся і становив у 1-й груп –  $3,2 \pm 0,2$  дня проти  $4,1 \pm 0,4$  дня в 2-й групі ( $p < 0,05$ ), в 3-й групі –  $3,3 \pm 0,2$  дня. Поранення суміжних органів у ході виконання операції відзначено в 1 (4,2%) випадку при установці системи Prolift™ total і у 1 (4,4%) випадку при використанні імпланту запропонованої форми ( $p > 0,05$ ). Корекцію стресового нетримання сечі за допомогою слінгової операції TVT-Obturator проведено у 3 (13,1%) пацієнток 1-ї групи і у 1 (4,2%) пацієнтки 2-ї групи ( $p < 0,05$ ).

**Ключові слова:** *постгістеректомічний пролапс, рецидив, системи для реконструкції тазового дна, ускладнення.*

Постгістеректомічний пролапс (ПГЕП) може розвиватися в кожному випадку після гістеректомії, виконаної вагінальним чи абдомінальним доступом. Вагінальна гістеректомія в багатьох клініках розглядається як втручання, що підходить для всіх ступенів тяжкості та типів випадання. Основною проблемою, яка виникає у післяопераційний період, є рецидив захворювання, що розвивається через 1–5 років після операції і залежать не тільки від техніки зробленої операції, але і від наявності та ступеня дисплазії сполучної тканини у оперованих хворих [1, 2]. За даними різних авторів, гістеректомія, незалежно від хірургічного підходу, збільшує ризик подальшого пролапсу статевих органів: так, абдомінальна гістеректомія підвищує ризик у два рази, вагінальна гістеректомія збільшує його в 3,8 рази, лапароскопічна – в 5,5 рази, вагінальна гістеректомія з лапароскопічною асистенцією збільшує ризик подальшого пролапсу статевих органів в 7,5 рази [3]. Однак при повному випаданні матки існує високий ризик розвитку ентероцеле та випадання кукси склепіння піхви після гістеректомії [3]. Повний виворот склепіння піхви після піхвових екстирпацій матки становить 0,2–1% [4], тоді як, за даними С. Luyet, М. Yaron, J. Dubuisson, J.B. Dubuisson, рецидив спостерігається в 43% випадків у пацієнток з про-

лапсом [5]. За інформацією R.E. Symmonds, T.J. Williams, R.A. Lee, число рецидивів пролапсу складає 10–47% після першого оперативного втручання, 53–68% після лікування рецидивів [6]. Такий широкий діапазон результатів відображає пріоритетні напрямки роботи гінекологічного відділення, відмінності в хірургічній техніці та матеріалах, віку пацієнток, їхнього стану, маси тіла та інших характеристик.

Розуміння анатомії зв'язкового апарату матки та його патології після гістеректомії має важливе значення для правильного вибору ефективного лікування цього стану. Багатьма авторами були описані різні варіанти лікування ПГЕП. Кожен із запропонованих методів має певну ефективність, процент рецидивів та ускладнень. Проте, як і раніше, досить високим залишається відсоток рецидивів, незважаючи на численні методи хірургічного лікування та профілактики пролапсу статевих органів, відсутні уточнені результати довгострокових спостережень та єдина методика їхньої оцінки. Суперечливі думки про можливість та ефективність піхвових операцій при хірургічній корекції даної патології спрямовані на відновлення анатомічного положення і функції піхви. Відсутній чіткий алгоритм вибору тієї чи іншої модифікації реконструкції ПГЕП, заснованому на характері генітальної патології з урахуванням віку та соматичного статусу пацієнток. Ці обставини вимагають розроблення нових індивідуальних підходів при виборі первинного хірургічного лікування пролапсу, що дозволить звести до мінімуму ризик рецидиву у віддалений післяопераційний період.

**Мета дослідження:** провести аналіз ефективності апікальної суспензії за допомогою синтетичних імплантів та порівняти результати сакроспінальної кольпосуспензії та трансвагінального неолігаментофасціогенезу системою Prolift™ total.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

На клінічній базі кафедри акушерства та гінекології Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» в міському центрі пластичної хірургії в гінекології комунального закладу «Дніпропетровська міська клінічна лікарня №9 Дніпропетровської обласної ради» для визначення частоти розвитку ПГЕП було проведено обстеження 1631 жінки з пролапсом статевих органів I–III стадії за класифікацією POP-Q (ICS, 1996 р.) [7], які оперовані в гінекологічних відділеннях з 2005 по 2009 р. Пацієнтки з ПГЕП були розділені на три групи залежно від проведеного лікування: 1-а група – 24 (39,4%) пацієнтки з РГП, яким проведено сакроспінальну кольпопексію і встановлено синтетичний імплант із застосуванням запропонованої методики [8]. 2-а група – 23 (37,7%) пацієнтки, яким встановлено системи Prolift™ total і Prolift™ + M total. 3-я група – 14 (22,9%) пацієнток, яким виконано закриття дефекту склепіння піхви синтетичним імплантом із матеріалу «Proseed».

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Проаналізовано 61 випадок лікування ПГЕП. У 47 (77,1%) пацієнток спостерігалось випадання кукси апікального сегмента піхви з повною чи частковою інверсією



стінок піхви та формуванням ентероцеле, у 14 (22,9%) пацієнток спостерігалось формування грижі апікального сегмента піхви з воротами у склепінні її кукси при збереженому або частково збереженому фіксувальному апараті матки, з розміщенням кукси піхви на рівні інтерспінальної лінії або близькому до цього положенні.

Тривалість захворювання становила від 1 року до 5 років. ПГЕП формувалась до 65 років у пацієнток зі збереженим вагінальним калібром, оскільки оперативне втручання із видалення матки їм виконали в більш молодому віці. Середній вік пацієнток із ПГЕП становив  $56,7 \pm 2,3$  року.

Визначено, що через 12 міс після оперативного втручання у 47,6% пацієнток визначали ознаки ПГЕП, які вимагали оперативної корекції у 19,7% пацієнток – через 2 роки після операції. Аналіз динаміки формування ПГЕП свідчить про недостатню ефективність відновлення апікальної фіксації з формуванням, як правило, ятрогенно створених дефектів в зоні втручання (малюнок).

Характерною рисою сучасної реконструктивно-пластичної хірургії в гінекології є широке впровадження синтетичних імплантів для заміщення дезінтегрованого фасціально-лігаментарного апарату статевих органів (ФЛАСО) як патогенетично обґрунтований метод оперативного лікування рецидиву генітального пролапсу (РГП).

Операції, які спрямовані на відновлення фіксації апікальної частини кукси піхви, умовно можливо розділити на три групи:

1. Сакроспінальна вагінопексія з трансвагінальним неофасціогенезом переднього сегмента піхви синтетичним матеріалом. Рекомендується застосовувати пацієнткам з невеликими, субкомпенсованими формами втрати інтегральності лігаментарних структур апікального сегмента піхви при ПГЕП або без ознак втрати інтегральності існуючого зв'язкового апарату з його фіксацією до сакроспінальної зв'язки.

2. Операції із використанням системи Prolift™ total. Рекомендується усім пацієнткам із декомпенсованими формами апікальної фіксації.

3. Операції при ізольованому пролапсі кукси піхви без втрати апікальної підтримки.

Принцип заміни власного ФЛАСО синтетичним ендопротезом став тим потенціальним ресурсом, який відповідає принципу малоінвазивності та збереженню органів і тканин хірургії РГП. Подальше спостереження за цими хворими довело ефективність запропонованої системи та методики її використання. Вибір методу хірургічного лікування пролапсу залежить від ступеня пролапсу статевих органів, супутньої патології статевих органів, віку пацієнтки, соціальної та життєвої активності хворих, наявності ознак дисплазії сполучної тканини, анальної та сечової інконтиненції.

Хірургічне лікування було ефективним в 76,1% випадків сакроспінальної фіксації. Однак при декомпенсованих формах ПГЕП таке оперативне лікування було недостатнім. Звідси кращий результат хірургічної корекції декомпенсованих форм ПГЕП (95,7%) був отриманий у пацієнток з використанням Prolift™ total. Найкращі результати спостерігалися в групі з ізольованим пролапсом в апікальному сегменті піхви, де ефективними були практично всі операції.

Особливостями оперативного втручання у жінок 2-ї групи була більша тривалість операції, оскільки застосування системи Prolift™ total проводилося при декомпенсованих формах ПГЕП ( $26,7 \pm 1,1$  хв проти  $85,3 \pm 1,0$  хв,  $t=2,29$ ,  $p<0,05$ ). Збільшення тривалості оперативного втручання зумовлено технічними особливостями підготовки місця для встановлення імпланту та фіксації сітки під час процедури.

У 2-й групі крововтрата була достовірно більшою  $202,1 \pm 6,6$  мл проти  $78,8 \pm 7,5$  мл в 1-й групі ( $p<0,05$ ). Збільшення крововтрати відбувалося за рахунок збільшення об'єму опе-

ративного втручання, великої площі дисекції клітковинних просторів малого таза, проведення перфораторів через тканини з великою кількістю судин малого калібру. Час оперативного втручання також впливав на величину крововтрати.

Термін перебування в стаціонарі серед жінок досліджуваних груп статистично відрізнявся і становив в 1-й групі  $3,2 \pm 0,2$  дні проти  $4,1 \pm 0,4$  дні в 2-й групі ( $p<0,05$ ), в 3-й групі –  $3,3 \pm 0,2$  дні. Після перших оперативних втручань термін перебування в стаціонарі після операції складав 4–5 діб. Цей факт зумовлений великою частотою (83,3%) інвазії в черевну порожнину при дисекції слизової оболонки піхви в зоні рубця після гістеректомії.

Операції з використанням системи Prolift™ total супроводжувалися великою інтраопераційною крововтратою, незважаючи на те, що використовували стандартну процедуру гідро-препарування тканин з додаванням вазоконстриктора. Поранення суміжних органів в ході виконання операції було відзначено в 1 (4,2%) випадку при установці системи Prolift™ total і в 1 (4,4%) випадку при виконанні сакроспінальної фіксації з укріпленням переднього сегмента піхви синтетичним імплантом. Причиною ускладнення була рубцева деформація тканин, а до складу рубця входила стінка сечового міхура після попередніх пластичних операцій на стінках піхви. Ушивання перфорційного отвору в стінці сечового міхура було виконано безпосередньо під час операції матеріалом поліліколід 2-0 – Раді в два ряди під контролем цистоскопії. Після операції протягом 7 діб була призначена антибактеріальна терапія, виконували катетеризацію сечового міхура катетером Фолея.

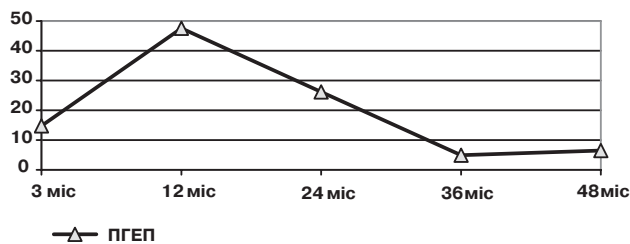
Гематоми клітковинних просторів малого таза визначали при ультразвуковому дослідженні. Їхній вміст не перевищував 5 мл і тому не вимагав дренирування гематоми. Больовий синдром та гіпертермічна реакція також не турбувала пацієнток у післяопераційний період.

У пацієнток 2-ї групи спостерігалось формування значних підшкірних гематом – 18 (78,3%) випадків, у пацієнток 1-ї групи – в 1 (4,2%) випадку ( $p<0,05$ ). Лікування таких гематом також було консервативним. При виконанні реконструктивно-пластичних операцій у пацієнток з ПГЕП такі ускладнення, як травма сечоводу чи сечового міхура перфоратором, не спостерігалися.

У післяопераційний період інфекції сечовивідних шляхів, інфекції в зоні операційної травми у пацієнток досліджуваних груп також не відзначали. Такий результат досягнуто завдяки передопераційній підготовці із застосуванням тимчасової іммобілізації апікального сегмента піхви.

Корекцію стресового нетримання сечі за допомогою слінгової операції TVT-Obturator проведено у 4 (6,6%) пацієнток. Із них у 3 (12,5%) пацієнток 1-ї групи та у 1 (4,4%) пацієнтки 2-ї групи ( $p<0,05$ ).

Формування ерозій слизової оболонки піхви в зоні імплантації синтетичного матеріалу спостерігалось лише у 3 (13,1%) пацієнток 2-ї групи. В усіх випадках ерозії формувалися в області склепіння піхви. Саме ця ділянка містить рубцеву тканину після попередніх оперативних втручань, і повторне формування рани в зоні рубця збільшує ризик формування ерозії. Аналіз оперативних втручань показав,



Динаміка розвитку ознак ПГЕП



що встановлення центральної частини системи Prolift™ total у пацієнток з ПГЕП слід проводити через тунель, створений в зоні рубцевої тканини кукси піхви.

### ВИСНОВКИ

1. Установлено, що постгістеректомічний пролапс (ПГЕП) в 66,3% випадків формувався протягом 24 міс після гістеректомії.
2. Формування ерозій у місці встановлення системи

### Оптимизация оперативных вмешательств у женщин с постгистерэктомическим пролапсом Р.М. Банахевич, К.Б. Акимова, А.В. Ечин, Е.А. Париенко

Проведено обстеження і лікування 61 жінки з постгістеректомічним пролапсом, оцінені результати використання різних форм синтетических імплантів і систем Prolift. Трансвагінальний неофасциогенез з використанням імплантата пропонується нами форми виконані 24 больними (1-я група), у 23 пацієнток використовували імплант системи Prolift™ total (2-я група), у 14 пацієнток – імплант із матеріала «Proseed» в області свода культи влагалища (3-я група). В статті приведені основні проблеми рецидива захворювання, який розвивається через 1–5 років після операції і залежить від техніки проведеної операції, ступеня дисплазії з'єднаної тканини у оперованих больних. Описані особливості застосування і можливі ускладнення операцій з використанням синтетических імплантів. Установка системи Prolift™ total супроводжувалася достовірно більшою кровопотерею: 202,1±6,6 мл проти 78,8±7,5 мл (p<0,05) при використанні запропонованих методик. Збільшення кровопотери проісходило за рахунок збільшення об'єму оперативного втручання, великої площі диссекції клітчаточних просторів малого таза, проведення перфораторів через тканини з великою кількістю судин малого калібру. Термін перебування в стаціонарі серед жінок досліджуваних груп статистично відрізнявся і становив у 1-й групі – 3,2±0,2 дні проти 4,1±0,4 дні в 2-й групі (p<0,05), в 3-й групі – 3,3±0,2 дні. Ранення сусідніх органів в ході виконання операції відзначено в 1 (4,2%) випадку при установці системи Prolift™ total і в 1 (4,4%) випадку при використанні імплантата запропонованої форми (p>0,05). Коррекцію стресового недержання сечі з допомогою слингової операції TVT-Obturator проведено у 3 (13,1%) пацієнток 1-ї групи і у 1 (4,2%) пацієнтки 2-ї групи (p<0,05).

**Ключевые слова:** постгістеректомічний пролапс, рецидив, системи для реконструкції тазового дна, ускладнення.

Prolift™ total спостерігалось в 13,1% випадків в зоні кукси піхви.

3. Застосування запропонованої технології розміщення системи Prolift™ total в апікальному сегменті піхви запобігає розвитку ерозії в зоні імплантації.
4. Запропонована технологія лікування ПГЕП знижує інтраопераційну кровотрату в 2,6 рази, тривалість операції в 3,2 рази, термін перебування в стаціонарі в 1,3 рази, не збільшує ризик травми суміжних органів.

### Optimization surgical interventions in women with prolapse after hysterectomy R.M. Banakhevych, K.B. Akymova, A.V. Echin, K.O. Parienko

Conducted the examination and treatment of 61 women with posthysterectomy prolapse, assessed the results of the different forms of synthetic implants and systems Prolift. Transvaginal neofascists using an implant, the proposed forms completed 24 patients (group 1), 23 patients used implant system Prolift™ total (group 2), and 14 patients – implant from a material «Proseed» in the area of the vault of the vagina stump (group 3). In the article the main problems of recurrence of the disease, which develops in 1 to 5 years after surgery and depends on the techniques of the performed operation, the degree of dysplasia of connective tissue for operated patients. Describes features of application and possible complications of operations using synthetic implants. Installing system Prolift™ total was accompanied by a significantly greater blood loss: 202,1±6,6 ml against 78,8±7,5 ml (p<0,05) when using the proposed methods. The increase of blood loss occurred due to increase of volume of operative intervention, the great square dissection of cellular tissue areas of small pelvis, conducting drills through the fabric with a large number of vessels of small caliber. The term prebivaniya hospital among women studied groups are statistically distinguishable and was in group 1 – 3,2±0,2 day against 4,1±0,4 days in group 2 (p<0,05) in group 3 – 3,3±0,2 day. Injuries related bodies in progress noted in 1 (4,2%) the case when installing Prolift™ total and 1 (4,4%) the case when the implant proposed form (p>0,05). Correction of stress incontinence using swingaway TVT-Obturator was performed in 3 (13,1%) patients of group 1 and 1 (4,2%) patients of group 2 (p<0,05).

**Key words:** prolapse after hysterectomy, recurrent genital prolapse, pelvic floor reconstruction system, complications.

### Сведения об авторах

- Банахевич Роман Михайлович** – ГЗ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49044, г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9; тел.: (0562) 23-15-26. E-mail: banahevich@yandex.ru
- Акимова Клавдия Борисовна** – ГЗ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49044, г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9; тел.: (0562) 23-15-26. E-mail: banahevich@yandex.ru
- Ечин Андрей Викторович** – КУ «Днепропетровская ГКБ № 9 ДОР», 49044, г. Днепропетровск, пр. Воронцова, 29; тел.: (0562) 23-14-76. E-mail: banahevich@yandex.ru
- Париенко Екатерина Александровна** – ГЗ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49044, г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9; тел.: (0562) 23-15-26. E-mail: parienko.katerina@yandex.ru

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Применение малоинвазивных технологий в лечении осложненных форм пролапса гениталий / А.А. Попов, Т.Н. Мананикова, Г.Г. Шагинян [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2004. – № 3. – С. 32–34.
2. Эффективность применения системы «Prolift Total» при хирургическом лечении декомпенсированных форм пролапса тазовых органов у женщин / В.Ф. Беженарь, Э.К. Айламазян, М.В. Рулев [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. 60, № 1. – С. 21–29.
3. Mawajdeh S.M. Prevalence and risk factors of genital prolapse. A multicenter study / S.M. Mawajdeh, R.J. Al-Qutob, A.M. Farag // Saudi Med. J. – 2003. – Vol. 24, N 2. – P. 161–165.
4. Risk factors for prolapse recurrence after vaginal repair / J.L. Whiteside, A.M. Weber, L.A. Meyn [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2004. – Vol. 191. – P. 1533–1538.
5. Актуальні питання розвитку та результати лікування рецидиву генітального пролапсу / В.О. Потапов, Р.М. Банахевич, К.Б. Акімова [та ін.] // Здоров'я жінки. – 2009. – № 4(45). – С. 192–193.
6. Репродуктивное здоровье и качество жизни женщин после хирургического лечения пролапса гениталий / О.Н. Шалаев, Г.Ф. Тотчиев, Л.П. Токтар [и др.] // Вестник Рос. Ун-та дружбы народов. Серия Медицина (акуш. и гинеко.). – 2003. – № 1. – С. 148–152.
7. Diez-ltza I. Risk factors for the recurrence of pelvic organ prolapse after vaginal surgery: a review at 5 years after surgery / I. Diez-ltza, I. Aizpirtarte, A. Becerro // Int. Urogynecol. J. Pelvic Floor Dysfunct. – 2007. – Vol. 18, N 11. – P. 1317–1324.
8. Пат. № 81494 Україна, МПК А61F 2/02, А61В 17/42. Спосіб хірургічного лікування цистоцеле / Р.М. Банахевич, В.О. Потапов, К.Б. Акімова, А.В. Ечин, Д.Л. Золотарьов; власник Банахевич Р.М. – №201303675; заявл. 26.03.2013, опубл. 25.06.2013, Бюл. №12.

Статья поступила в редакцию 27.05.2014

## Пути снижения послеоперационной боли

О.В. Грищенко, А.Ю. Железняков, В.В. Бобрицкая

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Под наблюдением находились 85 пациенток, подготовленных для лапароскопического оперативного вмешательства: 60 пациенток получали декскетопрофен (Дексалгин) per os 50 мг (2 таблетки) за 12 ч до операции и 25 пациенток получали анальгетики только после оперативного вмешательства. В послеоперационный период пациентки получали Дексалгин 50 мг 3 раза в сутки внутримышечно 2 сут, затем в таблетках по 25 мг (1 таблетка) 2–3 раза в сутки. Морфин в 1-е сутки применяли при дополнительных жалобах на боль, с оценкой по ВАШ более 8. Применение в предоперационной подготовке декскетопрофена (Дексалгина) до 30% уменьшает количество анальгетических, в том числе наркотических лекарственных средств в послеоперационный период, уменьшает период соматической и социальной реабилитации.

**Ключевые слова:** Дексалгин, предоперационная подготовка, послеоперационный период, анальгезия.

В течение последних десятилетий современная медицинская и фармакологическая наука во многом успешно решили проблему борьбы с болью. Однако существуют клинические ситуации, в которых проблема острой боли требует дальнейшего изучения, а схемы обезболивания – дальнейшего совершенствования.

Боль является основным симптомом, заставляющим пациентов обращаться к врачу. Болевой синдром сопровождается большим количеством клинических ситуаций, требующих, в том числе, оперативного лечения (рис. 1).

По механизму развития выделяют четыре типа боли:

1) **соматогенная**, вызванная воздействием повреждающих факторов на ткани организма – компрессией, травмой, воспалением, ишемией и т.д.;

2) **неврогенная**, возникающая вследствие повреждения структур центральной и периферической нервной системы;

3) **вегетативная**, обусловленная реакцией вегетативной нервной системы, часто связана с вовлечением в процесс сосудистой системы при патологии внутренних органов;

4) **психогенная**, связанная с депрессией, истерическими реакциями, неврозами, фобиями.

Комплекс болевых ощущений может быть связан с комплексом различных по механизму действия проявлений, поэтому и концепция борьбы с болью должна включать не только непосредственное влияние на видимую причину, но и психогенную, неврогенную, вегетативную составляющие.

На сегодняшнем этапе развития медицины и фармакологии в терапии болевых синдромов основной акцент делается

на так называемой полимодальной (комплексной) анальгезии, то есть сочетанном применении нескольких анальгетиков разных групп и механизмов действия (прежде всего, ненаркотических и наркотических анальгетиков), а также препаратов, повышающих порог болевой чувствительности (антиконвульсанты, антидепрессанты и др.). Экспертами ВОЗ разработана так называемая Анальгетическая лестница, которая характеризует интенсивность боли, и наиболее эффективное сочетание анальгетиков (рис. 2). Следует отметить, что во всех сочетаниях анальгетической терапии применяются нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) как патогенетически обоснованные и потенцирующие действие прочих анальгезирующих препаратов [1, 2].

Одними из первых в комплексе противовоспалительной и анальгезирующей терапии нашли применение НПВП как составляющие консервативных методов терапии, так и для снижения послеоперационной боли. Как и многих других применяемых препаратов, терапевтические возможности НПВП были открыты задолго до понимания механизма их действия.

Интерес вызывает история открытия и применения НПВП.

В 1763 г. Эдвард Стоун сообщил в Королевском обществе об эффектах коры ивы при лихорадке, затем было выявлено, что активным составляющим ивовой коры является гликозид салицин. Синтетические салицилаты натрия и ацетилсалициловая кислота заменили вещества из природных источников. Однако только в 1971 г. было установлено, что их терапевтическое действие связано с подавлением биосинтеза простагландинов. Первичным механизмом действия НПВП является ингибирование циклооксигеназы (ЦОГ) – ключевого фермента, вовлеченного в биосинтез простагландинов, который участвует в распаде арахидоновой кислоты (продуктов обмена фосфолипидов клеточных мембран, распадающихся при повреждении клетки). Понимание механизма действия позволило синтезировать новые, более эффективные НПВП.

НПВП делят на две большие группы по отношению к способности ингибирования той или иной изоформы ЦОГ. Эти изоферменты играют различную роль в регуляции многих физиологических, адаптационных и патофизиологических процессов, протекающих в организме человека. Селективные препараты в большей степени влияют на ЦОГ-2, в то время как неселективные в одинаковой степени ингибируют обе изоформы фермента (рис. 3).

Важным вопросом остается выбор анальгетика с учетом показаний, соматической патологии, объема оперативного вмешательства. Для купирования послеоперационной боли

Таблица

Пути введения, режимы дозирования, дозы Дексалгина

Путь введения	Режим дозирования	Максимальная доза
Перорально	25 мг (1 таблетка) каждые 8–12 ч*	75 мг
Внутримышечно	50 мг (2 мл) каждые 8–12 ч*	150 мг
Внутривенно струйно	50 мг (2 мл) в 30 мл физиологического раствора, раствора глюкозы или раствора Рингера в течение не менее 15 с каждые 8–12 ч*	150 мг
Внутривенно капельно	50 мг (2 мл) в 30–100 мл физиологического раствора, раствора глюкозы или раствора Рингера капельно в течение 10–30 мин каждые 8–12 ч*	150 мг

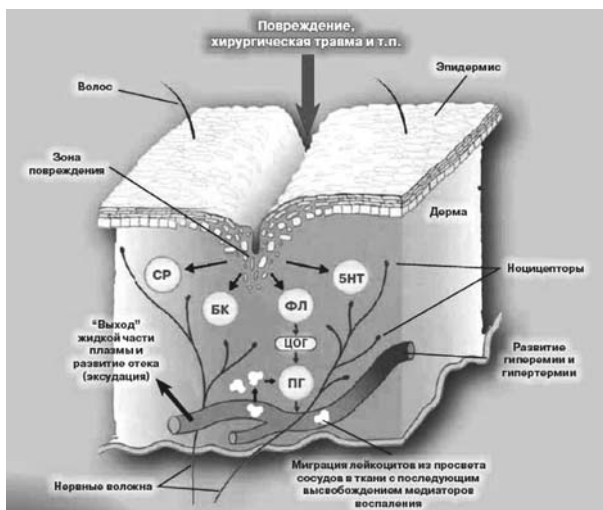


Рис. 1. Патогенез боли при хирургической травме

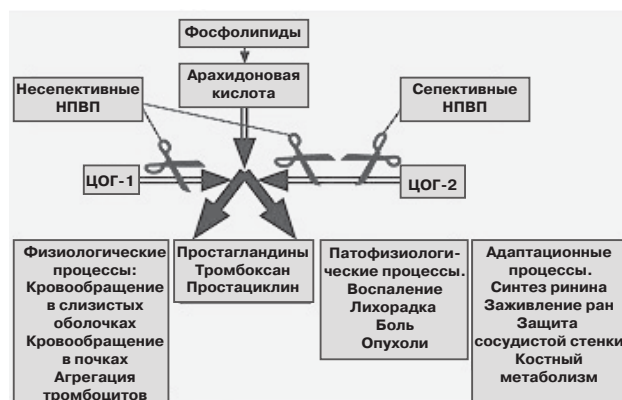


Рис. 2. Пути образования простагландинов в организме человека (Насонов Е.Л., 2003)

необходим выбор препарата с максимальной скоростью развития анальгезирующего эффекта, минимальным риском побочных эффектов [3].

По мнению многих авторов, селективность препаратов по отношению к ЦОГ-рецепторам принципиального значения не имеет, так как препараты для купирования острого болевого синдрома назначают на короткое время, а метод полимодальной анальгезии позволяет значительно снизить дозу каждого из используемых препаратов и тем самым сни-

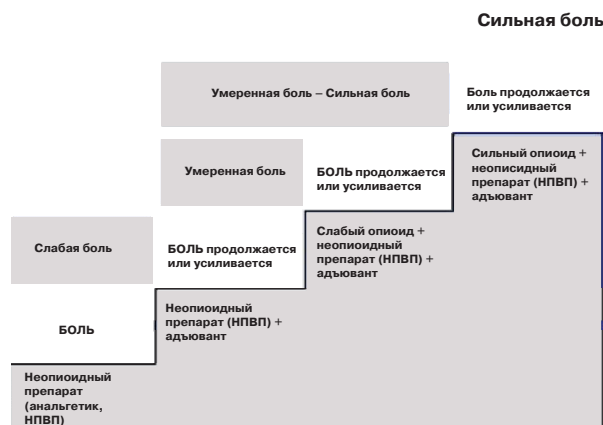


Рис. 3. Анальгетическая лестница ВОЗ

зить риск развития побочных реакций [3, 4]. Кроме того, как правило, высокая селективность в отношении ЦОГ-2 значительно снижает антиноцицептивный потенциал препарата. То есть, зачастую достаточно выбрать анальгетик группы неселективных ингибиторов ЦОГ с минимальными параметрами гастроинтестинальной токсичности.

Подобным требованиям отвечает анальгетик группы НПВП – Дексалгин, действующим веществом которого является декскетопрофен – правовращающий изомер кетопрофена. Кетопрофен – производное пропионовой кислоты, один из представителей НПВП. В клинической практике его применяют более 30 лет, а эффективность была неоднократно доказана при различных болевых синдромах.

Интерес представляет оригинальное фармако-химическое действие препарата. Кетопрофен представляет собой рацемическую смесь двух стереоизомеров. Активным в отношении основного (антиноцицептивного) эффекта является только один, в то время как другой обладает слабо выраженными основными эффектами. Было установлено, что только S(+)-изомер (правовращающий) ингибирует ЦОГ (Mauleon D. et al., 1996). В организме кетопрофен подвергается непрямо превращению из неактивного R- в активный S-изомер. У человека примерно 10% R(-)-кетопрофена конвертируется в S(+)-изомер, хотя эта величина значительно варьирует.

Для обеспечения высокой терапевтической эффективности и безопасности из рацемической смеси был выделен S(+)-изомер, который в виде водорастворимой соли (триметамоловой) является действующим веществом Дексалгина. Соль декскетопрофена триметамола имеет улучшенные физико-химические свойства, степень очистки (от R(-)-кетопрофена) составляет 99,9%. Результаты фармакокинетических исследований свидетельствуют, что декскетопрофена триметамол быстро и полностью абсорбируется после приема внутрь, а максимальная концентрация в плазме крови достигается быстрее, чем у кетопрофена, и составляет 15–45 мин. До 70–80% препарата выводится с мочой в течение первых 12 ч в основном как ацилглюкуроноконъюгат [1].

В отличие от других НПВП Дексалгин оказывает влияние на все три звена патогенеза болевого синдрома – место возникновения боли (очаг), пути проведения болевого импульса и центральный отдел – восприятие и анализ боли. Следует обратить отдельное внимание на то, что для успешного лечения (и профилактики) острого болевого синдрома принципиально важным является именно блокада выработки простагландинов – медиаторов боли в очаге боли – травмы, воспаления, послеоперационной травмы и т.п.

Формы выпуска, пути введения и режим дозирования препарата представлены в таблице. Анальгезирующий эффект

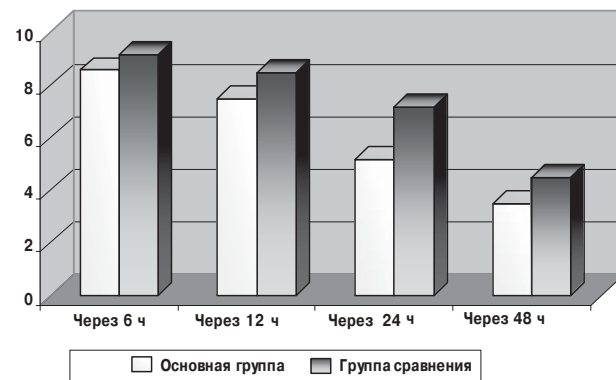
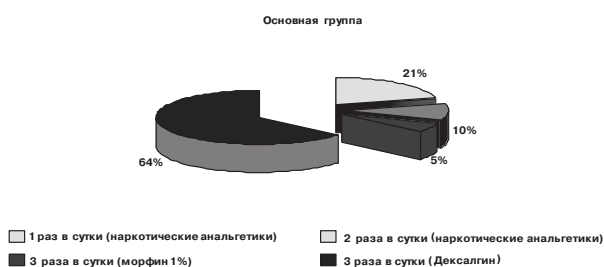


Рис. 4. Оценка интенсивности боли по ВАШ в основной группе и группе сравнения (основная группа – дооперационное применение Дексалгина)





**Рис. 5. Количество пациентов, нуждавшихся в дополнительном обезболивании в послеоперационный период, получавших НПВП в предоперационной подготовке, % (основная группа)**

наступает через 30 мин и продолжается 4–6 ч. Препарат соответствует идеальному фармакологическому профилю анальгетика: короткий  $T_{max}$  (10'–40'), короткий  $T_{1/2}$  (1–2,7 ч), анальгетический эффект до 8 ч (за счет высокой липофильности и проникновения в ткани). Что чрезвычайно важно, фармакодинамика не зависит от путей введения, то есть пероральная форма соответствует биодоступности и эффективности инъекционным формам. Препарат обладает высокой липофильностью – проникновение в ткани, через гематоэнцефалический барьер, возможностью блокирования ЦОГ на периферии и в ЦНС.

Дексалгин блокирует проведение болевых импульсов на уровне задних рогов спинного мозга (за счет деполаризации нейронов). Препарат метаболизируется без участия цитохромов, путем гликозилирования, имеет широкий диапазон доз: 12,5–150 мг/сут, низкую метаболическую нагрузку (только правовращающий изомер).

Дексалгин совместим в «одном шприце» с физиологическими солевыми растворами, лидокаином, морфином, не увеличивает риск геморрагических осложнений при одновременном назначении низкомолекулярных гепаринов (НМГ). Профиль гастроинтестинальной безопасности сравним с селективными ингибиторами ЦОГ-2.

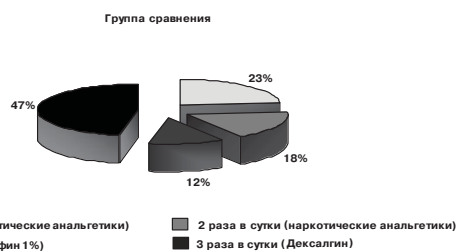
Учитывая многокомпонентность боли, наличие психогенной, соматической и вегетативной составляющей, целесообразно назначение НПВП в комплексе предоперационной подготовки. С учетом фармакодинамических эффектов, препарат назначают за 12 ч до проведения оперативного лечения.

Также, учитывая патогенетическое действие НПВП, декскетопрофен (Дексалгин) избран препаратом для использования в комплексе предоперационной подготовки с целью возможного снижения послеоперационной боли.

**Цель исследования:** изучение клинической эффективности использования декскетопрофена (Дексалгина) в комплексе предоперационной подготовки для снижения интенсивности послеоперационной боли.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 85 пациенток, подготовленных для лапароскопического оперативного вмешательства. Мы выбрали состав исследуемых групп с учетом объема оперативного вмешательства – всем пациенткам предстояло оперативное лечение по поводу образований придатков. Возраст пациенток 23–36 лет. Кисты яичников диагностированы у 67 (78,8%) человек, гидросальпинкс – у 9 (10,5%), прогрессирующая трубная беременность – у 6 (7,0%), воспалительная опухоль придатков – у 3 (3,5%) пациенток. Сопутствующая соматическая патология – нейроциркуляторная дистония у 46 (18,4%), психоэмоциональную лабильность отмечали – у 78 (91,7%) пациенток из общего числа наблюдения. Хронические заболевания пищеварительного тракта констатированы у 15 (17,6%) пациенток, ва-



**Рис. 6. Количество пациентов, нуждавшихся в дополнительном обезболивании в послеоперационный период, не получавших НПВП в предоперационной подготовке, % (группа сравнения)**

рикозное расширение вен нижних конечностей, малого таза у 16 (18,8%) пациенток; сочетанная соматическая патология (включая заболевания почек, тонзиллит, пролапс митрального клапана без нарушения кровообращения, пр.) диагностирована у 51 (60,0%) пациентки.

Пациентки разделены на две клинические группы. Основная группа: 60 пациенток получали Дексалгин *per os* 50 мг (2 таблетки) за 12 ч до проведения оперативного вмешательства. Группа сравнения: 25 пациенток, получавших анальгетики только после проведения оперативного вмешательства. В послеоперационный период пациентки получали декскетопрофен (Дексалгин) 50 мг 3 раза в сутки внутримышечно 2 сут, затем в таблетках по 25 мг (1 таблетка) 2–3 раза в сутки. Морфин в 1-е сутки применяли при дополнительных жалобах на боль, с оценкой по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) более 8.

Оценку эффективности терапии проводили посредством ВАШ. ВАШ: инструкция больному – «перед вами прямая линия длиной 10 см (100 мм). Отметьте уровень силы вашей боли точкой на этой прямой, где начальная точка обозначает отсутствие боли – 0, затем идет слабая боль, умеренная боль, сильная боль и конечная точка – невыносимая боль – 10». Оценка в баллах 0–8.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Наличие у пациенток обеих групп соматической, преимущественно сосудистой и нейроциркуляторной патологии позволило считать обоснованным назначение декскетопрофена (Дексалгина) в качестве предоперационной подготовки для снижения последующих проявлений вегетативной, нервной, психосоматической составляющей боли (в основной группе). В результате предоперационного назначения Дексалгина у пациенток основной группы наблюдения зарегистрировано улучшение показателей шкалы боли, субъективная оценка состояния признана лучшей по сравнению с пациентками группы сравнения.

По ВАШ в группе сравнения болевой синдром оценен в 5–8 баллов, в то время как в основной группе 4–6 баллов (рис. 4). Следует отметить снижение психоэмоционального стресса, возможно, связанного с отсутствием боли, а возможно и ввиду действия препарата на вегетативную и психологическую составляющие боли до возникновения патофизиологического процесса передачи боли.

Следует отметить, что ни в одном наблюдении не было зарегистрировано обострения хронической соматической патологии и, в частности, патологии пищеварительного тракта.

При анализе количества препаратов, применяемых для обезбоживания, отмечено, что в основной группе морфин применяли 1 раз в день у 21% пациенток, в группе сравнения – 23%; 2 раза в день у 10% пациенток основной группы и 18% – группы сравнения и 3 раза в день у 5% и 12% соответственно (рис. 5, 6).

В качестве анальгезии Дексалгин применяли 3 раза в сутки у 64% пациенток основной и 47% пациенток группы сравнения, что свидетельствует о более эффективной анальгезии и существенном сокращении количества назначаемых наркотических анальгетиков.

### Выводы

Применение в предоперационной подготовке декскетопрофена (Дексалгина) до 30% уменьшает количество аналь-

гетических, в том числе наркотических лекарственных средств в послеоперационный период, улучшает комплаенс анальгетической терапии, уменьшает период соматической и социальной реабилитации.

Воздействие декскетопрофена (Дексалгина) на вегетативную, психосоматическую составляющую боли позволяет рекомендовать препарат для назначения в комплексе предоперационной подготовки для улучшения эффекта анальгезии в послеоперационный период.

### Шляхи зниження післяопераційного болю

**О.В. Грищенко, О.Ю. Железняков, В.В. Бобрицька**

Під спостереженням знаходилися 85 пацієнток, підготовлених для лапароскопічного оперативного втручання: 60 пацієнток отримували декскетопрофен (Дексалгін) per os 50 мг (2 таблетки) за 12 год до операції, і 25 пацієнток, які отримували анальгетики тільки після оперативного втручання. У післяопераційний період пацієнтки отримували Дексалгін 50 мг 3 рази на добу внутрішньом'язового 2 доби, потім в таблетках по 25 мг (1 таблетка) 2–3 рази на добу. Морфін у 1-у добу застосовували при додаткових скаргах на біль, з оцінкою за ВАШ понад 8. Застосування в передопераційній підготовці декскетопрофену (Дексалгину) до 30% зменшує кількість анальгетичних, зокрема наркотичних лікарських засобів в післяопераційний період, зменшує період соматичної і соціальної реабілітації.

**Ключові слова:** Дексалгін, передопераційна підготовка, післяопераційний період, анальгезія.

### Ways of decline of postoperation pain

**O.V. Grischenko, A.Yu. Zheleznyakov, V.V. Bobrytska**

Under a supervision were 85 patients, geared-up for laparoscopic operative interference: 60 patients got dexketoprofen (Dexalgin) per os 50 mg (2 pills) 12 hours prior to an operation, and 25 patients, getting analgetics only after operative interference. In the post-operation period patients got dexketoprofen (Dexalgin) 50 mg 3 times per day of intramuscular injections for 2 days, after in pills for 25 mg (1 pill) 2–3 times per days. Morphium in the 1st day was used at additional complaints about pain, with an estimation on a scale VASH more than 8. Application in preparation before operation dexketoprofen (Dexalgin) to 30% diminishes the amount of analgetics, including narcotic medications in a postoperative period, diminishes the period of somatic and social rehabilitation.

**Key words:** dexalgin, preparation before operation, postoperative period, analgesia.

### Сведения об авторах

**Грищенко Ольга Валентиновна** – Харьковская медицинская академия последипломного образования, 61174, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58

**Железняков Александр Юрьевич** – Харьковская медицинская академия последипломного образования, Харьковский городской перинатальный центр, 61174, г. Харьков, Салтовское шоссе, 264

**Бобрицька Виктория Владимировна** – Харьковская медицинская академия последипломного образования, 61174, г. Харьков, Салтовское шоссе, 264. E-mail: bobrytska@mail.ru

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. ДЕКСАЛГИН®: будущее анальгетической терапии уже сегодня//Аптека online. – № 567(46). – 2006 //эл.источник www.apteka.ua/article/34596

2. Левин О.С., Штульман Д.Р. Неврология: справочник практического врача. 7-е изд., доп. и перераб. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – С. 183–200.

3. Чурюканов В.В., Чурюканов М.В. Перспективы направленного поиска анальгетиков: новые «мишени» (лекция)// Анестезиология и реаниматология. – 2003. – № 5. – С. 10–13.

4. Осипова Н.А. Критерии выбора фармакотерапии болевых синдромов (лекция)// Анестезиология и реаниматология. – 2003. – № 5. – С. 13–17.

Статья поступила в редакцию 10.02.2014

# Современный взгляд на роль и место спермицидных контрацептивов в сохранении здоровья женщин

**И.Б. Вовк, О.Ю. Борисюк, Л.Н. Новик**

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

Высокая распространенность аборт и их осложнений приводит к ухудшению репродуктивного здоровья населения. Одним из наиболее распространенных барьерных методов контрацепции является применение спермицидов. В зависимости от этапа развития женского организма возможен дифференцированный подход к выбору предпочтительного метода контрацепции. Вагинальные суппозитории Эротекс являются высокоэффективным и безопасным контрацептивом для местного применения. Кроме того, выявлен его терапевтический эффект при воспалительных заболеваниях слизистой оболочки влагалища.

**Ключевые слова:** контрацепция, спермициды, здоровье женщины, бензалкония хлорид, Эротекс.

Проблема абортов, к сожалению, остается актуальной и в последние десятилетия приобрела наибольшую значимость в связи с неблагоприятной демографической ситуацией, ухудшением интегральных показателей здоровья населения. Так, в 2013 году в Украине показатель количества абортов составил 12,4 на 1000 женщин фертильного возраста, а у девочек-подростков – соответственно 2,4.

Причинами такой ситуации, когда аборт продолжает оставаться основным средством регуляции рождаемости, являются плохая информированность населения о контрацепции, ослабление деятельности государственной системы планирования семьи, нарастающие экономические проблемы.

Аборт и его последствия (особенно септические осложнения) занимают 1-е место (до 26%) в структуре материнской смертности. Высокая распространенность абортов, а, следовательно, и их осложнений, приводят к ухудшению репродуктивного здоровья населения.

Понятие «репродуктивное здоровье» включает в себя нормальную менструальную, детородную функции, гармонию психосексуальных отношений, отсутствие заболеваний. Аборт может привести к нарушению каждой из составляющих репродуктивного здоровья населения.

У 10–20% женщин, перенесших искусственное прерывание беременности, возникают гинекологические заболевания, почти у половины обостряются хронические воспалительные процессы половой сферы.

Отдаленными последствиями искусственного аборта могут быть вторичное бесплодие, трубная беременность, угрожающий выкидыш, самопроизвольные аборты, привычное невынашивание. Различные осложнения абортов приводят к гормональным изменениям, что крайне неблагоприятно сказывается на работе репродуктивной системы.

Учитывая ситуацию в стране, в ближайшее время не приходится рассчитывать на значительное снижение числа абортов. Поэтому основным направлением современной медицины остается пропаганда надежных и безопас-

ных методов контрацепции, улучшение деятельности службы планирования семьи.

Контрацепция – совокупность способов и методов для регулирования рождаемости. С помощью контрацепции осуществляется планирование семьи. Кроме того, контрацепция является способом предохранения от нежелательной беременности, надежным способом профилактики абортов и опасных осложнений, с ними связанных. Одним из наиболее распространенных барьерных методов контрацепции является применение спермицидов, химических соединений, которые разрушают или резко снижают функциональную активность сперматозоидов во влагалище и не дают им проникнуть в матку, тем самым предотвращая наступление беременности.

Спермициды выпускают в различных формах: суппозитории, таблетки, крем, тампоны. Спермициды можно применять и как самостоятельное средство для предохранения от нежелательной беременности и в сочетании с презервативами.

К преимуществам спермицидов относятся: снижение риска заболеваний, передающихся половым путем (ЗППП), отсутствие системного действия на организм, возможность применения во время кормления грудью, успешное сочетание с другими барьерными методами контрацепции (в частности, с презервативом).

К недостаткам можно отнести необходимость введения новой свечи, таблетки или порции крема и соблюдение 5–10-минутного перерыва перед каждым половым актом. Учитывая кратковременность и обратимость действия спермицидов, они не могут отрицательно воздействовать на способность женщины забеременеть в дальнейшем, так как уже к следующему половому акту (без средств контрацепции) оплодотворение станет возможным.

К требованиям, которые предъявляют к противозачаточным средствам, относятся:

1. Высокая надежность (достигающая 97–98%).
2. Безопасность для здоровья как женщины, так и мужчины.
3. Отсутствие тератогенных эффектов при последующих беременностях.
4. Быстрое восстановление репродуктивной функции после отмены контрацептива.
5. Удобство в употреблении.
6. Комфорт в интимной жизни.
7. Доступность и низкая стоимость.

На выбор метода контрацепции оказывают влияние многие факторы, например, возраст женщины, ритм половой жизни, количество половых партнеров, наличие соматической патологии, противопоказаний к использованию отдельных способов контрацепции и др.

В числе требований, предъявляемых к контрацептивным средствам и методам, отмечают и такие, которые име-



ют особое значение при их выборе с учетом возраста. К ним относятся:

- 1) вероятные негативные воздействия контрацептивных препаратов (по возможности не допускаются);
- 2) влияние контрацептивных средств и методов на состояние репродуктивной системы в момент ее созревания (не допускаются в определенные периоды жизни);
- 3) влияние контрацептивных средств на состояние здоровья – на работу некоторых органов и систем (дифференцировка с принятием во внимание отдельных заболеваний и выявление возможных противопоказаний к отдельным контрацептивам);
- 4) наличие параконтрацептивных влияний – как положительных (возможность использования при определенных состояниях и с лечебной целью), так и негативных (исключение при высоком риске).

В зависимости от этапа развития женского организма возможен дифференцированный подход к выбору предпочтительного метода контрацепции.

Так, от рождения до полового созревания главное значение имеет правильное половое воспитание (дома, в дошкольных учреждениях, школе) поскольку рост организма не завершен, продолжается развитие всех органов и систем.

В период полового созревания (до 16–18 лет) происходит становление и развитие репродуктивной системы. В данный возрастной период также приоритетным должно быть правильное половое воспитание. В случае начала половой жизни обоснованным является рекомендация барьерных средств контрацепции, обучение физиологическому методу распознавания фертильности и обязательное использование контрацепции. Наилучшим методом в этот период считается презерватив, предохраняющий не только от нежелательной беременности, но и от ЗППП, СПИДа, кроме того, показано использование спермицидов. С 16 лет допускаются отдельные оральные контрацептивы на срок до полугода с дальнейшей паузой в 3 мес. Максимально допускается 2–3 курса. Допустимым считается назначение гормональной контрацепции комбинированными средствами. Между курсами рекомендуется применение спермицидов или, возможно, их постоянное применение, при обязательном инструктировании по правильному применению спермицида. Внутриматочные противозачаточные средства вводятся нерожавшим молодым женщинам только в единичных случаях.

От полового созревания до брака повышен риск возможного развития воспалительного процесса женских половых органов, ЗППП. Поэтому рекомендуются барьерные средства контрацепции, в том числе спермициды, обладающие дополнительным антисептическим действием, что снижает риск заражения ЗППП. При отсутствии риска заражения ЗППП рекомендуется применение гормональных контрацептивов.

В браке в период реализации генеративной функции рекомендуются обратимые методы контрацепции, физиологический метод, барьерные средства контрацепции, гормональная контрацепция, внутриматочные средства. Также допустимы все другие гормональные методы. В браке возможно сочетание физиологического способа с барьерными средствами. Такое сочетание вполне оправдано. Супружеская пара может с полной безопасностью для собственного здоровья и функционального состояния применять такой метод в течение всего репродуктивного периода.

Особое внимание следует уделять контрацепции и в период лактации. Во время кормления ребенка грудью даже при отсутствии менструации зачатие может произой-

ти, так как менструации предшествует овуляция, о чем женщина зачастую не задумывается. Методы контрацепции в этот период должны быть безопасны и для матери, и для ребенка. Применение оральных контрацептивов в этот период нежелательно. Лучше всего применять барьерный способ, а также спермициды, которые обладают дополнительным увлажняющим действием (свечи). Через 3 мес после родов или через 6 мес после кесарева сечения можно ввести внутриматочную спираль.

В современных условиях большое внимание уделяют кормлению ребенка грудью, так благодаря этому дару природы все лучшее, что есть у мамы передается с ее молоком. Но при этом в послеродовой период у женщины отсутствует менструация, наступает так называемая лактационная аменорея. И многие женщины считают, что если нет менструации, то беременность невозможна. В настоящее время доказано, что если ребенок кормится только молоком в течение первых 6 мес, беременность не наступает. Но в связи с тем, что, начиная с трех месяцев, ребенок получает прикорм, женщина может забеременеть, хотя и нет менструации. Поэтому начиная с 6 нед послеродового периода необходимо учитывать эти физиологические особенности, которые заключаются в необходимости контроля за наступлением возможной беременности, несмотря на отсутствие менструальных циклов.

Учитывая кормление ребенка грудным молоком, в этот период все известные методы планирования семьи не могут быть рекомендованы, кроме барьерных. Важно, что при применении спермицидов, они не всасываются в кровь и грудное молоко, действуя только местно. Еще одним преимуществом спермицидов в форме свечей или крема, является дополнительное увлажняющее действие, что снижает ощущение сухости во влагалище.

После рождения последнего планируемого ребенка учитывается наличие противопоказаний к определенным видам контрацептивов. Рекомендуются физиологический метод, барьерные средства, внутриматочная контрацепция, хирургическая стерилизация, гормональная контрацепция.

В возрасте 35–45 лет при выборе контрацепции важно помнить о курении и других отягощающих факторах. Рекомендуются физиологический метод (предпочтительно совместно со спермицидами), барьерные средства, внутриматочная контрацепция, хирургическая стерилизация, а также контролируемое использование гормональных оральных комбинированных средств и других методов контрацепции.

При наличии мастопатии рекомендуется использование инъекционной гормональной контрацепции, а также оральных контрацептивов с содержанием только прогестагенов. Допускается применение физиологического метода совместно с барьерными женскими средствами.

Для женщин, страдающих фибромиомами матки, если беременность нежелательна, лучше избегать аборт, ведь они способствуют росту опухоли. Внутриматочная контрацепция такой категории женщин противопоказана. Более приемлемым является применение физиологического метода совместно со спермицидами. При наличии фибромиомы матки можно назначать некоторые гормональные средства (гестагенсодержащие), обладающие лечебным эффектом. Наилучшими будут инъекционные контрацептивы пролонгированного действия, таблетки с содержанием только прогестагенов.

Для женщин, у которых по состоянию здоровья беременность недопустима, лучше всего подходят внутриматочные спирали, барьерные мужские и женские средства, хирургическая стерилизация.

В предменопаузальный период рекомендуется применять физиологический метод, барьерные средства, хирургическую стерилизацию, гормональные методы и средства с содержанием только прогестагенов, внутриматочная контрацепция. Часто в этот период появляется сухость влагалища, поэтому применение спермицидов в форме свечей или крема может стать методом выбора.

Таким образом, барьерные методы занимают довольно значительное и обоснованное место в контрацептивных намерениях и половой жизни женщины.

Действие барьерных контрацептивных средств основано на создании препятствий для проникновения сперматозоидов в канал шейки матки и полость матки женщины. Обычно после окончания полового акта сперматозоиды попадают в полость матки через 2–10 мин, но иногда это может происходить и через несколько часов. Как мужчины, так и женщины, могут использовать различные механические и химические (спермициды, которые воздействуют на активность сперматозоидов и влагалищную среду) контрацептивные средства.

В настоящее время все большее внимание репродуктологов и практических врачей привлекает использование химических средств контрацепции (спермициды), которые применяют женщины интравагинально, поскольку существует неотложная потребность в клинических исследованиях новых методов не только регулирования рождаемости, но которые вместе с тем также являются защитой от ЗППП, таких, как вирус иммунодефицита человека (ВИЧ) и хламидиоз. Очевидно, что получение такого метода контрацепции двойного назначения возможно при разработке безопасных, эффективных спермицидов, которые также активны в отношении широкого спектра патогенных организмов. Как справедливо отметил М.М. Lech, новую эру барьерных методов контрацепции следует начинать с разработки новых эффективных и безопасных бактерицидов.

Первое в истории письменное предписание по спермицидной контрацепции можно найти в Ebers Papyrus, компе́ндиуме медицинской практики, написанном в 1550 году до нашей эры.

Действие химических контрацептивных средств основано на их свойстве разрушать сперматозоиды или нарушать их поступательную двигательную активность.

В настоящее время известно более 60 химических веществ и соединений с доказанной спермицидной активностью. Наиболее изученными среди них являются бензалкония хлорид, октоксинол, менфегол. Время контрацептивного действия длится от 15 мин до 24 ч в зависимости от лекарственной формы. Спермициды выпускают в форме вагинальных пенных таблеток, растворимых свечей, пленок, мазей, кремов, гелей, желе, аэрозолей (пен). В Украине продаются вагинальные таблетки и свечи, крем.

При использовании спермицидов также снижается риск ЗППП. Помимо противозачаточного эффекта спермициды на основе бензалкония хлорида обладают антисептическим и антимикробными свойствами, распространяющимися на таких возбудителей инфекции, как хламидии, гонококки, трихомонады, коринебактерии, энтерококки, стафилококки, вирусы простого герпеса II и I типа, грибы рода *Candida*, цитомегаловирус, вирусы гепатита В и ВИЧ. Благодаря антимикробному и антисептическому действию препарата, использование приводит к снижению риска заражения инфекциями, которые передаются половым путем. В наибольшей степени эффективность спермицидов по профилактике венерических заболеваний проявляется при их сочетании с механическими средствами защиты (презервативами, колпачками).

Применение спермицидов является общедоступным методом контрацепции, который может быть использован,

как было описано выше, в любое время, сразу после родов и при любом физическом состоянии (в том числе и при различных экстрагенитальных заболеваниях).

Спермициды следует вводить во влагалище перед половым актом по времени в зависимости от формы выпуска (согласно инструкции). Например Эротекс (наиболее часто применяемый в Украине спермицид) вводят не ранее 4 ч и не позже 5–10 мин перед половым актом.

Несоблюдение этих условий повлияет на эффективность метода контрацепции. Возникновение аллергических реакций, дизурических явлений или инфекции мочевых путей является показанием для прекращения использования данного метода контрацепции. В случае повторных осложнений необходима смена препарата контрацепции.

Спермициды обладают высокой эффективностью при правильном использовании. Кроме контрацептивного эффекта, спермициды оказывают лечебное действие при воспалительных заболеваниях шейки матки и влагалища, а также предохраняют от заражения вирусными и другими венерическими заболеваниями. Химические средства контрацепции не имеют вредных побочных действий, но исключение составляет повышенная индивидуальная чувствительность. При индивидуальной повышенной чувствительности при применении химических средств для контрацепции могут отмечаться следующие симптомы: появление жжения, сухости, раздражения в нижних отделах влагалища. В случае выявления данных симптомов необходимо изменить вид используемой контрацепции.

Сочетание контрацептивных методов дает возможность повысить надежность и ослабить побочные действия и неудобства. Широко применяются комбинации презервативов с химическими средствами контрацепции. Вагинальные диафрагмы, шеечные колпачки и презервативы можно смазывать перед употреблением контрацептивными пастами, гелем. Спермициды и презервативы хорошо сочетаются с физиологическим способом контрацепции.

Среди представленных на рынке спермицидов наибольшее количество составляют препараты, использующие в качестве активного ингредиента бензалкония хлорида. Многочисленные зарубежные исследования клинического использования этих спермицидов показали их высокую эффективность, безопасность и удобство применения, которые определяют его выбор, удовлетворенность и возможность длительного использования.

Бензалкония хлорид, обладая высокой диффузионной способностью, покрывает влагалище защитной пленкой, замедляет двигательную способность сперматозоида и вызывает разрыв мембраны. Таким образом, теряется его способность к оплодотворению яйцеклетки.

Кроме того, бензалкония хлорид оказывает антисептическое, бактерицидное и противовирусное действие в отношении основных возбудителей ЗППП. Так, к нему чувствительны гонококки, энтерококки, стафилококки, коринебактерии, хламидии, микоплазмы, трихомонады, гарднереллы, грибы рода *Candida*, вирусы герпеса, гепатита В, цитомегаловирусы, возбудитель ВИЧ-инфекции. В то же время бензалкония хлорид не влияет на сапрофитную флору влагалища.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящее время в Украине зарегистрированы и доступны несколько спермицидов на основе бензалкония хлорида. Среди них большой популярностью у женщин пользуется Эротекс (СП «Сперко Украина», г. Винница), который выпускается в форме вагинальных суппозиториев, содержащих 18,9 мг бензалкония хлорида, по 5 и 10

штук в упаковке, с добавлением эфирных масел розы, лаванды или лимона, что придает им приятный аромат.

К неоспоримым преимуществам Эротекса относятся:

- практически полное отсутствие противопоказаний;
- удобство применения;
- отсутствие проникновения в кровь и грудное молоко;
- выраженные местные антисептические свойства и активность в отношении основных видов возбудителей ЗППП;

- отсутствие подавления сапрофитной флоры влагалища;
- отсутствие воздействия на гормональный фон организма;
- ценовая доступность, что делает его весьма привлекательным для пользователей.

По данным многочисленных исследований при условии правильного применения в строгом соответствии с инструкцией эффективность Эротекса аналогична эффективности гормональных и внутриматочных противозачаточных средств, но в отличие от них не оказывает негативного влияния на здоровье женщины. Эротекс также обладает увлажняющим эффектом, что является дополнительным преимуществом при выраженной сухости влагалища.

На клинической базе отделения планирования семьи Института педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины было проведено сравнительное клиническое исследование по оценке эффективности и переносимости вагинальных свечей Эротекс и других спермицидов на основе бензалкония хлорида.

Изучали следующие параметры:

- эффективность применения препарата Эротекс в качестве контрацептивного средства;
- частоту развития побочных эффектов;
- переносимость препарата.

В исследовании приняли участие 60 сексуально активных женщин репродуктивного возраста, желающих предупредить наступление непланируемой беременности, из которых 30 применяли препарат Эротекс, 30 – препарат сравнения, спермицид, аналогичный по активному веществу, зарегистрированный в Украине.

Продолжительность исследования для каждой пациентки составляла 3 мес.

Перед началом исследования с пациентками проводили вводный инструктаж, в котором давали обзорную информацию по существующим методам контрацепции, эффективности, преимуществам и недостаткам каждого из них. При согласии включения в исследование было настоятельно рекомендовано применение препарата Эротекс в строгом соответствии с инструкцией. В частности, обязательным было использование с гигиенической целью только чистой воды на протяжении 2 ч до и после полового акта. Запрещено применение мыла для туалета половых органов и спринцевания влагалища. На один половой акт следовало использовать 1 свечу, которую нужно вводить глубоко во влагалище в положении лежа, не позже чем за 5–10 мин до полового акта. Участникам исследования напоминали, что при введении Эротекса во влагалище суппозиторий растворяется за 5–10 мин и действует в течение 4 ч.

Всем женщинам до рекомендации по использованию контрацепции проводили обследование согласно клиническим протоколам. Критериями исключения из исследования были подозрение на возможную беременность на ранних сроках, наличие острых воспалительных заболеваний половых органов. Перед и после исследования проводился гинекологический осмотр, цитологическое исследование шейки матки и бактериологическое исследование вагинальной микрофлоры. В процессе наблюдения за пациентками при необходимости использовали традицион-

ные клинические, лабораторные и инструментальные методы исследования.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У 9 (30%) женщин основной группы был выявлен хронический сальпингофорит, у 4 (13%) – псевдоэрозии шейки матки, у 3 (10%) – бактериальный вагиноз.

Длительность и частота применения составила 2–3 раза в неделю в течение не менее 3 мес.

В ходе исследования контрацептивных неудач не было. Этот результат, как мы считаем, был достигнут в первую очередь благодаря выраженным спермицидным свойствам препарата, а также проведению обучения каждой женщины правилам применения Эротекса и их обязательному строгому соблюдению. Переносимость препарата также оказалась хорошей.

Таким образом, эффективность препарата оценена как хорошая: ни у одной из пациенток в период пользования исследуемого препарата беременность не наступила.

Переносимость препарата была хорошей, за исключением одного случая, когда женщина отмечала покалывание, жжение, зуд в области влагалища. Указанные ощущения исчезли после лечения выявленного сопутствующего вагинального кандидоза.

Динамика последующего наблюдения за пациентками, применявшими данное контрацептивное средство, показала его положительный антисептический и противовоспалительный эффекты у женщин с воспалительными заболеваниями половых органов. Так, все пациентки с явлениями бактериального вагиноза отмечали значительное уменьшение выделений из половых путей, исчезновение зуда слизистой оболочки влагалища. При бактериоскопическом исследовании влагалищных выделений у них отмечено уменьшение количества лейкоцитов в 75% случаев. Бактериологическое исследование, выявившее до начала исследования наличие патогенной кокковой флоры у 9 (30%) женщин, после использования Эротекса показало снижение частоты их выявляемости у 4 (13,5%) при одновременном снижении колонизации более чем в 2 раза. Ни у одной из пациенток не выявлено патологических цитологических изменений эпителия шейки матки.

Исследования слизистой оболочки влагалища и шейки матки показали, что препарат не оказывает отрицательного действия, не нарушает сапрофитную флору влагалища, не влияет на гормональный фон организма.

Отказов в применении препарата по субъективным причинам не было. Все женщины отмечали эстетичность, простоту и удобство применения Эротекса и его хранения.

## ВЫВОДЫ

Результаты проведенного исследования свидетельствуют о высоком контрацептивном эффекте препарата Эротекс. Кроме того, выявлен его терапевтический эффект при воспалительных заболеваниях слизистой оболочки влагалища. Вагинальные суппозитории Эротекс являются высокоэффективным и безопасным контрацептивом для местного применения, а входящие в состав натуральные эфирные масла розы, лаванды, лимона придают им приятный аромат.

Возможность сочетания с другими (барьерными, естественным методом распознавания фертильности) методами контрацепции позволяет при назначении спермицидов в качестве дополнительного контрацептивного метода полностью соблюдать основополагающий принцип медицины – «не навреди». Этот метод приемлем для женщин,



у которых эпизодические половые контакты, так как исключается необходимость длительного использования контрацептивного средства, как вспомогательное средство при пропуске таблетки комбинированного орального контрацептива, а также для подростков, учитывая отсутствие гормонального компонента контрацептива.

Благодаря высокой эффективности, хорошей переносимости и удобству применения, вагинальные суппозитории Эротекс по праву являются препаратом выбора для предупреждения нежелательной беременности и регуляции интергенетических интервалов у женщин активного репродуктивного возраста.

*(Список литературы находится в редакции)*

**Сучасний погляд на роль і місце сперміцидних контрацептивів у збереженні здоров'я жінок  
I.B. Vovk, O.Yu. Borysiuk, L.M. Novik**

Висока поширеність абортів і їхніх ускладнень призводять до погіршення репродуктивного здоров'я населення. Одним з найбільш поширених бар'єрних методів контрацепції є застосування сперміцидів. Залежно від етапу розвитку жіночого організму можливий диференційований підхід до вибору переважного методу контрацепції. Вагінальні супозиторії Еротекс є високоефективним і безпечним контрацептивом для місцевого застосування. Крім того, виявлений його терапевтичний ефект при запальних захворюваннях слизової оболонки піхви.

**Ключеві слова:** контрацепція, сперміциди, здоров'я жінок, бензалконію хлорид, Еротекс

**Contemporary view of spermicides contraceptives role and place in women's health maintainance  
I.B. Vovk, O.U. Borysiuk, L.N. Novik**

High abortions prevalence and their complications lead to decline of reproductive health of population. Spermicides application is one of the most widespread barrier methods of contraception. Depending on female organism stages of development it is eventual the differentiated approach to a choice of contraceptive method. Vaginal suppositories Erotex are highly effective and safe-health contraceptive for local application. In addition, Erotex has therapeutic action in inflammatory diseases of vagina mucous coat.

**Key words:** contraception, spermicides, health of woman, female health, benzalkonium chloride, non-hormonal, Erotex

**Сведения об авторах**

**Вовк Ираида Борисовна** – отдел планирования семьи ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 484-18-71

**Борисюк Олег Юрьевич** – отдел планирования семьи ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 484-18-71

**Новик Лариса Николаевна** – центр планирования семьи ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 484-18-71

*Статья поступила в редакцию 10.06.2014*

# Сучасні підходи до лікування синдрому виснаження яєчників

**А.Г. Корнацька, Г.В. Чубей**

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

У статті наведено результати негормональної терапії у жінок пізнього репродуктивного віку з синдромом виснаження яєчників. Застосування фітозасобу Лайфемін® позитивно впливало на якість життя хворих, сприяло зниженню частоти вазомоторних, психоемоційних та урогенітальних симптомів, нормалізації менструальної функції та гормонального балансу у більшості пацієнток.

**Ключові слова:** синдром виснаження яєчників, негормональна терапія.

Традиційно під старінням репродуктивної системи жінки розуміють власне втрату репродуктивної і менструальної функції. Окремі ознаки згасання репродуктивної функції починають наростати з четвертого десятиліття життя жінки. На репродуктивну функцію яєчників істотно впливає соматичне і психічне здоров'я жінки. Точна природа передчасного вимикання функції яєчників залишається нез'ясованою. Цей стан описується як «багатофакторний синдром», котрий є результатом складних взаємозалежностей демографічних, анамнестичних, фізіологічних, психологічних факторів ризику, а також дефекти в структурах гонадотропінів або їхньої дії [1]. Найбільш частими причинами, які призводять до формування яєчничкової недостатності, вважають стресові ситуації. Існує прямий причинний зв'язок або статистично значуща асоціація між впливом стресу і порушеннями репродуктивної функції [6].

Припинення функції яєчників у жінок репродуктивного віку внаслідок виснаження фолікулярного апарату призводить до різкого зниження рівня статевих стероїдів. Синдром виснаження яєчників (СВЯ) – мультифакторна патологія, яка характеризується вторинною гіпергонадотропною аменореєю на тлі дефіциту статевих стероїдів і має різноманітну симптоматику. Частота даного синдрому коливається від 1% до 3% і становить 10% у структурі вторинної аменореї; є однією з форм передчасної яєчничкової недостатності, суть якої в тому, що нормально сформовані яєчники припиняють свою функцію раніше звичайного або очікуваного часу менопаузи (до 49,1 року) [4].

Безліч факторів відіграють роль у виникненні цього захворювання, причому як середовищних, так і спадкових. Майже у 80% хворих виявлено дію несприятливих факторів ще в період внутрішньоутробного розвитку, в пре- і пубертатний періоди. Установлено, що в 46% випадків родички першого та другого ступеня споріднення мали порушення менструальної функції і порівняно часто ранній клімакс (38–42 роки). Однією з причин раннього виснаження функції яєчників можуть бути генні мутації, успадковані або виниклі de novo. Не виключається можливість аутоімунних порушень. Але на жаль, в більшості випадків, розвиток синдрому виснаження яєчників визначається способом життя жінки, хронічними стресами, синдромом хронічної втоми, частими абортами, обтяженим гінекологічним анамнезом.

Діагностика СВЯ заснована на появі аменореї у жінок репродуктивного віку (не менше 4-х міс.), безплідді, вазомоторних ознаках, підвищенні рівня гонадотропінів (до 40 МО/м).

Фундаментальні дослідження виявили наявність різних типів естрогенових ( $\alpha$  і  $\beta$ ), прогестеронових (А і Б) і тестостеронових рецепторів не тільки в репродуктивних органах-мішенях, а й практично у всіх органах і системах, що призводить до системних порушень організму в цілому [2].

Результати проведених досліджень свідчать, що в розвитку системних порушень у разі недостатності яєчників головну роль відіграє порушення гормонального гомеостазу – розвиток естрогендефіцитного стану [3]. У більшості випадків маніфестація синдрому виснаження яєчників відбувається за типом вторинної аменореї, коли жінки звертаються до гінеколога з черговою затримкою менструації.

За наявності дефіциту статевих гормонів можуть виникати так звані клімактеричні розлади. До них відносяться вазомоторні порушення: припливи жару, пітливість, серцебиття, гіпертензія, головний біль; психоемоційні: безсоння, депресія, дратівливість, ослаблення пам'яті, зниження лібідо. Крім того, відомо, що естрогени модулюють безліч функцій головного мозку, потенційно впливаючи на настрій і поведінку, а також, загалом, позитивно впливаючи на стан ментальної сфери [5]. Таким чином дефіцит естрогенів призводить до афективних розладів, клімактеричного неврозу. Окрім того, усвідомлення пацієнткою діагнозу СВЯ, ускладнює і так нестабільний психоемоційний фон пацієнтки, вводячи її в стан ще більшої пригніченості та депресії. На існуючі симптоми накладається плаксивість, напади дратівливості, відчуття страху, тривоги, апатія. Тому запорукою успішної терапії у пацієнток з СВЯ насамперед є стабілізація психічного стану пацієнтки. З часом з'являються урогенітальні прояви: сухість, свербіж і печіння в піхві, диспареунія, цисталгія, нетримання сечі, що негативно впливає на якість життя жінки. Недостатність яєчників є фактором ризику розвитку важких серцево-судинних захворювань, остеопорозу, хвороби Альцгеймера.

Незважаючи на те, що не визначені чіткі критерії діагностики, одними з основних діагностичних критеріїв СВЯ вважають значне підвищення рівня гонадотропінів, особливо фолікулостимулюючого гормону (ФСГ), різке зниження вмісту естрогенів, зменшення розмірів матки і яєчників і відсутність у них фолікулів.

Це умовні параметри, оскільки зміна ФСГ не є високоспецифічним показником для СВЯ, крім того не є критерієм оцінки виснаження оваріального резерву. В останньому контексті більш специфічним вважається визначення рівня антимюллерова гормону (АМГ). Відмінною рисою захворювання є поліпшення загального стану хворих на тлі терапії естрогенами.

Лікування пацієнток із СВЯ спрямоване на профілактику і терапію естрогендефіцитного стану. Ступінь усвідомлення жінками значення діагнозу СВЯ, як згасан-

ня репродуктивної функції, ятрогенні фактори і фактори навколишнього середовища, куріння значно впливають на результати лікування таких хворих. У жінок з передчасним естрогенним дефіцитом засобом вибору профілактики і лікування СВЯ є гормональна терапія. Незважаючи на широкий арсенал патогенетично зумовлених засобів гормональної корекції, їхнє призначення не завжди можливо, а також не завжди ефективно. Слід також враховувати, що при наявності у хворої ендогенної депресії гормональна терапія може спровокувати ускладнення симптоматики та поглиблення депресії. За наявності протипоказань до замісної гормонотерапії або відсутності бажання жінки застосовувати гормони, методом вибору стає застосування фітоестрогенів [4, 7].

**Мета дослідження:** оцінка клінічної ефективності застосування фітокомплексу Лайфемін® у пацієнок пізнього репродуктивного віку з передчасною недостатністю функції яєчників.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження включено 30 пацієнок віком 35–45 років зі скаргами на порушення менструальної функції у вигляді подовження або зменшення тривалості циклу і скудних менструацій та клімактеричні симптоми.

Загальноклінічні методи дослідження включали в себе аналіз даних анамнезу, суб'єктивних скарг, об'єктивне дослідження органів репродуктивної системи. Стан гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи вивчали за даними рівнів гонадотропних та стероїдних гормонів в плазмі крові методом ІФА. Визначення зазначених показників проводили із застосуванням стандартних методик.

З метою зменшення вираженості проявів клімактеричного синдрому гіпоестрогенії призначали фітокомплекс Лайфемін® по 1 капсулі 1 раз на добу незалежно від споживання їжі протягом 3 міс.

До складу фітопрепарату Лайфемін® входять натуральні рослинні екстракти: хмелю, кореня пуерарії лопатної, кореневища циміцифуги, коренів дудника китайського та дикого ямсу – додаткових джерел природних естроген-прогестагенних гормоноподібних сполук і перлинного порошку як джерела природного кальцію.

Lifenol® – стандартизований екстракт хмелю (виробництво «NATUREX», Франція), за функціональними властивостям близький до естрогену, проявляє потужну естрогенну дію.

Екстракт кореня пуерарії лопатної містить ізофлавонони, які, крім естрогенної активності, також мають потужні антиоксидантні властивості, що сприяють зниженню тону судин та нормалізації підвищеного артеріального тиску.

Циміцифуга рацемоза містить активні речовини – тритерпенові глікозиди, які впливають на естрогенові рецептори мозку, нормалізують обмін серотоніну, дофаміну і гормонів, що приводить до нормалізації активності центру терморегуляції, попереджаючи появу припливів. Допамінергічна дія CR, яка здійснюється через допамінові (D2) рецептори, та її серотонінергічна активність сприяє зниженню частоти та інтенсивності припливів, обумовлюють антидепресивну дію та здійснює виражений позитивний вплив на сон (раннє засинання, зменшення частоти нічних пробуджень) [1].

Екстракт кореня дудника китайського сприяє підвищенню рівня власних естрогенів.

Екстракт дикого ямсу містить стероїдні фітогормони – попередники прогестерону та інших статевих гормонів, перешкоджає розвитку атеросклерозу, проявляє спазмолітичні властивості.

Перлинний порошок – джерело іонів кальцію, вітамінів та мінералів, які в комплексі з органічними кислотами мають найкращу біодоступність та біологічну активність, перешкоджають розвитку остеопорозу, зберігають тургор шкіри, покращують стан нігтів і волосся.

На особливу увагу заслуговують седативні та нейротропні можливості фітокомплексу Лайфемін®, що особливо важливо для пацієнок із СВЯ. Хмель (Lifenol®) – добре відома лікарська рослина своєю заспокійливою дією. Седативний ефект хмелю пов'язують з наявністю в шишках хмелю лупуліну, що надає заспокійливу дію на ЦНС за рахунок посилення активності нейромедіатора гамма-аміномасляної кислоти (ГАМК) [8]. Окрім хмелю, такі рослини як пуерарія, циміцифуга та дудник китайський теж виявляють психостабілізуючі та адаптогенні властивості.

Комплексний вплив естроген-гестагенного фітопрепарату Лайфемін® на організм, зумовлений сумациєю та взаємним потенціюванням ефектів біологічно активних речовин, забезпечує ефективну та безпечну корекцію гіпоестрогенної недостатності, сприяє стабілізації обмінних процесів та нормалізації психо-емоційного стану жінки.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Динаміку вираженості вазомоторних та емоційних порушень оцінювали через 3 міс лікування. Якщо до початку терапії 22 (73,3%) жінки зазначали припливи жару, пітливість, серцебиття різного ступеня вираженості, то після терапії з використанням фітокомплексу Лайфемін® протягом 3 міс дані порушення виявляли тільки у 4 (13,3%) жінок.

Перед початком терапії 23 (76,7%) пацієнтки скаржилися на порушення сну, у всіх пацієнок відзначали дратівливість. Після 3 міс лікування у 16 (53,3%) пацієнок нормалізувався сон, зникли скарги на дратівливість. Значно покращився психологічний стан жінок.

Трофічні зміни в урогенітальному тракті, які проявлялися сухістю слизової оболонки, диспареунією, вагінітами, циститами, після 3 міс виявлялися рідко. Також встановлено тенденцію до поліпшення трофіки шкіри та слизової оболонки вульви і піхви.

Під час оцінювання характеру менструального циклу було виявлено певні відмінності у характері менструальної функції залежно від віку. У переважній більшості жінок віком до 40 років менструальний цикл був регулярним зі зменшенням тривалості менструації та об'єму крововтрати. У кожній другій жінки віком від 40 до 45 років спостерігалось скорочення або подовження менструального циклу та скудні менструації. На тлі лікування відзначалась нормалізація менструальної функції у всіх пацієнок. За своєю тривалістю та інтенсивністю кров'янисті виділення були порівнянні з нормальною менструальною крововтратою. Середня тривалість менструації склала  $4,8 \pm 0,6$  днів, а циклу  $26,7 \pm 1,3$  днів. Змін при УЗД органів малого таза після 3 міс терапії не виявлено.

Аналіз показників гормонального гомеостазу свідчить про підвищення базальних рівнів гонадотропних гормонів у жінок пізнього репродуктивного віку з гіпоменструальним синдромом, а саме ФСГ – у 3 рази до  $12,8 \pm 1,5$  МО/л та лютеїнізуючого гормону (ЛГ) у 2,8 рази до  $12,6 \pm 1,4$  МО/л. У процесі терапії препаратом Лайфемін® через 3 міс відзначено зниження рівня ФСГ до  $7,8 \pm 1,2$  МО/л, а ЛГ – до  $8,1 \pm 1,4$  МО/л. До початку лікування відзначалося зниження естрадіолу в сироватці крові в 2 рази до  $0,13 \pm 0,02$  нмоль/л і його зростання до  $0,22 \pm 0,03$  нмоль/л через 3 міс, що відповідало показникам ранньої фолікулінової фази менструального циклу.



Таким чином, рівень досліджуваних гормонів через 3 міс не відрізнявся від показників здорових жінок репродуктивного віку, що підтверджує ефективність проведеного лікування.

### ВИСНОВКИ

Результати проведеного клінічного дослідження свідчать, що Лайфемін®, який містить стандартизовані рослинні екстракти з естрогенною активністю є високоефективним засобом для лікування і профілактики пору-

шень, що є наслідком гіпоестрогенії у жінок пізнього репродуктивного віку. Установлено хорошу переносимість препарату у всіх пацієнток.

Аналіз якості життя пацієнток через 3 міс лікування показав позитивну динаміку загального самопочуття, зниження частоти вазомоторних, психоемоційних та урогенітальних симптомів, нормалізацію менструальної функції та гормонального балансу у більшості пацієнток, що дозволяє рекомендувати Лайфемін® з метою поліпшення якості жінок із проявами СВЯ.

### Современные подходы к лечению синдрома истощения яичников А.Г. Корнацкая, Г.В. Чубей

В статье приведены результаты негормональной терапии у женщин позднего репродуктивного возраста с синдромом истощения яичников. Применение фитопрепарата Лайфемин® положительно влияло на качество жизни больных, способствовало снижению частоты вазомоторных, психоэмоциональных и урогенитальных симптомов, нормализации менструальной функции и гормонального баланса у большинства пациенток.

**Ключевые слова:** синдром истощения яичников, негормональная терапия.

### Modern approaches to treatment premature ovarian insufficiency A.G. Kornatska, G.V. Chubei

There were presented the results of non-hormonal therapy in women of late reproductive age with premature ovarian insufficiency. Application phytopreparation Lifemin® rendered positive effect on quality of life, helped to reduce the frequency of vasomotor, psychoemotional and urogenital symptoms, contributed to the normalization of menstrual function and hormonal balance in most patients.

**Key words:** premature ovarian insufficiency, non-hormonal therapy.

### Сведения об авторах

**Корнацкая Алла Григорьевна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 489-47-41. E-mail: alla.kornatska@gmail.ru.com

**Чубей Галина Валериевна** – ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», 04050, г. Киев, ул. Платона Майбороды, 8; тел.: (044) 483-38-61. E-mail: chubey\_galina@bigmir.net

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Марченко Л.А. Преждевременная недостаточность функции яичников: патогенез, диагностика и заместительная гормональная терапия / Л.А. Марченко, Г.В. Тагиева, Л.М. Ильина // Гинекология. – 2004. – № 6 (6). – С. 315–319.
2. Бутовская О.Н. Клинический опыт использования препарата Фемостон 2/10 у женщин позднего репродуктивного возраста с преждевременным истощением функции яичников / О.Н. Бутовская // Русский медицинский журнал. – 2006. – № 26. – С. 1958–1960.
3. Каюпова Н.А. Оценка терапии системных нарушений при преждевременной недостаточности яичников / Н.А. Каюпова, И.К. Манасова // «Новости медицины и фармации». – 2010. – № 9 (325). – <http://www.mif-ua.com>
4. Веропотвелян П.Н. Современный взгляд на синдром преждевременной недостаточности яичников / П.Н. Веропотвелян, Н.П. Веропотвелян, А.А. Бондаренко // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2012. – № 1. – С. 48–56.
5. Зозуля И.С., Боброва В.И., Грицай А.В. // Гормоны и мозг. – 2008.
6. Лившиц А.Б. Генетические аспекты преждевременного истощения яичников / Лившиц А.Б., Лившиц Л.А., Кравченко С.А. // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2006. – № 1.
7. Татарчук Т.Ф., Кваша Т.И., Лукьянова И.С., Дзюба Е.И. Предупреждение синдрома истощения яичников после гистеректомии в репродуктивном возрасте // Репродуктивное здоровье женщины. – 2002. – № 1 (10). – С. 85–87.
8. Franco L, Sánchez C, Bravo R, Rodriguez A, Barriga C, Juárez JC. The sedative effects of hops (*Humulus lupulus*), a component of beer, on the activity/rest rhythm/Acta Physiol Hung. 2012 Jun;99(2):133-9.

Статья поступила в редакцию 16.06.2014

# Оценка опыта применения комбинированного растительного лекарственного препарата у беременных (многоцентровое ретроспективное наблюдательное исследование)

**В.Н. Серов<sup>1</sup>, И.И. Баранов<sup>1</sup>, Н.В. Протопопова<sup>2</sup>, Л.В. Ткаченко<sup>3</sup>, И.И. Кукарская<sup>4</sup>**

<sup>1</sup>ФБГУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова Минздрава России, г. Москва

<sup>2</sup>ГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет, Россия

<sup>3</sup>ФУВ ГОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет, Россия

<sup>4</sup>ГОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академия, Россия

Акушерство и гинекология № 9 /2013

**Цель исследования.** Оценка опыта применения комбинированного растительного препарата Канефрон® Н у беременных (многоцентровое ретроспективное наблюдательное исследование).

**Материалы и методы.** Группа исследования – 550 пациенток, беременности которых закончились родами. 480 женщин (1-я – основная группа) применяли Канефрон® Н на различных сроках беременности, 70 женщин (2-я – группа сравнения) Канефрон® Н не применяли. Медицинская документация анализировалась уже по завершении беременности. Препарат Канефрон® Н назначали беременным профилактически и в составе комплексной терапии при различных формах инфекций почек и мочевыводящих путей. Канефрон® Н в форме драже принимали 402 беременные, в форме капель – 51, в драже и в каплях (последовательно) – 27. Всем пациенткам проводили комплексное клинико-лабораторное обследование, включающее общий анализ крови, мочи, анализы мочи по Нечипоренко, ультразвуковое исследование почек, бактериологическое исследование мочи. Состояние плода оценивали на основании динамической ультразвуковой биометрии, доплерометрического исследования кровотока в сосудах матки, плаценты и пуповины, кардиомониторного исследования.

**Результаты исследования.** У 12 из 32 женщин с бессимптомной бактериурией (основная группа) было проведено эффективное лечение Канефроном Н без применения антибиотиков. Рецидивов бактериурии не было. 30 пациенток с острым циститом и 48 женщин с обострением рецидивирующего цистита получали Канефрон® Н вместе с антимикробными препаратами. На фоне лечения Канефроном Н у всех пациенток наблюдалось уменьшение симптоматики обострения цистита, кроме того, результаты свидетельствуют о достоверном ( $p < 0,05$ ) снижении частоты реинфекции и увеличение межрецидивных периодов. Если рецидивы и возникали, они протекали легче на фоне приема Канефрона Н. 56 беременных с гестационным пиелонефритом и 132 женщины с обострением хронического пиелонефрита получали Канефрон® Н (основная группа) вместе с терапией антибиотиками. Включение Канефрона Н в терапию пиелонефрита у беременных существенно повышало ее эффективность: быстрее уменьшалась выраженность стихания обострения, снижалось число рецидивов. Это позволило уменьшить количество повторных курсов антибактериальной терапии во время беременности и, возможно, снизило частоту хронизации почечной инфекции после перенесенного гестационного пиелонефрита. Исследование также оценило безопасность препарата Канефрон® Н для плода и новорожденного. Частота пороков развития детей, матери которых принимали Канефрон® Н, оказалась несколько ниже, чем в популяции.

**Выводы.** Проведенное исследование не выявило признаков фетотоксического действия Канефрона Н, что делает возможным применение его на всех сроках беременности. Суммарные эффекты Канефрона Н (улучшение почечного кровотока с усилением клубочковой фильтрации, положительное влияние на уродинамику, антибактериальные и противовоспалительные свойства, стимуляция восстановительных процессов в почечном эпителии) в сочетании с высокой степенью безопасности позволяет использовать его у беременных для лечения и профилактики рецидивирования хронических и острых инфекций мочевыводительной системы.

**Ключевые слова:** Канефрон® Н, мочевые инфекции, цистит, пиелонефрит, бессимптомная бактериурия, отсутствие фетотоксического действия.

Проблема инфекций мочевыводящих путей у женщин имеет в настоящее время медико-социальный характер, поскольку затрагивает не только физическое здоровье женщины и ее сексуальную жизнь, но и приводит к нарушению репродуктивной функции и снижению трудоспособности. За последние 20 лет количество беременных с заболеваниями почек возросло в 4 раза. В 2008–2010 гг. в России практически у каждой пятой беременной была выявлена патология мочеполовой системы.

Функциональные изменения, происходящие в организме женщины во время беременности, сами по себе увеличивают риск развития инфекционной патологии мочевыводящей системы. Так, большая часть случаев пиелонефрита у беременных – это так называемый гестационный пиелонефрит, то есть острое заболевание, впервые возникшее во время беременности.

Общезвестна тесная взаимосвязь инфекционной патологии мочевыводящей системы с высоким риском развития осложнений беременности и родов (преэклампсия, анемия, плацентарная недостаточность, гипотрофия и гипоксия плода, послеродовые и перинатальные осложнения).

Лечение персистирующей или хронической инфекции мочевыводящих путей у беременных и эффективная санация от бактерионосительства в настоящее время являются большой проблемой. Прежде всего это объясняется резистентностью к антибиотикам микроорганизмов, формирующих биопленки. Биопленки – это очаг инфекции, состоящий из одних микроорганизмов или сообщества микроорганизмов, который имеет свою структуру, принципы жизнедеятельности и жизнеобеспечения и системы защиты от неблагоприятных механизмов защиты хозяина и антимикробных средств [1]. Помимо коккобациллярной флоры, в генезе инфекционной патологии мочевыводящих путей значительную роль играет также микоплазменная инфекция (уреаплазмы, микоплазмы), что имеет особое

значение при решении вопроса о назначении терапии пациентам с рецидивирующими формами воспалительного процесса.

В последние годы возрос интерес исследователей и практических врачей к целебным свойствам растений и созданных на их основе фитопрепаратов. Важным преимуществом лекарственных средств растительного происхождения считается их безопасность. Особенно ценным это преимущество становится в акушерской практике, где безопасность лекарства – это не только хорошая переносимость, высокая комплаентность и, как следствие, возможность длительного применения, но и обязательное отсутствие отрицательного влияния на состояние плода и здоровье будущего ребенка.

Одним из наиболее назначаемых беременным препаратов является Канефрон® Н (Бионорика, Германия) – комплексный растительный препарат, обладающий целым рядом лечебных эффектов: диуретическим, противовоспалительным, спазмолитическим, антибактериальным и нефропротективным. В состав Канефрона Н входят: трава золототысячника (*Herba Centaurii*), корень любистка (*Radix Levistici*) и листья розмарина (*Folia Rosmarini*). Результаты многочисленных наблюдений свидетельствуют, что благодаря разнонаправленному лечебному действию на мочевыделительную систему Канефрон® Н в течение многих лет с успехом применяют у беременных с инфекциями верхних и нижних мочевых путей, при гломерулярных болезнях почек, мочекаменной болезни, преэклампсии, отеках и микроальбуминурии любого генеза. При этом во всех работах, как правило, подчеркивается хорошая переносимость препарата, отсутствие побочных эффектов, которые бы заставили прервать его прием [2–21].

Особого внимания заслуживают несколько достаточно крупных исследований, выполненных в ведущих учреждениях страны на значительном клиническом материале: 1) 300 наблюдений в 2004–2008 гг. в ФГБУ Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кула-

кова Минздрава России [9]; 2) 109 наблюдений там же (2007 г.) [5]; 3) 132 наблюдения в Санкт-Петербургской медицинской академии последипломного образования Минздрава России (2004 г.) [13]; 4) 115 наблюдений там же (2006 г.) [14]. В указанных работах продемонстрировано, что Канефрон® Н в качестве монопрепарата или в комбинации с другими лекарственными средствами способствовал улучшению течения патологического процесса в почках во время беременности, снижению частоты и тяжести таких осложнений беременности, как плацентарная недостаточность и преэклампсия. Это делало возможным продолжение беременности.

**Цель исследования:** оценка эффективности применения препарата Канефрон® Н в профилактике и лечении заболевавшей мочевыделительной системы у беременных, а также определение влияния приема препарата Канефрон® Н на течение и исход беременности, состояние плода и новорожденного на основании результатов ретроспективного анализа медицинской документации.

Мы исходили из того, что растительное происхождение любого лекарственного препарата не может являться *a priori* доказательством отсутствия у него тератогенных и фетотоксичных свойств. Поэтому Российское общество акушеров-гинекологов (РОАГ) выступило инициатором и координатором ретроспективного наблюдательного многоцентрового исследования, цель которого состояла в изучении безопасности и клинической эффективности применения препарата Канефрон® Н в акушерской практике. К участию в исследовании были привлечены крупные лечебные учреждения в разных регионах страны: клинические базы кафедры акушерства и гинекологии ФУВ ГОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет, кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ППС ГОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академия, кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет.

Таблица 1

Варианты применения препарата Канефрон Н

Нозология	Профилактика прием	Монотерапия	В сочетании с АБ	В сочетании с другими препаратами	Всего
Бессимптомная бактериурия	-	8	20	4	32
Цистит острый	-	4	8	18	30
Цистит рецидивирующий, обострение	-	-	16	32	48
Цистит хронический, профилактика	70	-	-	-	70
Пиелонефрит гестационный (в сочетании с АБ)	-	-	56	-	56
Пиелонефрит хронический, обострение (в сочетании с АБ)	-	-	48	84	132
Пиелонефрит хронический, профилактика	112	-	-	-	112
Итого	182	12	148	138	480

Таблица 2

Сроки начала приема препарата

Нозология	I триместр	II триместр	III триместр	Всего
Бессимптомная бактериурия	6	16	10	32
Цистит острый	12	14	4	30
Цистит рецидивирующий, обострение	22	20	6	48
Цистит хронический, профилактика	10	52	8	70
Пиелонефрит гестационный (в сочетании с АБ)	8	42	6	56
Пиелонефрит хронический, обострение (в сочетании с АБ)	16	98	18	132
Пиелонефрит хронический, профилактика	13	79	20	112
Итого	87	321	72	480



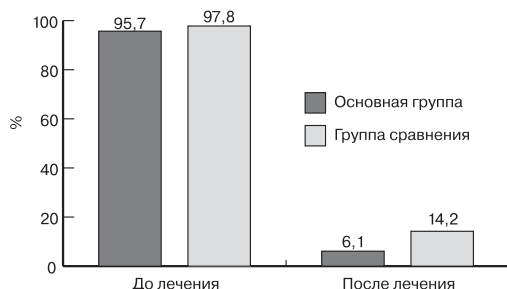


Рис. 1. Динамика дизурических явлений у беременных с острым циститом

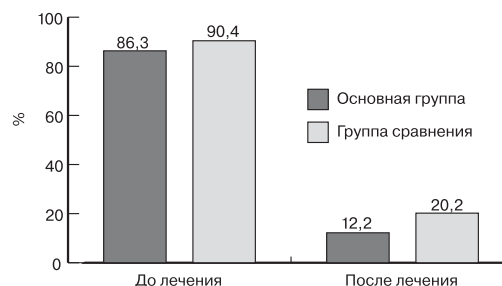


Рис. 2. Динамика дизурических явлений у беременных с обострением рецидивирующего цистита

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ**

Исследователями была изучена и проанализирована медицинская документация 550 женщин, беременности которых закончились родами. Из них 480 женщин в различные сроки принимали препарат Канефрон® Н (основная группа), 70 женщин препарат не принимали (группа сравнения). Во всех случаях исследование носило ретроспективный характер, то есть анализировалась медицинская документация уже по завершении беременности.

Возраст беременных составлял 17–44 года, в среднем 31±1,6 года. Первородящих было 223, повторнородящих – 327. В анализ не были включены случаи многоплодной беременности, а также беременности, наступившие в результате использования вспомогательных репродуктивных технологий.

Препарат Канефрон® Н назначали беременным профилактически и в комплексной терапии при различных формах инфекций почек и мочевыводящих путей (табл. 1). Канефрон® Н в форме драже принимали 402 беременные, в форме капель – 51, в драже и в каплях (последовательно) – 27.

В I триместре прием Канефрона Н начали 87 беременных, во II триместре – 321 беременная, в III – 72 беременные (табл. 2).

В анализ включали пациенток, использовавших Канефрон® Н в дозе 6 драже в день или 150 капель в день, у которых продолжительность приема фитопрепарата составила не менее 3 нед подряд. Наблюдавшиеся беременные принимали Канефрон® Н одним или несколькими курсами. Общая продолжительность приема препарата при различных нозологиях варьировала от 3 до 26 нед (табл. 3).

Группу сравнения составили 70 беременных, которые не принимали Канефрон® Н, но получали комплексное лечение в связи с бессимптомной бактериурией (9), острым циститом (8), обострением рецидивирующего цистита (13), гестационным пиелонефритом (16), обострением хронического пиелонефрита (24). Беременные группы сравнения не отличались от беременных основной группы по возрасту, паритету, частоте осложненной беременности на момент назначения лечения.

Всем пациенткам проводили комплексное клинико-лабораторное обследование, включающее общий анализ крови, мочи, анализы мочи по Нечипоренко, ультразвуковое исследование почек, бактериологическое исследование мочи.

Состояние плода оценивали на основании динамической ультразвуковой биометрии, доплерометрического исследования кровотока в сосудах матки, плаценты и пуповины, кардиомониторного исследования.

Статистическую обработку результатов, полученных во время исследования, проводили с помощью программ Excel v.8.0 Microsoft и Statistica for Windows v.5.1 StatSoft Inc. по стандартным методикам вычисления показателей описательной статистики.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

*Бессимптомная бактериурия*

У 32 беременных основной группы и у 9 беременных группы сравнения был установлен диагноз **бессимптомной бактериурии**. В посевах мочи у 85,4% из них выявлен рост *E. coli*, у 6,3% – *Proteus spp.*, у 4,2% – *Klebsiella spp.*, у 4,2% – *Staphylococcus saprophyticus*. Большинство штаммов выделенных микроорганизмов обладало множественной резистентностью к антибактериальным препаратам, что вызвало значительные трудности при подборе антибиотиков для терапии, особенно в ранние сроки беременности.

Антимикробное и антиадгезивное действие Канефрона Н позволило эффективно провести лечение бессимптомной бактериурии с помощью этого препарата без назначения антибиотиков у 12 из 32 беременных основной группы. После приема препарата в течение 3 нед по 2 драже 3 раза в сутки лишь у 5 больных в моче высевалась *E. coli* в количестве 10<sup>4</sup> КОЕ/мл, что потребовало назначения повторного курса Канефрона Н в течение последующих 3 нед. В оставшиеся сроки беременности пациентки регулярно применяли препарат. Рецидивов бактериурии не было.

*Острый цистит и обострение рецидивирующего цистита*

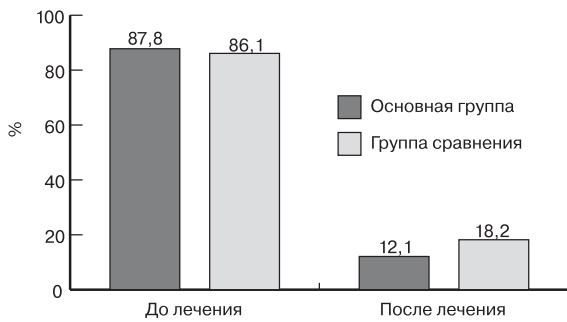
В исследование вошли 30 беременных с острым циститом и 48 женщин с обострением рецидивирующего цистита, получавших Канефрон® Н вместе с антимикробной терапией защищенными полусинтетическими пенициллинами или нитрофуранами (основная группа), а также 8 и 13 женщин группы сравнения соответственно, которым фитопрепарат не был назначен.

На фоне лечения все пациентки отметили снижение симптоматики, уменьшение боли в области мочевого пузыря, исчезновение резей, связанных с мочеиспусканием. В обеих группах

Таблица 3

**Длительность приема препарата**

Нозология	3 нед	4–6 нед	7–12 нед	Более 12 нед	Всего
Бессимптомная бактериурия	9	21	2	-	32
Цистит острый	2	27	1	-	30
Цистит рецидивирующий, обострение	3	41	4	-	48
Цистит хронический, профилактика	22	45	3	-	70
Пиелонефрит гестационный (в сочетании с АБ)	2	29	25	-	56
Пиелонефрит хронический, обострение (в сочетании с АБ)	3	64	38	27	132
Пиелонефрит хронический, профилактика	17	46	46	3	112
Итого	58 (12,1%)	273 (56,9%)	119 (24,8%)	30 (6,3%)	480



**Рис. 3. Динамика бактериурии у беременных с гестационным пиелонефритом**

снижение частоты дизурических явлений при остром цистите и при обострении хронического цистита на фоне терапии было статистически значимым ( $p < 0,05$ ). При этом процент пациентов с сохранившимися, несмотря на лечение, дизурическими явлениями в группе беременных, не получавших Канефрон® Н, было в 2,3 (острый цистит) и 1,6 (обострение рецидивирующего цистита) раза выше, чем в основной группе (рис. 1 и 2).

Кроме того, полученные результаты свидетельствуют о достоверном ( $p < 0,05$ ) снижении частоты реинфекции нижних мочевых путей у беременных, получавших Канефрон® Н в качестве дальнейшего противорецидивного лечения по сравнению с пациентками, не получавшими данный препарат. Аналогичная закономерность прослеживается в отношении результатов сохранения ремиссии после проведенного курса лечения – в основной группе отмечено отсутствие рецидивов цистита в течение месяца приема Канефрона Н, в то время как в группе сравнения у 30% пациентов отмечены рецидивы. В течение следующего месяца наблюдения рецидив заболеваний отмечался у 21% больных группы сравнения, в то время как в основной группе – только у 7,2% пациенток. Также наблюдалось увеличение интервалов между обострениями заболеваний, при этом сами обострения протекали в более легкой форме.

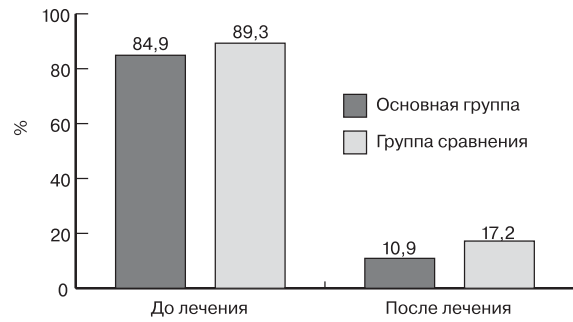
Следовательно, при лечении как острого цистита, так и персистирующей бактериальной инфекции нижних мочевых путей, растительный препарат Канефрон® Н выступает эффективным и безопасным средством.

*Гестационный пиелонефрит и обострение хронического пиелонефрита*

В данном исследовании проведен анализ течения заболевания у 56 беременных с гестационным пиелонефритом и 132 женщин с обострением хронического пиелонефрита, получавших Канефрон® Н вместе с терапией антибиотиками (основная группа), а также 16 и 24 женщины группы сравнения (с аналогичной патологией), которым фитопрепарат соответственно не был назначен.

Лабораторным критерием диагноза пиелонефрита было наличие более 4 тыс. лейкоцитов в 1 мл мочи (исследование по Нечипоренко). Антибиотикотерапию назначали с учетом характера и чувствительности микрофлоры после получения результата бактериологического исследования. При отрицательном или неопределенном результате посева, а также при клинических проявлениях острой почечной инфекции (повышение температуры тела, болевой синдром, дизурические явления и др.) антибиотикотерапию назначали эмпирически по принятому в клиниках алгоритму. Больным обеих сравниваемых групп лечение назначали одинаковое (стандартное).

На фоне лечения у пациентов в обеих группах исчезали признаки инфекции: прекращалась лейкоцитурия, бактериурия, нормализовалась микроскопическая картина мочевого осадка в целом, приближалась к норме или становилась нормальной проба Нечипоренко: исходное число лейкоцитов составляло  $4,25-7,5 \times 10^6/л$ , эритроцитов  $0,25-2,5 \times 10^6/л$ , через 1–2 нед соответственно  $0,25-2,5 \times 10^6/л$  и  $0-0,25 \times 10^6/л$ .



**Рис. 4. Динамика бактериурии у беременных с обострением хронического пиелонефрита**

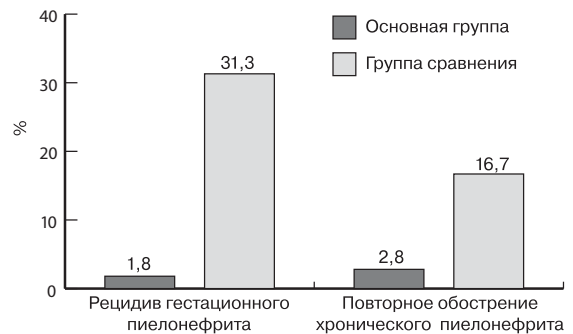
В обеих группах снижение бактериурии при гестационном пиелонефрите и при обострении хронического цистита на фоне терапии было статистически значимым ( $p < 0,05$ ). Обращает на себя внимание, что процент пациентов с сохранившейся, несмотря на лечение, бактериурией в группе беременных, не получавших Канефрон® Н, было в 1,5 раз выше, чем в основной группе (рис. 3 и 4).

Одновременно отмечено, что длительный прием Канефрона Н благоприятно влиял на клиническое течение сопутствующего вульвовагинита: повышалась степень чистоты, снижалось число лейкоцитов во влагалищных мазках.

Установлено, что дополнительное включение Канефрона Н в терапию пиелонефрита у беременных существенно повысило ее эффективность. Так, у больных с явными клиническими проявлениями заболевания на 2–3 дня раньше наступало улучшение самочувствия, исчезали болевой синдром, дизурические явления, никтурия. В среднем на 1 день раньше нормализовалась температура тела. Если у больных гестационным пиелонефритом из основной группы (получали Канефрон® Н) нормализация анализов мочи после 7 первых дней лечения наступала в 89,4% случаев, то в группе сравнения – в 74,9% ( $p < 0,05$ ). По больным с хроническим пиелонефритом эти цифры составили соответственно 76,2% и 53,7% ( $p < 0,05$ ). Эрадикация возбудителя после окончания курса антибиотикотерапии в основной группе произошла у 76,4% больных, в группе сравнения – у 68,7% ( $p > 0,05$ ).

Однако ни у одной больной из группы, получавших Канефрон® Н, группы не определялась массивная бактериурия, а в группе сравнения у 12% больных с нестерильными посевами после курса антибиотикотерапии бактериурия оставалась массивной ( $KOE > 10^5/мл$ ), что потребовало назначения нового курса.

Наиболее значимым эффектом включения Канефрона Н в лечение пиелонефрита у беременных следует считать снижение числа рецидивов или повторных обострений. При этом частота рецидивов в основной группе была статистически значимо ниже, чем в группе сравнения ( $p < 0,001$  и  $p < 0,01$  для обострения гестационного и повторного обострения хронического пиелонефрита).



**Рис. 5. Частота рецидивов гестационного пиелонефрита и повторного обострения хронического пиелонефрита во время беременности**

соответственно) (рис. 5). Это позволило уменьшить количество повторных курсов антибактериальной терапии во время беременности и, возможно, снизило частоту хронизации почечной инфекции после перенесенного гестационного пиелонефрита.

Собранные данные позволяют сделать вывод об эффективности включения Канефрона Н в терапию пиелонефрита у беременных. Представляется, что у этого контингента больных данный препарат следует применять и профилактически.

Эффективная профилактика и лечение достигаются при длительном (не менее 3–4 мес) применении Канефрона Н, которое может быть безопасно продолжено вплоть до родоразрешения либо непрерывными курсами, либо относительно короткими курсами с 2–3-недельными перерывами. Канефрон® Н хорошо сочетается с другими лекарственными средствами (антибиотики, спазмолитики, гипотензивные препараты, системная энзимотерапия).

Данных о плохой переносимости препарата, случаях отмены в связи с непереносимостью в исследованной медицинской документации ни в одном из участвовавших центров зафиксировано не было.

Беременность закончилась срочными родами у 486 женщин – в основной группе – у 423 (88,1%), в группе сравнения – у 63 (90%), преждевременными – у 64 женщин (в основной группе – у 57 (11,9%), в группе сравнения – у 7 (10%). Операцией кесарева сечения родоразрешены 98 пациенток – в основной группе – 86 (17,9%), в группе сравнения – 12 (17,1%), в остальных случаях произошли роды через естественные родовые пути.

*Безопасность применения препарата Канефрон® Н для плода и новорожденного*

Наиболее серьезным последствием возможного неблагоприятного влияния фитопрепарата было бы наличие у новорожденных врожденных пороков развития. Кроме того, в исследовании учитывали оценку по шкале Апгар при рождении и заболеваемость в ранний неонатальный период.

Период, в течение которого родились все 480 детей, включенные в анализ, составил два года: с января 2009 по декабрь 2010 года. У 480 женщин, принимавших в различные сроки Канефрон® Н, родились 13 детей с врожденными аномалиями, деформациями, нарушениями развития, что составило 2,7%. Из 480 беременных в I триместре Канефрон Н принимали 87 женщин, в более поздние сроки – 393. Проведено сравнение полученных в исследовании данных с общепопуляционными. Согласно учетной форме № 32 Минздрава России частота врожденных аномалий (пороков развития), деформаций и хромосомных нарушений у новорожденных (Q00-Q99 по МКБ-10) в РФ в 2009 г. составила 2,9%, в 2010 г. – 3,0%. Следовательно, частота пороков развития детей, матери которых принимали Канефрон Н, оказалась несколько ниже, чем в среднем в популяции ( $p > 0,05$ ).

Таким образом, проведенное нами исследование не выявило признаков фетотоксического действия Канефрона Н. Следовательно, можно заключить, что Канефрон® Н не оказывает тератогенного, эмбриотоксического и фетотоксического действия и может без ограничений применяться по показаниям на любых сроках беременности.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, суммарные эффекты Канефрона Н (улучшение периферического, преимущественно почечного, кровотока с усилением клубочковой фильтрации, положительное влияние на уродинамику, антибактериальные и противовоспалительные свойства, стимуляция восстановительных процессов в почечном эпителии) в сочетании с подтвержденной в нашем исследовании высокой степенью безопасности препарата для матери и плода позволяют использовать Канефрон® Н у беременных для лечения и профилактики рецидивирования хронических и острых инфекций мочевыделительной системы.

## Оцінка досвіду застосування комбінованого рослинного лікарського препарату у вагітних (багатоцентрове ретроспективне наглядове дослідження)

**В.М. Серов, І.І. Баранов, Н.В. Протопопова, Л.В. Ткаченко, І.І. Кукарська**

**Мета дослідження.** Оцінювання досвіду застосування комбінованого рослинного препарату Канефрон® Н у вагітних (багатоцентрове ретроспективне наглядове дослідження).

**Матеріали та методи.** Група дослідження – 550 пацієнток, вагітності яких закінчилися пологами. 480 жінок (1-а – основна група) застосовували Канефрон® Н на різних термінах вагітності, 70 жінок (2-я – група порівняння) Канефрон® Н не застосовували. Медична документація аналізувалася вже після завершення вагітності. Препарат Канефрон® Н призначали вагітним профілактично і в складі комплексної терапії при різних формах інфекцій нирок і сечовивідних шляхів. Канефрон® Н у формі драже приймали 402 вагітні, у формі крапель – 51, в драже і в краплях (последовно) – 27. Усім пацієнткам проводили комплексне клініко-лабораторне обстеження, що включає загальний аналіз крові, сечі, аналізи сечі за Нечипоренко, ультразвукове дослідження нирок, бактеріологічне дослідження сечі. Стан плода оцінювали на підставі динамічної ультразвукової біометрії, доплерометричного дослідження кровотоку в судинах матки, плаценти і пуповини, кардіомоніторного дослідження.

**Результати дослідження.** У 12 з 32 жінок із безсимптомною бактеріурією (основна група) було проведено ефективне лікування Канефроном Н без застосування антибіотиків. Рецидивів бактеріурії не було. 30 пацієнток із гострим циститом і 48 жінок із загостренням рецидивуючого циститу отримували Канефрон® Н разом з антимікробними препаратами. На тлі лікування Канефроном Н у всіх пацієнток спостерігалася зменшення симптоматики загострення циститу, крім того, результати свідчать про достовірне ( $p < 0,05$ ) зниження частоти реінфекції і збільшення міжрецидивних періодів. Якщо рецидиви і виникали, вони протікали легше на фоні прийому Канефрона Н. 56 вагітних з гестаційним піелонефритом і 132 жінки із загостренням хронічного піелонефриту отримували Канефрон® Н (основна група) разом із терапією антибіотиками. Включення Канефрона Н в терапію піелонефриту у вагітних істотно підвищувало її ефективність: швидше зменшувалася вираженість стихання загострення, знижувалося число рецидивів. Це дозволило зменшити кількість повторних курсів антибактеріальної терапії під час вагітності і, можливо, знизило частоту хронізації ниркової інфекції після перенесеного гестаційного піелонефриту. Дослідження також оцінило безпечність препарату Канефрон® Н для плода та новонародженого. Частота вад розвитку дітей, матері яких приймали Канефрон® Н, виявилася трохи нижче, ніж у популяції.

**Висновки.** Проведене дослідження не виявило ознак фетотоксичної дії Канефрона Н, що робить можливим застосування його на всіх термінах вагітності. Сумарні ефекти Канефрона Н (поліпшення ниркового кровотоку з посиленням клубочкової фільтрації, позитивний вплив на уродинаміку, антибактеріальні та протизапальні властивості, стимуляція відновних процесів в нирковому епітелії) у поєднанні з високим ступенем безпеки дозволяє використовувати його у вагітних для лікування і профілактики рецидивування хронічних і гострих інфекцій сечовидільної системи.

**Ключові слова:** Канефрон® Н, сечові інфекції, цистит, піелонефрит, безсимптомна бактеріурія, відсутність фетотоксичної дії.

## Evaluation of experience with a combination phytotherapeutic drug in pregnant women (A multicenter retrospective observational study)

**V.N. Serov, I.I. Baranov, N.V. Protopopova, L.V. Tkachenko, I.I. Kukarskaya**

**Objective.** To evaluate experience with the combination phytotherapeutic drug Canephron N in pregnant women Design. This was a multicenter retrospective observational study.

**Subjects and methods.** The study enrolled 550 patients whose pregnancy ended in a delivery. Group 1 included 480 women who used Canephron N in different periods of pregnancy (a study group) and Group 2 consisted of 70 women who did not take the drug (a comparison group). Their medical records were analyzed just on pregnancy completion. The pregnant

women were given Canephron N prophylactically and as part of combination therapy for different types of kidney and urinary tract infections. Canephron N tablets and drops were used in 402 and 51 pregnant women, respectively; 27 patients received tablets and drops sequentially. All the patients underwent comprehensive clinical and laboratory examination including full blood and urine tests, Nechiporenko urinalysis, kidney ultrasound, and urine bacteriological study. The fetal status was assessed using dynamic ultrasound biometry, Doppler blood flow study in the uterine, placental, and umbilical cord vessels, and cardiac monitoring. **Results.** Effective Canephron N treatment without antibiotic use was performed in 12 of 32 women with asymptomatic bacteriuria (a study group). There was no relapsing bacteriuria. Thirty patients with acute cystitis and 48 women with an exacerbation of recurrent cystitis took Canephron N together with antimicrobial agents. Canephron N treatment reduced the symptoms of an exacerbation of cystitis in all the patients; moreover, the results suggest that there is a significant ( $p < 0.05$ ) reduction in reinfection rates and an increase in interrecurrence periods. Even if recurrences occurred, they were taking their milder course with the use of Canephron N. Fifty-six pregnant women with gestational pyelonephritis and 132 women with an exacerbation of chronic

pyelonephritis received Canephron N (a study group) together with antibiotic therapy. Incorporation of Canephron N into pyelonephritis therapy in pregnant women substantially enhanced its efficiency: the prompter the exacerbations abated, the fewer number of recurrences was. This could reduce the number of repeat courses of antibacterial therapy during pregnancy and, possibly, the rate of renal infection chronization after prior gestational pyelonephritis. The study also evaluated the safety of Canephron N to the fetus and newborn infant. The rate of developmental anomalies of the babies born to the mothers who had taken Canephron N proved to be slightly lower than that in the population.

**Conclusion.** This study has revealed no signs of the fetotoxic effect of Canephron N, which makes possible the use of the drug in all pregnancy periods. The total effects of Canephron (in improving renal blood flow and enhancing glomerular filtration, positively affecting urodynamics, antibacterial and anti-inflammatory properties, and stimulating restorative processes in the renal epithelium) along with its high safety permits the use of Canephron N in pregnant women for the treatment and prevention of relapses of chronic and acute urinary system infections.

**Key words:** *Canephron N, urinary tract infections, cystitis, pyelonephritis, asymptomatic bacteriuria, lack of fetotoxic effect.*

### Сведения об авторах

**Серов Владимир Николаевич** – доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, президент РОАГ, ФБГУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова, 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, 4; тел.: 8 (495) 438-9492

**Баранов Игорь Иванович** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий организационно-методическим отделом Службы научно-организационного обеспечения ФБГУ НЦАГиП им. академика В.И. Кулакова, 117997, Россия, г. Москва, ул. Академика Опарина, 4; тел.: 8 (495) 438-9492. E-mail: i\_baranov@oparina4.ru

**Протопопова Наталья Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО Иркутский государственный медицинский университет, 664003, Россия, г. Иркутск, ул. Красного Восстания, 1; тел.: 8 (902) 566-60-63. E-mail: doc\_protoporova@mail.ru

**Ткаченко Людмила Владимировна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФУВ ГОУ ВПО Волгоградский государственный медицинский университет, Волгоградский областной клинический перинатальный центр № 2, 400062, Россия, г. Волгоград, ул. Маршала Василевская, 70; тел.: 8 (8442) 46-70-59, 8 (905) 063-10-72

**Кукарская Ирина Ивановна** – доктор медицинских наук, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии ФПК и ППС ГОУ ВПО Тюменская государственная медицинская академия, Перинатальный центр, 625002, Россия, г. Тюмень, ул. Даудельная, 1; тел.: 8 (3452) 50-82-77. E-mail: tocomid@mail.ru

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Santoyo S., Cavero S., Jaime L. et al. Chemical composition and antimicrobial activity of *Rosmarinisofficinalis* L. essential oil obtained via supercritical fluid extraction. *J Food Prot* 2005; 68 (4): 790–5.
- Российские национальные рекомендации. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Российское общество урологов. Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной терапии. Проблемная комиссия «Инфекция почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов» научного совета по «Уронефрологии» РАМН и МЗ СР РФ. Москва, 2012. – 64 с.
- Аполихин О.И., Абдуллин И.И., Хазан П.Л. и др. Профилактика инфекции нижних мочевых путей согласно принципам доказательной медицины. 7 Пленум правления Российского общества урологов. Краснодар, 2010.
- Вдовиченко Ю.П., Шкоба Л.С. Перспективы применения Канефрона Н в акушерской практике // *Здоровье женщины*, 2001; 4: 10–12.
- Кравченко Н.Ф., Мурашко Л.Е. Использование препарата Канефрон Н для профилактики и лечения гестоза при патологии мочевыделительной системы // *Проблемы беременности*, 2007; 13:26–31.
- Лекарственные средства в акушерстве и гинекологии. 3-е изд. Под ред. Г.Т. Сухих, В.Н. Серова. – М., 2010: 129–35.
- Медведь В.И., Быкова Л.М., Данылкив О.Е., Шкабаровская Е.Н. Патогенетическое обоснование и эффективность усовершенствованной терапии пиелонефрита у беременных с сахарным диабетом // *Репродуктивное здоровье женщины*, 2003; 2(14): 35–8.
- Медведь В.И., Исламова Е.В. Применение препаратов растительного происхождения при беременности // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*, 2010. – Т. 9, № 2. – С. 27–29.
- Орджоникидзе Н.В., Емельянова А.И., Петрова С.В. Профилактика и лечение осложнений у беременных и родильниц с заболеваниями мочевыводящих путей // *Акушерство и гинекология*, 2009, № 6: 41–45.
- Перепанова Т.С. Трудности лечения рецидивирующей инфекции мочевых путей. Возможности фитопрепаратов // *РМЖ, Урология*. – Т. 17 № 12, 2009: 841–845.
- Печерина В.Л., Мозговая Е.В. Опыт применения препарата Канефрон для профилактики позднего гестоза // *Русский медицинский журнал*, 2000; 3: 142–143.
- Пытель Ю.А., Амосов А.В. Растительный препарат Канефрон в урологической практике // *Лечащий врач*, 1999; 6: 38–9.
- Репина М.А., Крапивина Е.Г., Колчина В.А., Стамбулова О.А. Современные подходы к коррекции нарушений функции почек у беременных // *Журнал акушерства и женских болезней* 2004; III (Вып. 2): 48–53.
- Репина М.А., Колчина В.А. и др. Фитопрепараты в лечении заболеваний почек у беременных и отдаленные результаты состояния здоровья детей // *Журнал акушерства и женских болезней*, 2006; LV (Вып. 1): 50–56.
- Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / Под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. – М., 2007. – 307 с.
- Сафронова Л.А. Пиелонефрит и беременность // *Русский медицинский журнал*, 2000; 8(18): 778–781.
- Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Тактика выбора антибиотика для терапии воспалительных заболеваний органов малого таза // *Гинекология*, 2009; 5 (11): 34–7.
- Хилькевич Е.Г. Возможности фитотерапии при инфекции мочевыводящих путей в акушерской практике // *Акушерство и гинекология*, 2011. – № 5. – С. 115–119.
- Luqman S., Dwivedi G.R., Darokar M.P. et al. Potential of rosemary oil to be used in drug-resistant infections. *Altern Ther Health Med* 2007; 13 (5): 54–9.
- Moreno S., Scheyer T., Romano C.S. et al. Antioxidant and antimicrobial activities of rosemary extracts linked to their polyphenol composition. *Free Radic Res* 2006; 40 (2): 223–31.
- Pintore G., Marchetti M., Chessa M. et al. *Rosmarinus officinalis* L.: chemical modifications of the essential oil and evaluation of antioxidant and antimicrobial activity. *NatProdCommun* 2009; 4 (12): 1685–90.



# Стан нїтрергічних систем у вагітних, що страждають на залізодефіцитну анемію

**І.А. Анчева**

Одеський національний медичний університет

Метою дослідження було оцінювання вираженості ендотеліальної дисфункції у вагітних, що страждали на залізодефіцитну анемію (ЗДА). Показано, що у 66% вагітних із ЗДА мають місце прояви дисфункції плаценти ІА–ІІ ступеня тяжкості. При сполученні ЗДА та плацентарної дисфункції у вагітних виникають прояви ендотеліальної дисфункції у вигляді асиметрії реакції ендотелію на реактивну гіперемію після механічного впливу на судинну стінку та приросту діаметра плечової артерії менше ніж на 10%. При цьому вираженість порушень системної вазодилатації тісно корелювала зі змінами матково-плацентарного ( $r=0,82$ ) та плодово-плацентарного ( $r=0,77$ ) кровотоку. Наголошується, що наявність порушень вазодилатації на системному та регіонарному рівні свідчить про залучення до патогенезу станів, асоційованих із ЗДА, нїтрергічних систем організму.

**Ключові слова:** ендотеліальна дисфункція, нїтрергічні системи, залізодефіцитна анемія, вагітність.

Залізодефіцитна анемія (ЗДА) – одне з найбільш поширених захворювань людини. У всьому світі на залізодефіцит страждає 1,62 млрд осіб, що відповідає 24,8% населення [1]. Частота анемії у вагітних в різних країнах світу коливається від 21% до 80% за рівнем гемоглобіну і від 49% до 99% за рівнем сироваткового заліза. За іншими оцінками поширеність анемії серед вагітних склала 56 млн або 41,8% [1, 2].

Слід зазначити, що існує залежність між частотою виявлення ЗДА у вагітних та рівнем соціально-економічного розвитку регіону [1, 3]. В Україні та інших країнах СНД з перехідною економікою за останні 10 років спостерігається значне збільшення частоти ЗДА серед вагітних [4, 5]. За нашими даними, у 2009–2013 рр. частота анемії вагітних зросла з 15,0% до 22,6%. У кожному другому випадку причиною анемії у вагітних є залізодефіцит, а у 22,4% жінок прояви помірної анемії відзначаються вже на ранніх термінах вагітності [4].

Часта асоціація анемії вагітних та дисфункції плаценти характеризується поєднанням гемодинамічних порушень в системах матково-плацентарного і плодово-пуповинного кровотоку в артерій хоріальної пластинки, опорних ворсин, судин пупкового канатика, зменшенням об'єму капілярної крові, розширенню венозної частини плацентарно-плодового кровообігу, депонуванням крові у венах при зниженні тонуусу вен і розширенні їхнього просвіту, подальшим тромбоутворенням і дистрофічно-некротичними змінами ворсин [6, 7].

В основі зазначених порушень лежить ендотеліальна дисфункція, яка розглядається багатьма дослідниками як універсальний механізм порушень регіонарного та системного кровотоку. Відповідно до сучасних уявлень, гуанїлатциклази, експресія яких контролюється генами GUCY1A2, GUCY1A3, GUCY1B2, GUCY1B3, модулюють передачу сигналу від оксиду азоту (NO) до клітин-ефекторів. NO, найменша з сигнальних молекул, дифундує всередину гладеньком'язових клітин і активує гуанїлатциклазу. Гуанїлатциклаза у свою чергу сприяє продукції циклічного гуанозинмонофосфату (цГМФ) з гуанозинтрифосфату (ГТФ). Молекули цГМФ в подальшому активують протейніназу G (PKG), яка контролює фосфорилування білків актину та міозину, а також регулює рівні кальцію у крові, чутливість м'язової клітини до

кальцію, гіперполяризацію клітини через калієві канали. Усі ці ефекти призводять в кінцевому рахунку до вазодилатації [7, 8]. Менш відомий факт, що гуанїлатциклази також можуть виступати як сенсор кисню, тим самим безпосередньо маючи відношення до анемічних станів [9]. Цей феномен пов'язаний із тим, що для каталітичної активності гуанїлатциклази необхідний гем як кофактор, а отже дефіцит заліза виступає у ролі тригера порушення медіації нїтрергічної системи організму [7–9].

Ендотеліальна дисфункція є патологічним станом ендотелію, в основі якого лежить порушення продукції ендотеліальних факторів, у зв'язку з чим він не може забезпечити гемореологічний і імунінертний баланс крові, що під час вагітності призводить до комплексних порушень в системі «мати–плацента–плід». Дисфункція ендотелію спричинює порушення мікроциркуляції в плаценті і перешкоджає нормальному перебігу вагітності [7, 9, 10].

**Мета дослідження:** оцінка вираженості ендотеліальної дисфункції у вагітних, що страждали на ЗДА.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дослідження проведено на базі міського пологового будинку № 2 (м. Одеса) протягом 2012–2014 рр. Обстежено 50 вагітних з проявами ЗДА у терміні вагітності 28–36 тиж. Програма обстеження відповідала вимогам чинного клінічного протоколу, регламентованого наказом МОЗ України № 782 від 2005.12.29 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» [11]. У якості контролю обстежено 20 вагітних з фізіологічним перебігом вагітності. Вік вагітних коливався від 20 до 35 років (в середньому –  $27,8 \pm 1,3$  року).

Діагностику дисфункції плаценти (ДП) проводили на підставі клінічних спостережень за перебігом вагітності, ультразвукової фетоплацентометрії, доплерометрії, вивчення гормональної функції плаценти. Визначення гормонів фетоплацентарного комплексу в сироватці крові вагітних – естріолу, прогестерону, плацентарного лактогену, а також специфічних маркерів ферокінетичного статусу – феритину та трансферину, проводили імуноферментним методом з використанням комерційних тест-систем (ІФА, DRG, США; ІФА «Хема», Росія).

При проведенні доплерометрії на ультразвуковому апараті Toshiba Xaria SSA 660A (Японія) оцінювали матково-плацентарний кровотік з використанням імпульсної доплерометрії і кольорового доплерівського картування. Характерними ознаками порушення кровотоку в маткових артеріях вважали зниження діастолічного компонента при підвищенні 95-го перцентилу нормативних значень індексу резистентності і поява «дикротичної» виїмки. Оскільки патологічним кривим швидкості кровотоку властива нестабільність, а від моменту реєстрації патологічних кривих швидкостей до появи клінічних проявів затримки розвитку плода, за даними літератури, може пройти від 4 до 16 тиж тому проводили динамічне спостереження за вагітними з інтервалом 10–14 діб.

При аналізі кривих швидкостей кровотоку визначали систоло-діастолічне (С/Д) співвідношення, індекс резистентності (ІР) і пульсаційний індекс (ПІ) за формулами:  $СД=C/D$ ;  $ІР=(C/D)/C$ ;  $ПІ=(C/D)/M$ , де С – максимальна систолічна

швидкість кровотоку, Д – кінцева діастолічна швидкість кровотоку, М – середня швидкість кровотоку [12].

Для виявлення ультразвукографічних маркерів плацентарної недостатності проводили оцінювання стану структурних компонентів плаценти (хоріальної і базальної пластин і плацентарної рідини), рівномірності її потовщення, однорідності акустичної щільності, візуалізацію базальної мембрани і межворсінчастого простору.

Додатково оцінювали ендотеліальну функцію за допомогою дуплексного сканування плечової артерії лінійним датчиком високого вирішення з використанням тестів з реактивною гіперемією та нітрогліцерином. Використовували ехолокацію високого вирішення і доплерографію плечової артерії, що проводили за методом D.S. Selertmajer та співавторів (1992) до і після тимчасової оклюзії артерії манжетю тонометра [13]. Плечову артерію лоцювали в поздовжньому зрізі на 2–10 см вище ліктьового згину. Діаметр плечової артерії вимірювали на фіксованій відстані між середнім і адвентиційним шаром артерії. Дослідження проводили триразово. Паралельно проводили моніторинг швидкісних показників кровотоку. Потім на плече вище зони виміру накладали пневматичну манжету і накачували її на 50 мм рт.ст. вище систолічного тиску вагітної. Тривалість фази оклюзії становила 4 хв. Динамічне оцінювання діаметра а. brachialis і кількісних параметрів кровотоку проводили на 30-й, 90-й секундах і на 3, 5-й і 7-й хвилинах після декомпресії. Визначали діаметр а. brachialis, пікову систолічну швидкість, максимальну звичайно-діастолічну швидкість до і після проби. Ендотеліальну вазодилатацію вираховували як відношення діаметра артерії на тлі реактивної гіперемії до діаметра артерії в стані спокою і виражали у відсотках. Зміни швидкісних показників також вираховували у відсотках. Описана методика дозволяє одержати непрямі дані про особливості функціонування нітрergicних систем у вагітних [14].

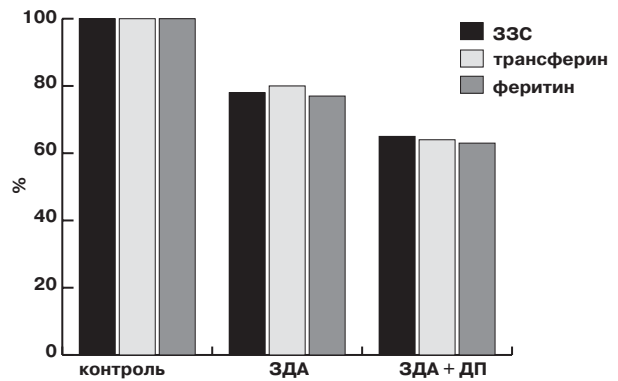
Статистичне оброблення одержаних даних проводили за допомогою пакета програм Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) [15].

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Під час оцінювання індивідуальних даних репродуктивно-го анамнезу обстежених жінок встановлено наступне. 60% обстежених жінок були першовагітні, у 20% відзначали в анамнезі спонтанні аборти, у 15% – артифіціальні. У одній жінки в анамнезі були посилення на позаматкову вагітність. У поодиноких випадках у пацієнток вагітність настала на тлі різноманітних гінекологічних захворювань, зокрема дисплазії епітелію шийки матки (18,0%), запальних захворювань органів малого таза (12,0%). Рубець на матці відзначали в одній жінки.

При аналізі супутньої патології встановлено, що у 6 (12,0%) в анамнезі відзначали випадки вірусного гепатиту А, в 10,0% випадків – гепатиту В. Ожиріння відзначали в одній жінки (2,0%), хронічний пієлонефрит – у 4 (8,0%), сечокам'яну хворобу – у 3 (6,0%), варикозну хворобу – у 2 (4,0%), у поодиноких випадках – хронічний бронхіт, хронічний гастрит, геморої, міопію високого ступеня. Більшість з вагітних із ЗДА та плацентарною недостатністю мали високі титри збудників хронічних інфекцій, в тому числі цитомегаловірусу – ЦМВ (26,0%), вірусу простого герпесу – ВПГ (34,0%), хламідіозу (12,0%), токсоплазмозу (18,0%).

Ознаки ДП були виявлені у 33 (66,0%) обстежених жінок. У них спостерігали ознаки порушень кровотоку в маткових артеріях, що характеризувалося зниженням діастолічного компонента, індекс резистентності склав  $0,722 \pm 0,005$ , що достовірно ( $p < 0,05$ ) перевищувало 95-й перцентиль нормативних значень індексу резистентності для даного терміну вагітності ( $0,627 \pm 0,003$ ) і відповідало ІА ступеню гемодинамічних порушень. У 11 (22,0% від загальної чисельності вибірки або 33,3% – від чисельності вагітних з ДП на тлі ЗДА) випадках діагностовано одночасне достовірне збільшення індексу резистентності артерій пупкового канатика до  $0,815 \pm 0,009$  (при



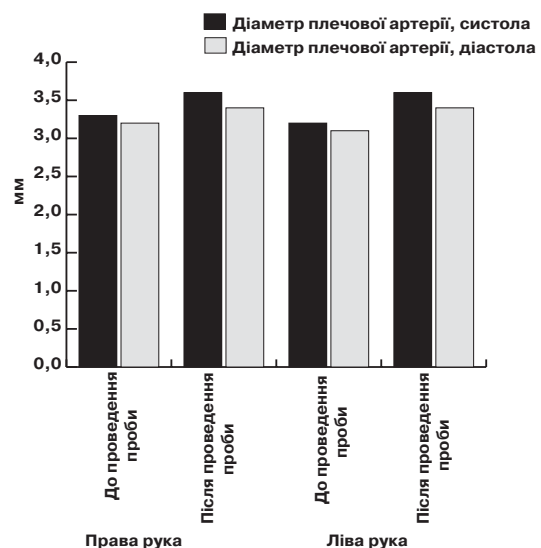
Мал. 1. Стан ферокінетики у обстежених жінок (за 100% прийняті значення показників у контрольній групі)

$0,793 \pm 0,006$  при неускладненому перебігу гестаційного процесу) і систоло-діастолічного співвідношення (С/Д) –  $3,58 \pm 0,05$  ( $3,22 \pm 0,08$  у контролі), що характерно для порушень кровотоку ІІ ступеня).

При оцінюванні вмісту заліза сироватки у вагітних визначено, що цей показник в середньому склав  $11,3 \pm 0,5$  мкмоль/л. Відповідно рівень трансферину в сироватці крові у вагітних з проявами анемії склав  $4,4 \pm 0,4$  г/л, а феритину –  $15,8 \pm 1,4$  мкг/л. Слід зазначити, що у жінок з маніфестованою плацентарною дисфункцією дефіцит заліза був більш вираженим (мал. 1).

Дослідження гормональної функції плаценти свідчить, що у 25 (83,3%) вагітних мало місце зниження продукції пролактину – на рівні  $177,33 \pm 5,44$  нмоль/л ( $197,5 \pm 7,1$  нмоль/л при неускладненій вагітності) і рівня прогестерону у сироватці крові –  $229,4 \pm 12,5$  нмоль/л ( $364,7 \pm 13,3$  нмоль/л при неускладненому перебігу гестаційного процесу;  $p < 0,05$ ). Вміст естріолу у контрольній групі склав  $3,2 \pm 0,3$  нмоль/л, а в основній –  $2,5 \pm 0,3$  нмоль/л. Подальший аналіз засвідчив, що у жінок з ДП гормональний профіль суттєво не відрізнявся від інших вагітних з проявами ЗДА.

Середні значення артеріального тиску (АТ) у обстежених вагітних відповідали фізіологічній нормі, складаючи  $104,8 \pm 2,7$  мм рт.ст. (систолічний АТ) та  $64,5 \pm 2,5$  мм рт.ст. (діастолічний АТ), значної асиметрії на лівій та правій руці у обстежених при офісному вимірюванні виявлено не було, втім на лівій руці середні значення АТ були на 3–5 мм рт.ст. вищі, ніж



Мал. 2. Показники ультразвукографічної доплерометрії регіонарного кровотоку у вагітних зі ЗДА та плацентарною недостатністю

на лівій. Цей феномен пояснюється особливостями анатомії брахіоцефальних судин людини. Це саме стосується також показників доплерівського ультразвукового дослідження (мал. 2).

Як видно з наведених даних, основні відмінності ( $p < 0,05$ ) спостерігалися на рівні змін діаметра плечової артерії у систолу та у діастолу. Така асиметрія пояснюється тим, що у більшості вагітних (85%), які взяли участь у дослідженні, мали місце прояви ендотеліальної дисфункції, при якій зміна діаметра плечової артерії не перевищувала 10%. Натомість, випадків визначення ендотеліальної дисфункції серед вагітних контрольної групи не було ( $\chi^2 = 26,2$ ,  $p < 0,05$ ), тобто при фізіологічній вагітності, в нормально функціонуючому ендотелії зберігається рівновага між констрикторним і дилатувальним механізмами.

Подальші дослідження показали, що вираженість порушень системної вазодилатації тісно корелювала зі змінами матково-плацентарного ( $r = 0,82$ ) та плодово-плацентарного ( $r = 0,77$ ) кровотоку. Це свідчить про вірогідний дефіцит продукції оксиду азоту та про необхідність дослідження регуляції судинного тону на гуморальному рівні.

**Состояние нитрергических систем у беременных, страдающих железодефицитной анемией**  
**И.А. Ancheva**

Целью исследования была оценка выраженности эндотелиальной дисфункции у беременных, страдающих железодефицитной анемией (ЖДА). Показано, что у 66% беременных с ЖДА имеют место проявления дисфункции плаценты IА-II степени тяжести. При сочетании ЖДА и плацентарной дисфункции у беременных возникает проявление эндотелиальной дисфункции в виде асимметричной реакции эндотелия на реактивную гиперемия после механического воздействия на сосудистую стенку и прироста диаметра плечевой артерии менее чем на 10%. При этом выраженность нарушений системной вазодилатации тесно коррелировала с изменениями маточно-плацентарного ( $r = 0,82$ ) и плодово-плацентарного ( $r = 0,77$ ) кровотока. Отмечается, что наличие нарушений вазодилатации на системном и регионарном уровне свидетельствует о вовлечении в патогенез состояний, ассоциированных с ЖДА, нитрергических систем организма.

**Ключевые слова:** эндотелиальная дисфункция, нитрергические системы, железодефицитная анемия, беременность.

**Сведения об авторе**

Анчева Ирина Анатольевна – Одесский национальный медицинский университет, 65026, г. Одесса, пер. Валиховский, 2. Тел.: (048) 704-14-75. E-mail: irina.an-va@rambler.ru

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Мурашко А.В. Железодефицитная анемия во время беременности. / Мурашко А.В. // Медицинский совет. – 2013. – № 5. – С. 94–101.  
2. Amel Ivan E Evaluation of anaemia in booked antenatal mothers during the last trimester / E Amel Ivan // J Clin Diagn Res. – 2013 – Vol. 7 (11). – P. 2487–2490.  
3. McArdle HJ. Iron deficiency during pregnancy: the consequences for placental function and fetal outcome. / H.J. McArdle, L. Gambling, C. Kennedy. // Proc Nutr Soc. – 2014 – Vol. 73 (1). – P. 9–15.  
4. Ancheva I.A. Клінічна епідеміологія анемії вагітності на півдні України: ретроспективне дослідження / I.A. Ancheva // Вісник проблем біології і медицини. – 2013 – Т. 2, № 3 – С. 112–114.  
5. Овчинникова О.В. Клініко-патогенетичні аспекти залізодефіцитної анемії у

вагітних і оптимізація її лікування: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / О.В. Овчинникова; Харк. нац. мед. ун-т. – Х., 2011. – 20 с.  
6. Longtine M.S. Placental dysfunction and fetal programming: the importance of placental size, shape, histopathology, and molecular composition. / M.S. Longtine, D.M. Nelson // Semin Reprod Med. – 2011. – Vol. 29 (3) / – P. 187–196.  
7. Nitric oxide storage and transport in cells are mediated by glutathione S-transferase P1-1 and multidrug resistance protein 1 via dinitrosyl iron complexes / H.C. Lok, Y. Suryo Rahmanto, C.L. Hawkins [et al.] // J Biol Chem. – 2012 / – Vol. 287 (1) / – P. 607–618.  
8. Iron regulatory protein 1 outcompetes iron regulatory protein 2 in regulating cellular iron homeostasis in response to nitric oxide. / A. Styce, B. Galy, R. Starzyński

**ВИСНОВКИ**

1. У 66% вагітних із ЗДА мають місце прояви ДП, при чому у кожній третью випадку вираженість гемодинамічних порушень відповідає II ступеню. У решті випадків реєструється IА ступінь порушень.

2. У разі сполучення ЗДА та ПД у вагітних виникають прояви ендотеліальної дисфункції у вигляді асиметрії реакції ендотелію на реактивну гіперемію після механічного впливу на судинну стінку та приросту діаметра плечової артерії менше ніж на 10%.

3. Вираженість порушень системної вазодилатації тісно корелювала із змінами матково-плацентарного ( $r = 0,82$ ) та плодово-плацентарного ( $r = 0,77$ ) кровотоку.

4. Наявність порушень вазодилатації на системному та регіонарному рівні свідчить про залучення до патогенезу станів, асоційованих з ЗДА, нитрергічних систем організму.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з розробленням патогенетично обґрунтованої комплексної терапії та схем прегравідарної підготовки у жінок з високим ризиком виникнення ЗДА під час вагітності з урахуванням вихідного стану нитрергічних систем організму.

**The state of nitrenergic systems of the pregnant women suffering from iron -deficiency anemia**  
**I.A. Ancheva**

The aim of the study was to evaluate the severity of endothelial dysfunction in pregnant women suffering from iron deficiency anemia. It is shown that 66% of pregnant women with IDA have manifestations of placental dysfunction with IA -II degree of severity. When there were combined IDA and placental dysfunction in pregnancy there signs of endothelial dysfunction in the form of asymmetric response of endothelium in reactive hyperemia after mechanical stress on the vessel wall and increasing the diameter of the brachial artery by less than 10%. Thus the severity of systemic vasodilation disorders are closely correlated with changes in the utero -placental ( $r = 0,82$ ) and fetoplacental ( $r = 0,77$ ) blood flow. It is noted that the presence of disturbances vasodilation in systemic and regional level indicates involvement of nitrenergic systems in the pathogenesis of conditions associated with iron deficiency anemia.

**Key words:** endothelial dysfunction, nitrenergic system, iron deficiency anemia, pregnancy.

[et al.] // J Biol Chem. – 2011 / – Vol. 286 (26) / – P. 22846–22854/  
9. Курбанов И.С. Активация гуанилатциклазы соединениями, продуцирующими оксид азота. / И.С. Курбанов // Вестник Московского государственного областного университета. Серия: Естественные науки. – 2009. – № 3. – С. 41–44.  
10. Ancheva I.A. The role of endothelial dysfunction for pregnancy complications occurrence with asiderotic anemia in pregnant women. / I.A. Ancheva // Journal of Health Sciences. – 2013. – № 3 (11). – P. 377–380.  
11. Наказ МОЗ України № 782 від 29.12.2005 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги». Електронний ресурс. Режим доступу: www.moz.gov.ua  
12. Медведев М.В. Допплеровское исследование маточно-плацентарного и

плодово-плацентарного кровотока // клиническое руководство по ультразвуковой диагностике // Под ред. Митькова В.В., Медведева М.В. – М.: Видар, 1996. – Т. 2. – С. 256–279.  
13. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / Celermajer D.S., Sorensen K.E., Gooch V.M. [et al.] // Lancet. – 1992. – Vol. 340 (8828). – P. 1111–1115.  
14. Эндотелиальная дисфункция: помощь и оксид азота у беременных групп высокого риска, современные подходы к терапии. Роль фолиевой кислоты / Э.М. Джобава, Л.А. Аминтаева, Д.Н. Алиева [и др.] // Проблемы репродукции. – 2010. – № 6. – С. 98–103.  
15. Боровиков В.П. Statistica. Искусство анализа данных на компьютере / В.П. Боровиков. – СПб.: Питер, 2003. – 688 с.

# Опыт применения самоэлиминирующихся антагонистов у беременных с корригированной истмико-цервикальной недостаточностью

Т.П. Шаблий

Одесский национальный медицинский университет

С целью профилактики преждевременных родов у беременных с истмико-цервикальной недостаточностью (ИЦН) или предотвращения ИЦН при беременности в Украине более 15 лет применяются различные модификации акушерских пессариев. Использование этого, постороннего для влагалища тела пластикового или силиконового происхождения, запускает каскад типичных реакций асептического воспаления, в результате чего уже на 7–10-е сутки развивается дисбактериоз с чрезмерным ростом ( $10^7$  КОЕ/мл и более) характерной для данной локализации анаэробной условно-патогенной флоры, резком уменьшении количества кислотофильных бактерий группы Додерляйна (лактобактерий, бифидобактерий, пропионовых бактерий) – до полного их исчезновения на 18–21-е сутки после серкляжа. Назначение Биоспорина после введения пессария и в динамике при появлении патологических вагинальных белей курсами 10–14 дней позволило нормализовать микробный биоценоз влагалища и доносить беременность в 98,5% случаев.

**Ключевые слова:** истмико-цервикальная недостаточность, акушерский пессарий, дисбиоз влагалища, Биоспорин (Биофарма), акушерство.

Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), *insufficiencia isthmico-cervicalis* – несостоятельность перешейка и шейки матки, приводящая к самопроизвольному прерыванию беременности во II, III триместрах. Частота ИЦН в популяции – до 13,5%, в 15–42% она становится причиной преждевременных родов [1, 5, 6]. Наблюдается у 14,3–42,7% женщин с невынашиванием беременности, причем риск родов до срока у них при ИЦН в 16 раз выше (Сидельникова В.М., 2002). Впервые как причина самопроизвольного аборта ИЦН описана Среам в 1865 г.

Являясь основной причиной очень ранних и ранних преждевременных родов с рождением крайне незрелого плода с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, ИЦН формирует группу новорожденных с крайне неблагоприятным прогнозом для жизни. Поэтому вопросы профилактики, ранней диагностики и повышения эффективности существующих методов лечения определяют резерв снижения показателей перинатальной смертности и заболеваемости, инвалидности с детства.

Традиционно различают органическую (или посттравматическую, вторичную) и функциональную ИЦН. Патогенез функциональной ИЦН наиболее сложен и недостаточно изучен. В последние десятилетия данная форма ИЦН рассматривается с позиций нарушения соотношения мышечного и соединительнотканного компонентов шейки матки и изменения реакции ее структурных элементов на нейрогуморальные раздражители, дисплазии соединительной ткани (в 17,3% случаев), с одной стороны, и нарушения восприимчивости к гормональной регуляции на рецепторном уровне – с другой

[2, 3, 5]. Так, если в норме мышечная ткань составляет не более 15% массы шейки матки, то при ИЦН наблюдается ее увеличение до 50% и соответствующее пропорциональное уменьшение соединительнотканного компонента. Европейскими биохимическими исследованиями последних лет данные морфологические изменения объясняются, в первую очередь, снижением уровня коллагена, деградацией вновь синтезирующегося коллагена, увеличением коллагенолитической активности (за счет активации коллагеназы, лейкоцитарной эластазы) местно и в сыворотке крови [9, 11].

Возникновение функциональной ИЦН у женщин с абсолютной и относительной гиперэстрогенией, а также в группе больных с гипофункцией яичников и почти у трети женщин с гиперандрогенией связывают с активацией  $\alpha_1$ - и угнетением  $\beta_2$ -адренорецепторов матки. Учитывая, что чувствительность  $\alpha_1$ -адренорецепторов усиливается при гиперэстрогении и приводит к сокращениям матки и расширению перешейка, а  $\beta_2$ -адренорецепторы являются антагонистами созревания шейки при повышенном уровне прогестерона, данные механизмы ответственны за формирование функциональной ИЦН.

У женщин с генитальным инфантилизмом, врожденными аномалиями мюллеровых протоков, патологией, возникшей под воздействием диэтилстильбэстрола в антенатальный период, чаще встречается врожденная ИЦН.

В подавляющем большинстве случаев патогенез ИЦН у конкретной беременной многофакторный. При этом механизм прерывания беременности общий для всех форм ИЦН: плодное яйцо утрачивает физиологическую опору сфинктера шейки матки, плодный пузырь пролабирует в канал шейки матки, его оболочки инфицируются и вскрываются. Клинически реализацией этого механизма может быть поздний самопроизвольный аборт либо пролабирующий плодный пузырь, преждевременный разрыв плодных оболочек (ПРПО). Инфицирование нижнего полюса плодного пузыря приводит и к восходящему перинатальному инфицированию фетоплацентарного комплекса, внутриутробному инфицированию плода.

Факторы риска ИЦН представлены в виде 4 групп: травматические, инфекционные, гормональные, сочетанные (репродуктивные потери, поздние выкидыши, самопроизвольные роды в анамнезе, воспалительные заболевания половых органов, аномалии развития половых органов, гиперандрогения, нейроэндокринные нарушения, симптомы недифференцированной дисплазии соединительной ткани, возраст моложе 20 лет, низкий индекс массы тела, стимуляция настоящей беременности гонадотропинами, экстракорпоральное оплодотворение (ЭКО), многоплодие, многоводие, крупный плод).

С целью лечения различных форм ИЦН проводят хирургический серкляж и консервативно – введение пессария. F. Forster и соавторы (1986) впервые опубликовали исследования о равноценности клинической эффективности хирургической и консервативной коррекции, позже такие данные были опубликованы в работах Э.М. Джобавы [2, 6].



С целью профилактики ИЦН у беременных группы риска с необходимостью токолиза, с укороченной до 1,5–2,0 см шейкой эффективно используют дуфастон, утрожестан, 17-ОПК. Данные о способности синтетического и натурального прогестерона блокировать коллагенолиз,  $\beta_2$ -адренорецепторы матки, экспрессию гена растяжения миометрия, снижать концентрацию окситоциновых рецепторов в миометрии, оболочках, децидуальной ткани объясняют его эффективность в профилактике ИЦН и снижении риска развития преждевременных родов на 50% (Di Renzo, 2006).

Нехирургический серкляж с использованием разгружающих акушерских pessaries различных модификаций используют в Германии, Франции более 30 лет, в странах постсоветского пространства, в том числе в Украине – около 15 лет. Широкое внедрение в практику поддерживающих pessaries привело к снижению числа преждевременных родов до 3% и менее в различных клиниках Берлина (Forster F. et al., 1986). Преимущества данного метода профилактики преждевременных родов у беременных с ИЦН либо профилактики ИЦН при беременности у женщин с повышенной нагрузкой на шейку матки (многоплодие, многоводие, крупный плод) в его атравматичности, высокой эффективности, безопасности, возможности применять как амбулаторно, так и в условиях стационара на любом сроке беременности. Механизм разгружающего действия нехирургического серкляжа заключается в замыкании шейки матки стенками центрального отверстия pessaria, перераспределении и передаче основного давления плодного яйца с шейки на переднюю стенку матки и тазовое дно вследствие вентрально-косого положения, сакрализации шейки матки, в сохранении слизистой пробки, улучшении психоэмоционального состояния пациентки [4].

С этой целью используют различные модификации pessaries в виде колец на шейку матки, которые могут быть изготовлены из пластмассы, силикона, латекса, резины, органического стекла или полиэтилена высокого давления, а также металлических манжет, содержащих ионы меди, серебра и обладающих бактерицидными свойствами, специальных зажимов из металла в пластмассовой оболочке. Одной из последних модификаций является акушерский pessary ASQ с перфорацией Dr. Agarín (Германия). Его чашевидная форма позволяет, в том числе, профилактировать роды до срока при низком расположении подлежащей части.

Однако применение этого, чужеродного для влагалища, тела запускает каскад типовых реакций асептического воспаления, вследствие чего уже на 7–10-е сутки и в дальнейшем в динамике появляются патологические влагалищные бели (вплоть до неспецифического бактериального кольпита), требующие санации родовых путей курсами на протяжении беременности, а подчас и досрочного извлечения pessaria. Нехирургический серкляж неэффективен при выраженной ИЦН (9–10 баллов по шкале Штембера), очень короткой шейке (менее 0,7 см), пролабирующем плодном пузыре, выраженной рубцовой деформации шейки матки. Ошибки при использовании акушерского pessaria (неправильное его введение, смещение, неправильный подбор формы и размера pessaria, при котором не достигается нужной сакрализации шейки матки (при меньшем размере), либо дискомфорт, пролежни (при большем размере), санация влагалища йод- и альдегидсодержащими антисептиками, усугубляющими явления дисбиоза, а также неадекватная санация влагалища, прогрессирующие структурные изменения шейки матки) привели к компрометации метода, а в ряде клиник – к отказу от него.

Недостатками хирургической коррекции является ее инвазивность, прорезывание шва в 3% случаев и др. [1]. Последнее возможно в случае возникновения сократительной активности матки при неснятых швах, неправильной техни-

ке наложения швов (шейка матки «перетянута»). Отсутствие адекватной санации, присоединение неспецифического бактериального кольпита приводят к восходящему инфицированию фетоплацентарного комплекса, ПРПО.

Цервиковагинальная инфекция играет одну из ключевых ролей в развитии около 30% ранних преждевременных родов за счет высвобождения фосфолипазы А2, которая стимулирует синтез простагландинов и инициирует процессы созревания шейки матки, приводя к досрочному прерыванию беременности [11, 12].

Наиболее эффективным представителем самоэлиминирующихся антагонистов (СЭА) на сегодняшний день является Биоспорин (Скворцов А.Э., 2002). Входящие в его состав два штамма *Bacillus subtilis* и *Bacillus licheniformis* обеспечивают высокую адгезивную активность к эпителиальным клеткам канала шейки матки и влагалища (Созаева Л.Г., 1999). Последние в сочетании с выраженной антагонистической активностью в отношении патогенной и условно-патогенной микрофлоры (УПМ) – кандид, стафилококков, стрептококков, кишечной палочки, гарднерелл, мерсний и др., в том числе антибиотикоустойчивых, обеспечивает их элиминацию. Образующаяся при этом дипиколиновая кислота потенцирует процесс эрадикации УПМ и обеспечивает стойкое восстановление индигенной микрофлоры с увеличением количества лактобактерий, смещением pH влагалища в кислую сторону [8].

Уже в первые минуты после перорального приема Биоспорина около 0,1% от общего числа этих бактерий проникают в паренхиматозные органы (Скорикова И.Г., 2002). «Бессимптомная транслокация микроорганизмов» продолжается в среднем 6–8 ч, при этом максимальное воздействие этих спорообразующих бактерий на макроорганизм происходит в первые 2 ч, когда наблюдается процесс прорастания спор, сопровождающийся наиболее интенсивной продукцией биологически активных веществ – полипептидных антибиотико-подобных веществ (до 270), лизоцима, а также субтилизина и каталазы, обладающих как бактерицидным и бактериостатическим, так микоцидным и микостатическим эффектами [7].

В исследованиях И.Б. Псахис (2014) приведены данные о высокой литической активности Биоспорина к наиболее часто встречающейся условно-патогенной флоре канала шейки матки и влагалища, в частности – бактериям рода *Staphylococcus* (*S. aureus* (69,3%), *S. epidermidis* (88,4%), *S. haemolyticus* (72,1%), *S. saprophyticus* (87,9%)), рода *Enterobacteriaceae* (*E. coli* (81,2%), *E. aerogenes* (71,5%)), грибов рода *Candida* (44,3%) и *Pseudomonas aeruginosa* (32,2%). При этом Биоспорин более активен по отношению к *E. coli*, чем цефтриаксон и амоксициллин (соответственно 81,2%, 53,2% и 36,7%); к *E. aerogenes* – соответственно 71,5%, 42,2% и 22,4%; к *S. aureus* – соответственно 69,3%, 69,1% и 21,2%; представляет безопасную альтернативу классическим антибактериальным и противогрибковым препаратам, восстанавливает популяцию индигенной, родовой микрофлоры.

**Цель исследования:** повышение эффективности существующих методов коррекции ИЦН путем нормализации микробного биоценоза влагалища назначением СЭА Биоспорина после серкляжа. Задачами исследования являются бактериологическое исследование микробного биоценоза влагалища с подсчетом количества колоний после введения pessaria акушерского разгружающего, а также коррекция влагалищного биоценоза СЭА Биоспорином.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 114 беременных с корригированной ИЦН, которые в соответствии с целью и задачами исследования были разделены на две группы. **Основную группу** составляли 46 беременных с корригированной ИЦН

акушерским разгружающим pessarium, в том числе 12 (26%) беременных с хирургической коррекцией наложением двух П-образных швов с лигатурами в переднем своде. В **контрольную группу** вошли 68 женщин, которые после введения pessaria с целью нормализации влагалищного биоценоза получали СЭА Биоспорин. Биоспорин назначали per os по 1 дозе 2 раза в день в течение 10–14 дней, натощак, за 30 мин до еды. Содержимое 1 флакона (1 дозу) препарата разводили 1 чайной ложкой кипяченой воды либо фруктового сока (молока). При появлении патологических белей курс лечения повторяли (в среднем, с интервалом 2–3 нед до родоразрешения). Для быстрого заселения слизистой оболочки влагалища бактериями группы Додерляйна использовали спорообразующие бациллы из препарата Биоспорин. Непосредственно перед серкляжем проводили однократную влагалищную аппликацию растворенного Биоспорина в течение 10–15 мин (содержимое 1 флакона растворяли в 2,0 мл физиологического раствора). В случае развития неспецифического бактериального колпита на фоне серкляжа назначали санацию суппозиториями Депантол (Гексикон) в течение 10–14 дней параллельно с приемом Биоспорина per os (в контрольной группе) у 34 (73,9%) и 7 (10,3%) пациенток основной и контрольной групп соответственно.

Диагноз ИЦН устанавливали в соответствии с существующими стандартами на основании анамнеза, осмотра шейки матки в зеркалах, внутреннего акушерского исследования, ультразвукового исследования (УЗИ) трансвагинальным датчиком в положении лежа и стоя. Ультразвуковую цервикометрию проводили при подозрении на органическую ИЦН с 12 нед гестации, функциональную – с 16 нед в динамике. Абсолютным критерием ИЦН в сроке 20 нед считали длину шейки матки 20 мм и менее, ширину внутреннего зева 8 мм и более в сроки до 21 нед. Степень ИЦН определяли по существующей шкале Штембера. Коррекцию ИЦН акушерским pessarium проводили при 7–8 баллах по данной шкале.

Объем обследования включал обязательные бактериоскопическое (в том числе методом полимеразной цепной реакции – ПЦР) и бактериологическое исследования белей с подсчетом количества колоний до коррекции ИЦН и в дина-

мике через 2 нед после нее, а также при появлении патологических белей. Особое внимание уделяли выявлению дисбиотических нарушений, количественному определению лактобактерий. Посев белей выполняли на набор стандартных питательных сред для выделения облигатных и факультативных анаэробов, микроаэрофилов и грибов. Видовую идентификацию выделенных возбудителей проводили с использованием номенклатуры Берги.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Возраст беременных обеих групп составил 18–41 год, средний возраст – 29,5 года. Отягощенный акушерский и гинекологический анамнез наблюдали у всех женщин (100%). Привычное невынашивание беременности отмечали 36 женщин (31,6%), поздние самопроизвольные аборты – 17 (14,9%). Перинатальные потери в прошлом отметили 34 женщины (29,8%).

Особенностями течения настоящей беременности была угроза прерывания беременности (33,3%), воспалительные заболевания влагалища и шейки матки (28,1%), анемия беременных (22,8%). Органическая ИЦН диагностирована у 40 (35,1%) беременных, функциональная – у 74 (64,9%), в том числе у 28 (24,6%) пациенток с гиперандрогенией. В комплекс назначаемой терапии у беременных с функциональной ИЦН обязательно включали профилактику плацентарной дисфункции, коррекцию эндокринопатии (рис. 1).

Каждая третья пациентка на момент исследования предъявляла жалобы на симптомы пролабирования – дискомфорт либо болезненное давление «вниз» в положении стоя и при ходьбе различной интенсивности. Введение акушерского pessaria купировало данные жалобы у всех женщин.

Основными условиями для коррекции ИЦН в обеих группах были нормоценоз либо промежуточный тип микробиоценоза влагалища, отсутствие заболеваний, передающихся половым путем, нормальный тонус матки.

Неоспоримым преимуществом консервативной коррекции является неопределенный срок гестации, в котором возможно введение pessaria. Однако оптимальным является 17–34 нед [4]. Так, в сроки 16–21 нед введены 23 pessaria

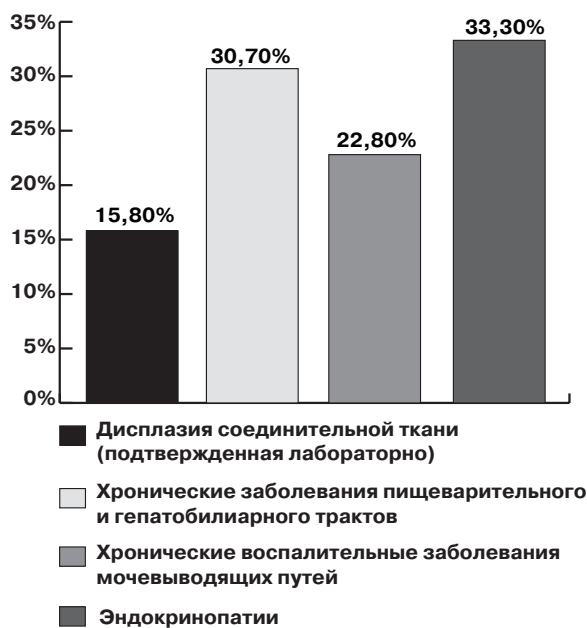


Рис. 1. Экстрагенитальная патология у женщин с ИЦН

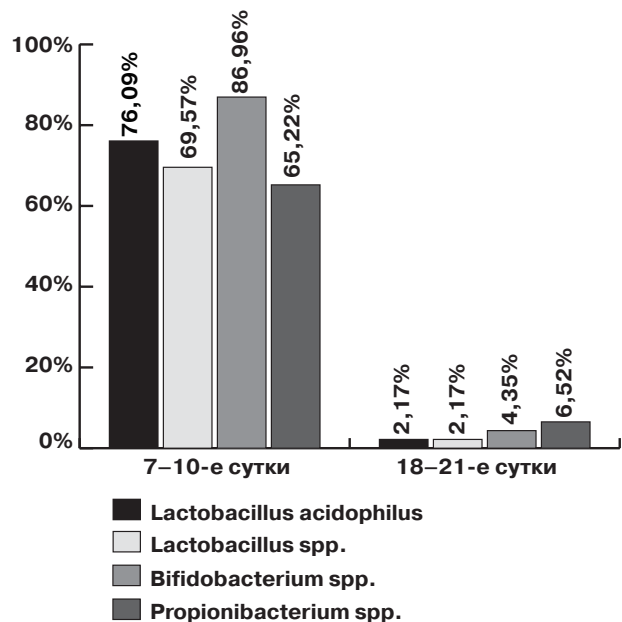


Рис. 2. Количественные показатели ацидофильных бактерий группы Додерляйна на 7–10-е и 18–21-е сутки после серкляжа (основная группа)

(20,2%), 22–28 нед – 82 (71,9%), 30–34 нед – 9 (7,8 %). С целью коррекции ИЦН пессарий введен 96 (84,2%) беременным, профилактически – 18 (15,8%). Профилактическое введение пессария выполнено в случаях многоплодной беременности – 13 (11,4%), профилактики несостоятельности (прорезывания) шва после хирургической коррекции – 3 (2,6%), у 2 (1,8%) беременных с измененными психоадаптационными реакциями на прогноз завершения беременности.

При изучении микробного биоценоза влагалища до коррекции ИЦН в обеих клинических группах выявлены высокая (50%) и пропорциональная степени несостоятельности шейки матки, микробная обсемененность канала шейки матки и влагалища. Активный рост колоний наблюдался в бактериально-бактериальных и бактериально-вирусных ассоциациях. В порциях из канала шейки матки чаще высевали протей, энтеробактерии, кишечную палочку, клебсиеллу, золотистый стафилококк и др., в титрах  $10^7$  и более, что потребовало традиционной санации влагалища и перорального приема Биоспорина до серкляжа. У 57% пациенток была выявлена персистирующая вирусная инфекция (вирус простого герпеса 1-го и 2-го типов, цитомегаловирус), хронический токсоплазмоз, вирусно-бактериальные ассоциации в различных комбинациях, в связи с чем они получали иммунокорригирующую терапию.

В связи с изложенным выше представляют интерес данные E.R. Guzman и соавторов о взаимосвязи прогрессивного укорочения шейки матки во II триместре беременности и наличием острого хориоамнионита и плацентита у пациенток с преждевременными родами. Так, прогностически значимой в отношении микробной обсемененности амниона априори является длина шейки матки менее 20 мм.

На 7–14-е сутки после серкляжа значительная часть женщин основной группы (76,1%) отмечала появление водянистых белей с неприятным запахом в нарастающем количестве, без зуда, жжения.

Количественное исследование представителей индигенного, аутохтонного влагалищного биотопа в эти сроки выявило резкое снижение кислотофильных бактерий группы Додерляйна – от их уменьшения до  $10^4$ – $10^6$  на 7–10-е сутки, вплоть до полного исчезновения у 80,7% беременных обеих групп и у 96% беременных основной группы на 18–21-е сутки после серкляжа и избыточный рост условно-патогенной анаэробной флоры (рис. 2). Из факультативных анаэробов на 7–10-е сутки после серкляжа обнаружены золотистый стафилококк – в 21,7% случаев, эпидермальный – в 32,6%, энтерококки – 26,1%, стрептококки группы А – 10,9%, В – в 41,3%, кишечная палочка и другие колиформные бактерии – в 32,6%. У 43,5% женщин обнаружены дрожжеподобные грибы рода *Candida*, причем в 15,2% случаев – в высоком титре  $> 10^4$  КОЕ/мл. Нарушение барьерных свойств влагалищного биоценоза наблюдали при отсутствии выраженной лейкоцитарной реакции в мазках на флору, появлении «ключевых клеток» (у 48%), высокими показателями pH (у 52%).

На 18–21-е сутки в вагинальном биотопе женщин основной группы доминировали ассоциации факультативных анаэробов и гарднереллы (76% и 28,3% соответственно) и бактериально-вирусные ассоциации (60,9%) (рис. 3).

Благоприятный исход беременности и родов наблюдался в основной группе у 42 женщин (91,3%). При этом роды в срок с рождением доношенного плода наблюдались у 31 (67,4%) беременной, ПРПО с рождением плода 2500 и более – у 8 (17,4%), ранние преждевременные роды – у 3 (6,5%). У 4 (8,7%) женщин беременность завершилась очень ранними родами до срока, рождением крайне недоношенных плодов с массой тела до 500 г, ранней перинатальной смертностью: две женщины (4,35%) поступили с регулярной родовой деятельностью, открытием маточного зева

более 4 см и две женщины (4,35%) – с ПРПО, неспецифическим бактериальным кольпитом.

Таким образом, факт коррекции ИЦН даже самым совершенным пессарием предъявляет известные требования к ведению беременности – контроль шейки матки и правильного расположения пессария (при УЗИ и осмотре шейки матки в зеркалах) раз в две недели либо чаще – по показаниям; контроль и обеспечение нормального тонуса матки; контроль влагалищных белей (микроскопия, бактериологический посев). Своевременная коррекция этих трех «К» является залогом эффективности метода.

Назначение Биоспорина *per os* после введения пессария в контрольной группе привело к уменьшению количества вагинальных белей, начиная с 4–5-го дня приема, исчезновению неприятного запаха белей (с 3–4-го дня приема).

Высокая антагонистическая активность Биоспорина по отношению к *Staphylococcus*, *E. coli*, *Streptococcus* группы В, *Enterobacter spp*, рода *Candida* (рис. 4) сопровождалась подав-

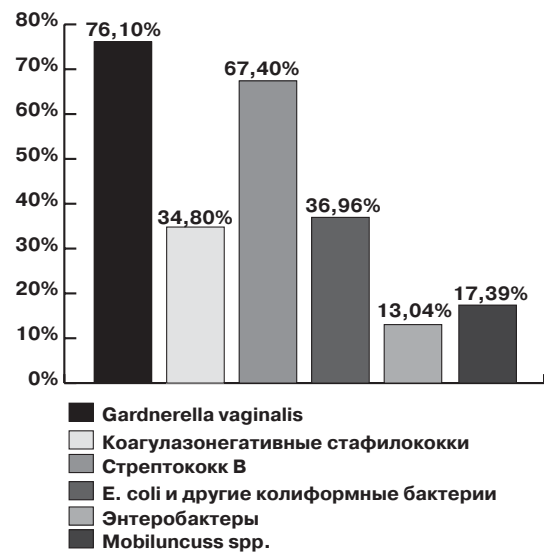


Рис. 3. Основные факультативные анаэробы у беременных на 18–21-е сутки после коррекции ИЦН (основная группа)

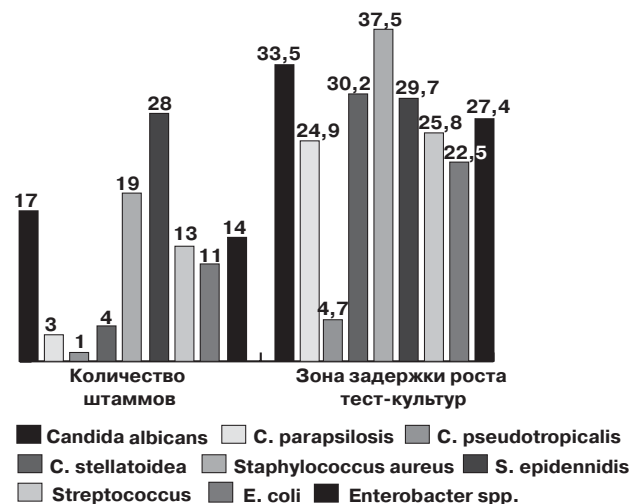


Рис. 4. Характеристика антагонистической активности Биоспорина у беременных с корригированной ИЦН (контрольная группа)

лением их избыточного роста в среднем на 40%, выраженным ростом колоний бактерий группы Додерляйна, исчезновением «ключевых клеток», снижением рН влагалища уже к 7–10-м суткам применения Биоспорина. Данные изменения наблюдались и к 18–21-м суткам после серкляжа, т.е. носили стабильный характер, однако дальнейшая динамика подавления избыточного роста этих представителей индигенного биотопа даже при повторении курсов Биоспорина отсутствовала, т.е. оставалась на прежнем уровне 40%. Этим объясняется возникновение неспецифического бактериального кольпита у 34 (73,9%) и 7 (10,3%) пациенток основной и контрольной групп соответственно с вирусно-бактериальными ассоциациями, гарднереллами в вагинальном биотопе, что потребовало дополнительной санации Депаптолом (Гексиконом) в течение 10–14 дней параллельно с приемом Биоспорина per os.

Благоприятный исход беременности и родов наблюдался в контрольной группе у 67 (98,5%) родоразрешенных женщин. При этом роды в срок с рождением доношенного ребенка наблюдались у 52 (76,5%) беременных, преждевременные роды с рождением ребенка с массой тела 2500 и более – у 15 (22,1%). Анализ акушерских и перинатальных осложнений в контрольной группе продемонстрировал эффектив-

ность метода, которая составляет 98,5%. Примечательно отсутствие случаев ПРПО у этих женщин.

### ВЫВОДЫ

1. Введение акушерского пессария инициирует изменения индигенного, автохтонного биотопа влагалища – резкое снижение количества кислотофильных бактерий группы Додерляйна (лактобактерий, бифидобактерий, пропионовых бактерий) на 7–10-е сутки, вплоть до их отсутствия на 18–21-е сутки серкляжа, избыточный рост условно-патогенной анаэробной флоры, дисбиоз влагалища.

2. Назначение Биоспорина после введения пессария, а также в динамике при появлении патологических белей курсами 10–14 дней приводит к нормализации микробного биоценоза влагалища и позволяет доносить беременность в 98,5% случаев.

3. Возникновение неспецифического кольпита у 34 (73,9%) и 7 (10,3%) беременных основной и контрольной групп соответственно с вирусно-бактериальными ассоциациями, гарднереллами в вагинальном биотопе потребовало дополнительной санации Депаптолом (Гексиконом) в течение 10–14 дней параллельно с приемом Биоспорина per os.

### Досвід застосування антагоністів, що самостійно елімінуються, у вагітних з коригованою істміко-цервікальною недостатністю Т.П. Шаблій

З метою профілактики передчасних пологів у вагітних з істміко-цервікальною недостатністю (ІЦН) або запобіганню ІЦН при вагітності в Україні понад 15 років застосовують різні модифікації акушерських пессаріїв. Використання цього, стороннього для піхви тіла пластикового або силіконового походження, запускає каскад типових реакцій асептичного запалення, внаслідок чого вже на 7–10-у добу розвивається дисбактеріоз з надмірним ростом ( $10^7$  і більш КУО/мл) характерної для даної локалізації анаеробної умовно-патогенної флори, різким зменшенні кількості кислотофільних бактерій групи Додерляйна (лактобактерій, бифідобактерій, пропионових бактерій) – до повного їхнього зникнення на 18–21-у добу після серкляжу. Призначення Біоспорину після введення пессарія та в динаміці при появі патологічних вагінальних білей курсами 10–14 днів дозволило нормалізувати микробний біоценоз піхви та доносити вагітність у 98,5% випадків.

**Ключові слова:** істміко-цервікальна недостатність, акушерський пессарій, дисбіоз піхви, Біоспорин (Біофарма), акушерство.

### An experience with administration of self-eliminating antagonists in pregnant women with corrected cervical insufficiency T.P. Shabliy

In order to prevent preterm birth in pregnant women with isthmic-cervical insufficiency or conduct isthmic-cervical insufficiency prevention during pregnancy various modifications of obstetrical pessaries have been used in Ukraine for more than 15 years. The placement of this body, which is foreign to the vagina and is of plastic or silicone origin, triggers a cascade of reactions pertaining to aseptic inflammation and results in development of dysbiosis with an overgrowth ( $10^7$  cfu/ml or more) on the day 7–10, which is characteristic of anaerobic opportunistic flora and sharp decrease in localization and the amount of acidophilus of Doderlein group (lactobacilli, bifidobacteria, propionic bacteria) of up to their complete disappearance on the day 18–21 following the cerclage. Administration of Biosporin Biopharma in courses of 10–14 days following the placement of a pessary or dynamically, under appearance of abnormal vaginal leucorrhoea, resulted in normalization of vaginal microbial biocenoses and carrying the pregnancies full term in 98,5% of the cases.

**Key words:** isthmic-cervical insufficiency, obstetrical pessary, vaginal dysbiosis, Biosporin-Biopharma, obstetrics.

### Сведения об авторе

Шаблій Татьяна Петровна – Одесский национальный медицинский университет, 65082, г. Одесса, пер. Валиховский, 2.  
E-mail: t\_shabliy@hotmail.com

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Баскаков П.Н., Торсуев А.Н., Тархан М.О., Татаринцев Л.А. Коррекция истмико-цервикальной недостаточности акушерским разгружающим пессарием // Охрана материнства и детства. – 2013. – № 1. – С. 49–52.
- Журавлев А.Ю. Опыт применения акушерского разгружающего пессария / Автореф. ... дис. канд. мед. наук. – Минск, 2004. – 25 с.
- Ледина А.В., Абуд И.Ю. Истмико-цервикальная недостаточность // Заболевания шейки матки, влагалища и вульвы / Под ред. В.Н. Прилепской. – М.: МЕДпресс, 1999. – С. 108–119.
- Сакварелидзе Н.Ю. Вагинальные

- пессарии: за и против // Материалы XIII Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2013. – С. 50–54.
- Сатышева И.В. Клинико-диагностические особенности и эффективность различных методов лечения истмико-цервикальной недостаточности / Автореф. ... дис. канд. мед. наук. – Томск, 2009.
- Синдром привычной потери беременности у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью. Современный комплексный подход к диагностике и терапии. Э.М. Джобава и соавт. // Проблемы репродукции. – № 3. – 2011. – С. 98–104.
- Смирнов В.В. Антибиотики и/или пробиотики: Размышления и факты // Лікування та діагностика. – 1998. – № 2. – С. 8–13.
- Шаблій Т.П. Хронический рецидивирующий кандидозный вульвовагинит: инновационные подходы в лечении // Здоровье женщины. – 2013. – № 8. – С. 202–204.
- Daskalakis D., Papantoniou N, Mesogitis S, Antsaklis A. Management of cervical insufficiency and bulging fetal membranes // Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 107, 2 – P. 221–226.
- Lotgering F.K. Clinical aspects of cervical insufficiency // BMC Pregnancy Childbirth. – 2007. – Vol. 7, suppl 1. – P. 17.
- Vidaeff A.C. From concept to practice: the recent history of preterm delivery prevention. Part I: cervical competence / A.C. Vidaeff, S.M. Ramin // Am. J. Perinatol. 2006. – Vol. 23, № 1. – P. 3–13.
- When is a cerclage indicated for cervical insufficiency? A literature review / T.C. Woodring, C.K. Klausner, D.A. Cromartie, E.F. Magann, S.P. Chauhan, J.C. // J. Miss. State. Med. Assoc. 2006. – Vol. 47, № 9. – P. 264–266.
- Vierhout M.E. The use of pessaries in vaginal prolapse // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2004. – Vol. 117, № 1. – P. 4–9.

Статья поступила в редакцию 04.06.2014



# Оцінювання впливу психологічного стану жінок під час вагітності на рівень пролактину

**В.Г. Сюсюка**

Запорізький державний медичний університет

За результатами оцінювання психологічного стану 67 вагітних, а саме, визначивши рівень особистісної тривожності, встановлено переважання високого її рівня в 4 рази, а середнього – у 8 разів. Рівень ситуативної тривожності як показник емоційної реакції на стресову ситуацію у 29,8% вагітних був низьким, у 62,7% – середнім та у 7,5% – високим. На підставі проведеного дослідження встановлено статистично достовірною вищий ( $p < 0,05$ ) рівень пролактину (Пр) у вагітних з середньовисоким рівнем ситуативної тривожності ( $128,11 \pm 29,34$  нм/мл) у порівнянні з жінками з низьким її рівнем ( $94,02 \pm 24,05$  нм/мл). Концентрація Пр у крові вагітних з низьким рівнем ситуативної тривожності залежить від терміну гестації ( $r = +0,673$ ,  $p < 0,05$ ) та не має зв'язку як з рівнем ситуативної ( $r = -0,101$ ,  $p > 0,05$ ) і особистісної тривожності ( $r = +0,339$ ,  $p > 0,05$ ), так і з жодним з показників, які характеризували проведений комплекс психодіагностичних методів оцінювання психологічного стану. У вагітних з середнім та високим рівнем ситуативної тривожності відсутній зв'язок рівня Пр з терміном вагітності ( $r = +0,183$ ,  $p > 0,05$ ) та наявний позитивний зв'язок з рівнем нейротизму ( $r = +0,363$ ,  $p < 0,05$ ), ситуативної ( $r = +0,575$ ,  $p < 0,05$ ) та особистісної тривожності ( $r = +0,480$ ,  $p < 0,05$ ). Збільшення продукції Пр у даного контингенту жінок є результатом адаптації до стресових факторів, які супроводжують жінку під час вагітності.

**Ключові слова:** вагітність, психологічний стан, тривожність, пролактин.

Зміни емоційного та соматичного стану на початку вагітності мають адаптивне значення і не сприймаються плодом безпосередньо до початку функціонування власної нейрогуморальної регуляції. Однак перебіг вагітності може порушуватись у зв'язку з сильним стресом або стійким станом тривоги у матері, які можуть спричинити скорочення матки або значні зміни внутрішнього біохімічного середовища [8]. У сучасних дослідженнях материнство як психосоціальний феномен вивчається в двох основних напрямках: як забезпечення розвитку дитини і як частина особистісної сфери жінки [5]. Ще І.З. Вельвовским, К.І. Платоновим та колективом наукових співробітників під їх керівництвом було доведено, що в період вагітності відбуваються зміни в емоційній сфері жінки в бік підвищення лабільності. Жінка стає більш сприйнятливою, з одного боку, і більш схильною до зміни настрою, з іншого боку. У період вагітності спостерігається значний відсоток жінок з підвищеною тривожністю, емоційною нестабільністю, підозрілістю. Досить часто вагітні перебувають у стані хронічного стресу через страхи і хвилювання щодо майбутніх пологів [7]. Саме хронічний психоемоційний стрес містить у собі такі різновидності, як стрес на роботі, інформаційний стрес, соціальна і соціально-економічна дезадаптація. Проте, адаптаційні механізми мають двоїсту природу, оскільки в разі надмірно тривалій дії стресора можуть переходити в пошкоджувальні [15]. Висока тривожність в прегравідарний період і під час вагітності, очевидно, може виступати індикатором ризику

несприятливих репродуктивних результатів. Уміння адекватно реагувати на стресові ситуації – важливий фактор антиризиків порушень психічного здоров'я [12].

Ендокринні зміни, пов'язані з вагітністю, сприяють координації багатофакторних адаптивних реакцій, які необхідні для материнського організму [18]. Одним з таких гормонів є пролактин (Пр), який діє як ендогенний анксиолітик, здатний індукувати дозозалежне зниження тривожної поведінки, а також гостру реакцію на стрес. [19]. Пр може сприяти зниженню реакції на стрес, як у пізньому терміні вагітності, так і в період лактації [19, 20]. Вплив Пр на емоційний стан під час грудного вигодовування зумовлений його властивістю підвищувати секрецію ендорфінів. Вважається, що це забезпечує фізіологічну підтримку розвитку прихильності матері до дитини [16]. Пр сприяє формуванню поведінкових реакцій, у тому числі своєчасній появі материнського почуття та відповідної поведінки [3, 16, 18].

Дослідження в області нейрофізіології висвітлили іншу грань біологічної ролі Пр – ролі нейромедіатора. Установлено критична значущість фізіологічних рівнів цього гормону у формуванні лібідю, харчової, статевої та батьківської поведінки; забезпеченні повноцінного процесу сну за рахунок фази швидкого сну; обміні інших нейротрансмітерів [4].

Як відомо, секреторна активність грудних залоз починає з'являтися з 16-го тижня вагітності, досягаючи максимуму на 30–40-у добу післяпологового періоду. Провідна роль у розгортанні лактації належить Пр, який має певну дію на розвиток грудних залоз, підготовку їх до майбутньої лактації. Пр секретується лактотрофами передньої долі гіпофіза і бере участь у регуляції багатьох функцій і систем організму, а під час вагітності в крові матері циркулюють одночасно Пр плацентарного і гіпофізарного походження [17]. Під час вагітності фізіологічні концентрації Пр підтримують активність жовтого тіла і синтезу прогестерону, стимулюють ріст і розвиток грудних залоз і утворення молока [4, 14].

До найбільш значущих фізіологічних регуляторів продукції Пр відносяться: процес грудного вигодовування, стрес і підвищений рівень статевих стероїдів (переважно естрогенів) [11, 13] Оскільки даний гормон є «стресорним», помірне транзиторне підвищення його може спостерігатися за відсутності будь-якого патологічного процесу в організмі. Однак його рівень може змінюватись і залежно від впливу різноманітних стимулів. Так, доведено, що секреція змінюється в умовах стресу, втім може бути як зростання, так і зниження рівня гормону [9].

**Мета дослідження:** оцінити вплив психологічного стану вагітних та їх індивідуально-психологічних особливостей на рівень Пр.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 67 вагітних з терміном гестації 26–32 тиж. Індивідуально-психологічні особливості вагітних та їхній психоемоційний стан досліджували з використанням комплексу психодіагностичних методів: шкала особистісної та реактивної тривожності Ч.Д. Спілбергера, яка адаптована

Ю.Л. Ханіним; індивідуально-типологічний опитувальник (ІТО) Л.Н. Собчик; методика діагностики темпераменту Я. Стреляу; опитувальник ЕРQ Айзенка та САН (самопочуття, активність, настрої) [1, 6]. Концентрацію Пр в плазмі крові визначали методом імуноферментного аналізу на апараті «SIRIO S» з використанням тест-системи Monobind INC (США), а забір крові проводили в день психологічного тестування. Дослідження виконували у центральній науково-дослідній лабораторії Запорізького державного медичного університету.

Критерієм виключення були захворювання серцево-судинної, сечової систем та ендокринна патологія. Дослідження відповідає сучасним вимогам морально-етичних норм щодо правил ICH/GCP, Гельсінській декларації (1964), Конференції Ради Європи про права людини і біомедицини, а також положенням законодавчих актів України. Середній вік вагітних склав  $26,9 \pm 0,5$  року та мав віковий діапазон 18–36 років. За оцінкою соціального статусу досліджуваних груп відзначено, що найчастіше жінки були службовцями – 74,6%, рідше робітницями – 19,4% та в 6% випадків займалися домогосподарством. Ведення вагітності жінок груп дослідження проводили згідно з чинними Наказами МОЗ України. Варіаційно-статистичне оброблення результатів здійснювали з використанням ліцензованих стандартних пакетів прикладних програм багатовимірною статистичного аналізу «STATISTICA 6.0» (ліцензійний номер AXXR712D833214FAN5).

Обраний напрямок дослідження тісно пов'язаний з планом науково-дослідної роботи кафедри акушерства і гінекології Запорізького державного медичного університету «Наукове обґрунтування впливу нелекарствених та медикаментозних методів лікування вагітних на зниження акушерських та перинатальних ускладнень» (№ держреєстрації 0110U000909) Ін. 14.01.01.09 та є фрагментом докторської дисертації.

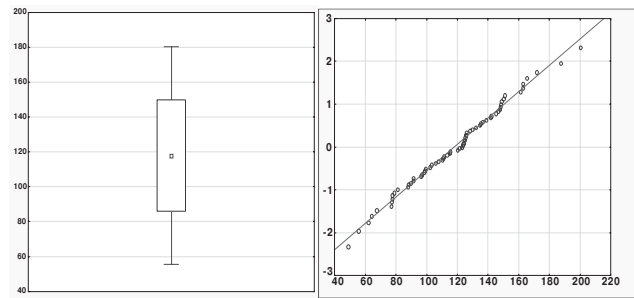
### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами аналізу репродуктивної функції встановлено, що 56,7% жінок були першовагітними, однак кількість жінок, які мають народжувати вперше, була значно вищою і склала 83,6%. Така різниця зумовлена тим, що понад 80% артифіціальних абортів проведено до перших пологів, а їхня загальна частота склала 23,9%. Характеризуючи перебіг вагітності, слід зазначити, що у 47 (70,1%) він був ускладненим. Основне місце посідала анемія вагітних (59,7%), частота якої зростала зі збільшенням терміну гестації. Раннім гестозом вагітність ускладнилась у 7,5% жінок. Невиношування мало місце у 29 (43,3%) вагітних.

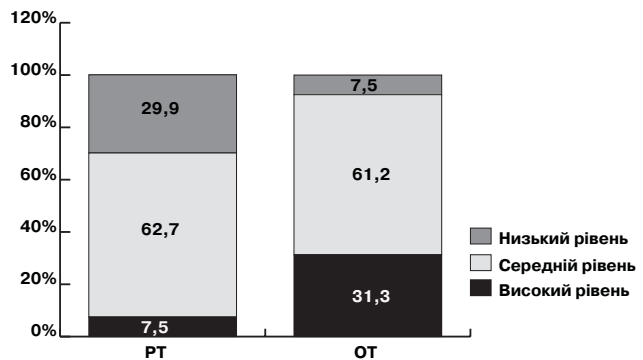
За результатами визначення концентрації Пр встановлено, що його рівень знаходився в межах 49,04–129,68 нм/мл (мал. 1).

Під час оцінювання психологічного стану вагітних, а саме, визначивши рівень особистісної тривожності (ОТ), було встановлено незначний відсоток вагітних з низьким рівнем (7,5%). Так, високий рівень ОТ переважав у 4 рази, а середній – у 8 разів. Така тенденція простежувалась і при оцінюванні ситуативної тривожності (СТ), рівень якої розглядають як показник емоційної реакції на стресову ситуацію. Так, загальний показник рівня СТ у 29,8% вагітних був низьким, у 62,7% – середнім та у 7,5% – високим (мал. 2).

Найбільш показовим з усіх результатів психодіагностичних методів, був вплив тривожності на рівень Пр, що підтверджується наявністю позитивного кореляційного зв'язку між його рівнем та як СТ ( $r=+0,575, p<0,05$ ), так і ОТ ( $r=+0,480, p<0,05$ ) відповідно. Ураховуючи наведений вище факт та розділивши вагітних залежно від рівня СТ, було



Мал. 1. Рівень Пр в плазмі крові вагітних



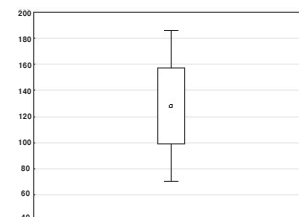
Мал. 2 Рівень ОТ та СТ у жінок груп дослідження (%)

встановлено статистично достовірно вищий ( $p<0,05$ ) рівень Пр (мал. 3 та 4) серед вагітних з середньовисоким рівнем тривожності ( $128,11 \pm 29,34$  нм/мл) у порівнянні з жінками з низьким її рівнем ( $94,02 \pm 24,05$  нм/мл).

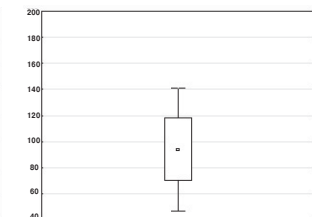
Однак при аналізі кореляційних взаємозв'язків було встановлено, що зростання рівня Пр у вагітних з низьким рівнем СТ залежить від терміну гестації ( $r=+0,673, p<0,05$ ) та не має зв'язку як з рівнем СТ ( $r=-0,101, p>0,05$ ), так і ОТ ( $r=+0,339, p>0,05$ ). Такі дані збігаються з даними інших досліджень [2]. При проведенні подальшого аналізу таких зв'язків не встановлено з жодним з показників, які характеризували проведений комплекс психодіагностичних методів оцінювання психологічного стану серед вагітних з низьким рівнем СТ.

Серед вагітних із середнім та високим рівнем СТ мала місце протилежна картина – відсутній зв'язок з терміном вагітності ( $r=+0,183, p>0,05$ ) та наявний – з рівнем СТ ( $r=+0,575, p<0,05$ ) та ОТ ( $r=+0,480, p<0,05$ ). Крім того, рівень Пр мав позитивну кореляцію з показником, який характеризує рівень нейротизму ( $r=+0,363, p<0,05$ ) та негативну – з рівнем самопочуття ( $r=-0,368, p<0,05$ ), активності ( $r=-0,305, p<0,05$ ) та екстраверсії за результатами ІТО Л.Н. Собчик ( $r=-0,418, p<0,05$ ).

Збільшення продукції Пр у крові вагітних з середнім та високим рівнем СТ є результатом адаптації до стресових



Мал. 3. Рівень Пр у плазмі крові вагітних з середнім та високим рівнем СТ



Мал. 4. Рівень Пр у плазмі крові вагітних з низьким рівнем СТ

факторів, які супроводжують жінку під час вагітності. Так, за даними літератури, встановлено, що зростання рівня Пр запобігає надмірному зростанню рівня циркулюючого гормону стресу. Крім того, є все більше свідчень того, що ці змінені реакції на стрес також важливі для материнського психічного здоров'я [20].

У процесі аналізу були виявлені також деякі особливості відносно зв'язку показників психологічного стану вагітних. Так, серед вагітних з низьким рівнем СТ був установлений тісний кореляційний зв'язок між самопочуттям і настроєм ( $r=+0,799$ ,  $p<0,05$ ), а також лабільністю та рівнем нейротизму ( $r=+0,758$ ,  $p<0,05$ ). Рівень тривожності в даній групі вагітних мав прямі кореляційні зв'язки з сенситивністю, що свідчить про вразливість, песимістичність в оцінці перспектив ( $r=+0,734$ ,  $p<0,05$ ), нейротизмом ( $r=+0,663$ ,  $p<0,05$ ) та активністю ( $r=+0,587$ ,  $p<0,05$ ). У вагітних із середнім і високим рівнем СТ кореляційні зв'язки були встановлені у порівнянні з вагітними з низьким рівнем СТ між самопочуттям і настроєм ( $r=+0,473$ ,  $p<0,05$ ), а рівень тривожності корелював з нейротизмом ( $r=+0,311$ ,  $p<0,05$ ) та сенситивністю ( $r=+0,543$ ,  $p<0,05$ ). Такі результати можуть свідчити, що зростання тривожності зумовлено емоційною нестабільністю вагітних, що підтверджено зв'язком тривожності з рівнем нейротизму та сенситивності. Така категорія жінок має низький рівень адаптації, схильна до швидкої зміни настрою (лабільності), занепокоєння, депресивних реакцій, нестійкості в стресових ситуаціях.

Серед усіх вагітних мала місце тісна кореляція між процесом збудження, який є проявом реакції на стимул, та рівнем рухливості нервових процесів ( $r=+0,710$ ,  $p<0,05$ ). Ураховуючи, що кожен з цих процесів окремо відображає базисну структуру психіки як її особливу здатність або влас-

тивність, високий показник кореляційного зв'язку свідчить про здатність нервової системи до здійснення ефективної діяльності в ситуаціях, що вимагають енергійних дій у відповідь, не перестаючи адекватно реагувати.

## ВИСНОВКИ

1. За результатами оцінки психологічного стану вагітних, а саме, оцінивши рівень особистісної тривожності, встановлено переважання високого її рівня в 4 рази, а середнього – в 8 разів. Рівень ситуативної тривожності як показник емоційної реакції на стресову ситуацію у 29,8% вагітних був низьким, у 62,7% – середнім та у 7,5% – високим.

2. На підставі проведеного дослідження встановлено статистично достовірною вищий ( $p<0,05$ ) рівень пролактину у вагітних з середньовисоким рівнем ситуативної тривожності ( $128,11\pm 29,34$  нм/мл) у порівнянні з жінками з низьким її рівнем ( $94,02\pm 24,05$  нм/мл).

3. Концентрація пролактину у крові вагітних з низьким рівнем ситуативної тривожності залежить від терміну гестації ( $r=+0,673$ ,  $p<0,05$ ) та не має зв'язку як з рівнем ситуативної ( $r=-0,101$ ,  $p>0,05$ ) і особистісної тривожності ( $r=+0,339$ ,  $p>0,05$ ), так і з жодним з показників, які характеризували проведений комплекс психодіагностичних методів оцінювання психологічного стану.

4. У вагітних із середнім та високим рівнем ситуативної тривожності відсутній зв'язок рівня пролактину з терміном вагітності ( $r=+0,183$ ,  $p>0,05$ ) та наявний позитивний зв'язок з рівнем нейротизму ( $r=+0,363$ ,  $p<0,05$ ), ситуативної ( $r=+0,575$ ,  $p<0,05$ ) та особистісної тривожності ( $r=+0,480$ ,  $p<0,05$ ). Збільшення продукції пролактину у даного контингенту жінок є результатом адаптації до стресових факторів, які супроводжують жінку під час вагітності.

## Оценка влияния психологического состояния женщин во время беременности на уровень пролактина В.Г. Сюсюка

По результатам оценки психологического состояния 67 беременных, а именно, определив уровень личностной тревожности, установлено преобладание высокого ее уровня в 4 раза, а среднего – в 8 раз. Уровень ситуативной тревожности как показатель эмоциональной реакции на стрессовую ситуацию у 29,8% беременных был низким, у 62,7% – средним и в 7,5% – высоким. На основании проведенного исследования установлен статистически достоверно более высокий ( $p<0,05$ ) уровень пролактина (Пр) у беременных со средне-высоким уровнем ситуативной тревожности ( $128,11\pm 29,34$  нм/мл) по сравнению с низким ее уровнем ( $94,02\pm 24,05$  нм/мл). Концентрация Пр в крови беременных с низким уровнем ситуативной тревожности зависела от срока гестации ( $r=+0,673$ ,  $p<0,05$ ) и не имела связи как с уровнем ситуативной ( $r=-0,101$ ,  $p>0,05$ ) и личностной тревожности ( $r=+0,339$ ,  $p>0,05$ ), так и с показателями, которые характеризовали проведенный комплекс психодиагностических методов оценки психологического состояния. У беременных со средним и высоким уровнем ситуативной тревожности отсутствует связь уровня Пр со сроком беременности ( $r=+0,183$ ,  $p>0,05$ ). При этом установлена положительная связь с уровнем нейротизма ( $r=+0,363$ ,  $p<0,05$ ), ситуативной ( $r=+0,575$ ,  $p<0,05$ ) и личностной тревожности ( $r=+0,480$ ,  $p<0,05$ ). Увеличение продукции Пр у данного контингента женщин является результатом адаптации к стрессовым факторам, которые сопровождают женщину во время беременности.

**Ключевые слова:** беременность, психологическое состояние, тревожность, пролактин.

## Estimation of influence of psychological state of women on prolactin during pregnancy V.G. Syusyuka

Under results of estimation of psychological state of 67 pregnant women, namely, by means of estimation of the trait anxiety level, there was found exceeding of its high level by 4 times and middle level – by 8 times. Level of state anxiety as an indicator of emotional reaction on stress situation was low for 29.8% pregnant women, middle – for 62.7% pregnant women and high – for 7.5%. Based on carried out investigation there was found statistically valid higher level ( $p<0.05$ ) of prolactin of pregnant women with middle-high level of state anxiety ( $128,11\pm 29,34$  nm/ml) comparing to the pregnant women with its low level ( $94,02\pm 24,05$  nm/ml). Concentration of prolactin in blood of pregnant women with low level of state anxiety depends on gestation term ( $r=+0,673$ ,  $p<0,05$ ) and doesn't connected both with level of state anxiety ( $r=-0,101$ ,  $p>0,05$ ), trait anxiety ( $r=+0,339$ ,  $p>0,05$ ) and with any of indicators which characterized performed complex of psychodiagnostic methods of estimation of psychological state. In cases with pregnant women with middle and high level of state anxiety connection between prolactin and pregnancy term ( $r=+0,183$ ,  $p>0,05$ ) is absent and positive connection with level of neuroticism ( $r=+0,363$ ,  $p<0,05$ ), state anxiety ( $r=+0,575$ ,  $p<0,05$ ) and trait anxiety ( $r=+0,480$ ,  $p<0,05$ ) is available. Increase of prolactin producing in this category of women is a result of adaptation to the stress factors which accompany women during pregnancy.

**Key words:** pregnancy, psychological status, anxiety, prolactin.

## Сведения об авторе

Сюсюка Владимир Григорьевич – Запорожский государственный медицинский университет, 69035, г. Запорожье, проспект Маяковского, 26. E-mail: svg.zp@i.ua

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Астахов В.М. Методы психодиагностики индивидуально-психологических особенностей женщин в акушерско-гинекологической клинике/ Астахов В.М., Быцылева И.В., Пузь И.В.: Под ред. В.М. Астахова. – Донецк: Норд-Пресс, 2010. – 199 с.
2. Преекламсія як синдром психоемоційної та вегето-судинної дізадаптації: Дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.01 / Галич Світлана Родіонівна. – Одеса, 2006. – 397 с.
3. Дзеранова Л.К. Успехи, проблемы и перспективы изучения пролактина / Л.К. Дзеранова, К.И. Табеева // Российский химический журнал. – 2005. - Т.ХІХ, № 1. – С. 84–93.
4. Косей Н.В. Новые аспекты биологической роли системной и локальной гиперпролактинемии / Н.В. Косей, Т.Н. Тутченко, Л.А. Васильченко // Репродуктивная эндокринология. – 2012 – № 4 (6). – С. 8–14.
5. Овчарова Р.В. Психологическое сопровождение родительства/ Р.В. Овчарова. – М.: Изд-во Институт психотерапии, 2003. – 319 с.
6. Райгородский Д.Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты: учеб. пособие / Д.Я. Райгородский (редактор составитель). – Самара: «Бахрах-М», 2002. – 672 с.
7. Райгородский Д.Я. Психология и психоанализ беременности. Хрестоматия / Д.Я. Райгородский (редактор составитель). – Самара: Издательский Дом БАХРАХ-М, 2013. – 784 с. / Д.Я. Райгородский (редактор составитель).
8. Сергиенко Е.А. Контроль поведения как субъективная регуляция / Сергиенко Е.А., Виленская Г.А., Ковалева Ю.В. – М.: Изд-во «Институт психологии РАН», 2010. – 352 с.
9. Сидельникова В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии / В.М. Сидельникова. – 2е изд. – М.: МЕДпрессинформ, 2009. – 352 с.
10. Собчик Л.Н. Психология индивидуальности. Теория и практика психодиагностики / Собчик Л.Н. – СПб.: Издательство «Речь», 2005. – 624 с.
11. Стулак И.И. Регуляторные механизмы реализации биологических эффектов пролактина (обзор литературы) / И.И. Стулак, И.В. Лахно // Вісник Харківського національного університету ім. В.Н. Каразіна. – 2006. – № 720. Сер.: Медицина. – Вип. 12.
12. Сурмач М. Ю. Уровень тревожности женщины во время беременности и медико-социальные факторы, влияющие на него / М. Ю. Сурмач, О. Г. Богдан, А. В. Сеницкая // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2012. – № 2. – С. 12–18.
13. Татарчук Т.Ф. Современные подходы к диагностике и лечению гиперпролактинемии / Т.Ф. Татарчук, С.В. Гуньков, О.А. Ефименко // Репродуктивная эндокринология. – 2012. – № 1. – С. 26–44.
14. Теппермен Дж. Физиология обмена веществ и эндокринной системы / Теппермен Дж., Теппермен Х.; пер. с англ. Кандрава В.И. – М.: Мир, 1989. – 656 с.
15. Тутченко Т.М. Прегравідарна підготовка жінок зі стрес-індукованим невиношуванням вагітності в анамнезі: Дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01 / Тутченко Тетяна Миколаївна. – К., 2010. – 211 с.
16. Филиппова Г.Г. Психология материнства / Г.Г. Филиппова. – М.: Изд-во Института психотерапии, 2002. – 240 с.
17. Щербаков А.Ю. Особенности лактационной функции родильниц /А.Ю. Щербаков, Си Юе // Международный медицинский журнал. – 2008. – № 4. – С. 56–59.
18. Brunton PJ The expectant brain: adapting for motherhood / Brunton PJ, Russell JA. // Nat Rev Neurosci. – 2008. – Vol. 9. – P. 11–25.
19. Grattan D.R. Prolactin: A Pleiotropic Neuroendocrine Hormone / Grattan D.R., Kokay I.C. // Journal of Neuroendocrinology. – 2008. – Vol. 20, Iss.6. – P. 752–763.
20. Slattery D.A. No stress please! Mechanisms of stress hyporesponsiveness of the maternal brain / Slattery D.A., Neumann I.D. // J. Physiol. – 2008. – Vol. 586. – P. 377–385.

Статья поступила в редакцию 16.06.2014

## К СВЕДЕНИЮ АВТОРОВ ЖУРНАЛА «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»

1. **Статья подается на украинском или русском и английском языках в 2-х экземплярах, подписанных всеми авторами.**
2. **Каждый автор должен указать свои данные (фамилию, имя, отчество, научное звание (должность), научную степень, отрасль специализации, место работы, служебный адрес, почтовый индекс, служебный и домашний телефоны, факс).**
3. **УДК и фамилию автора необходимо указать на первой странице, далее должны следовать название статьи и название организации, на базе которой были проведены исследования, наблюдения и т.д.**
4. Текст статьи и материалы к ней должны быть отредактированы и проверены автором. Содержание статьи должно иметь практическую направленность. К статье должны быть приложены все используемые в работе таблицы, иллюстрации, список литературы и акт экспертизы.
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 на адрес:

Адрес: 03039, Киев, а/я 36, Редакция журнала «Здоровье женщины»;  
e-mail: office@zdr.kiev.ua. Тел./факс: (044) 220-15-66, 220-15-67.



# Порівняльні аспекти багатоплідної вагітності без та після використання допоміжних репродуктивних технологій

**В.Р. Василюшин**

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

Результати проведених досліджень свідчать, що проблема багатоплідної вагітності є дуже актуальною, особливо в аспекті варіанта настання вагітності – самостійно або після використання допоміжних репродуктивних технологій. При цьому, частота основних ускладнень вагітності не залежить від варіанта її настання, а залежить від типу хоріальності і кількості плодів. Отримані результати необхідно враховувати при розробленні алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

**Ключові слова:** багатоплідна вагітність, допоміжні репродуктивні технології.

Найважливішим завданням сучасного акушерства є антенатальна охорона плода, яка посідає провідне місце в комплексній програмі з охорони майбутнього покоління [1, 2]. Причини перинатальної смертності різноманітні і залежать не лише від соціальних чинників, але і від біологічних особливостей організму вагітної і плода, а однією з таких особливостей є не характерна для людини багатоплідна вагітність [3, 4].

Порівняно з одноплідною вагітністю, при багатоплідді ускладнюється перебіг гестаційного періоду, з високим рівнем ускладнень перебігають пологи, а також значно підвищується материнська і перинатальна захворюваність і смертність [5].

Зараз багатоплідну вагітність можна вважати моделлю плацентарної дисфункції (ПД) і затримки внутрішньо-утробного розвитку одного або обох плодів [1, 3]. При цьому, лише 4% плацент при багатоплідній вагітності відповідають гестаційному терміну і 96% мають різні порушення і патологічні зміни. Антенатальна загибель плода при багатоплідді частіше зумовлена ПД. Крім того, проведені дослідження свідчать не лише про те, що зі збільшенням ступеня тяжкості дистресу плода в результаті ПД погіршується перебіг раннього неонатального періоду, але і про високу достовірність зниження рівня здоров'я в подальші вікові періоди у дітей, що перенесли хронічну гіпоксію в антенатальний період [2, 4].

Незважаючи на значне число наукових повідомлень з проблеми багатоплідної вагітності, в літературі недостатньо уваги приділено вивченню порівняльних аспектів багатоплідної вагітності, яка настала самостійно і в результаті використання допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), особливо в аспекті алгоритму ведення вагітності. Усе викладене вище і стало підставою для проведення даного наукового дослідження.

**Мета дослідження:** вивчення порівняльних аспектів акушерських та перинатальних наслідків розродження жінок з зярогенною і індукованою багатоплідною вагітністю на підставі вивчення основних клінічних, ехографічних та морфологічних змін, а також удосконалення алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

## МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети і вирішення завдань нами було обстежено 150 вагітних та були сформовані три клінічні групи. Перша – 1-а (основна) група включала 50 вагітних з багатопліддям, що настало після ДРТ, 2-у (контрольну) групу склали 50 жінок з вагітністю двійнятами, що спонтанно настала, і 50 жінок – група порівняння зі спонтанною одноплідною вагітністю.

Нами вивчено соціально-гігієнічні чинники досліджуваних груп, соматичний і репродуктивний анамнез, перебіг вагітності і пологів, якість спостереження в жіночій консультації.

Під час оцінювання вікового цензу виявлено, що середній вік обстежених був достовірно вище в групі з індукованим багатопліддям і склав  $31,2 \pm 0,6$  року, а в контрольній і в групі порівняння  $26,5 \pm 0,5$  ( $p < 0,05$ ). Достовірна відмінність за віком жінок в обстежуваних групах пояснюється тим, що вагітні з індукованим багатопліддям мали обтяжений акушерсько-гінекологічний анамнез, безпліддя протягом 6–8 років, звичні втрати вагітності (мимовільні викидні, вагітності, що завмерли, і позаматкові), тривале лікування запальних захворювань, оперативні втручання.

У комплексі проведених досліджень були включені клінічні, ехографічні, доплерометричні, кардіотокографічні, морфологічні та статистичні методи.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що у структурі безпліддя у жінок з подальшою багатоплідною вагітністю трохи переважало вторинне безпліддя (52%) над первинним (48%). Тривалість вторинного безпліддя склала  $8,1 \pm 0,7$  року і первинного –  $5,7 \pm 0,7$  року. Серед основних причин безпліддя частіше зустрічалися трубний чинник (первинне – 24% і вторинне – 36%) і змішаний генез (первинне – 10% і вторинне – 8%).

У жінок після ДРТ частота дихоріальної вагітності склала 84%, монохоріальної – 16%, двійнята мали місце в 80% і трійні – в 20% спостережень. При спонтанній багатоплідній вагітності це співвідношення було 92% – дихоріальна і 8% – монохоріальна, двійнята – 98% і трійні – 2%.

Частота основних ускладнень вагітності не залежить від варіанта її настання (спонтанно або ДРТ), а залежить від типу хоріальності і кількості плодів.

ПД при дихоріальній вагітності розвивається в 62,5% випадків; при монохоріальній – у 80,0%; при двійнях – у 70% і при трійнях – у 100%. Частота передчасних пологів складає при дихоріальній вагітності 40%, при монохоріальній – 78%, при двійнях – 56% і при трійнях – 100%. Терміни недоношування складають при дихоріальній вагітності –  $34,4 \pm 2,6$  тиж, при монохоріальній –  $31,8 \pm 2,6$  тиж, при двійнях –  $33,1 \pm 2,7$  тиж і при трійнях –  $30,6 \pm 2,9$  тиж.

При оцінюванні методів розродження встановлено, що

частота кесаревих розтинів складає при дихоріальній вагітності – 44%, при монохоріальній – 100%; при всіх двійнях – 52% і при трійнях – 100%.

Перинатальні результати розродження залежать від типу хоріальності і кількості плодів. Частота асфіксії середнього і важкого ступеня складає при дихоріальній вагітності 50%; при монохоріальній – 68%; при всіх двійнях – 56% і при трійнях – 90%. Постгіпоксична енцефалопатія розвивається при дихоріальній вагітності в 63,6%; при монохоріальній – в 84,4%; при всіх двійнях – в 26,5% і при трійнях – 60%. Реалізація внутрішньоутробного інфікування відбувається при дихоріальній вагітності в 30%; при монохоріальній – в 50%; при всіх двійнях – в 26,5% і при трійнях – в 60%. Сумарні пе-

ринатальні втрати складають при дихоріальній вагітності – 30,8%; при монохоріальній – 51,2%; при всіх двійнях – 40,7% і при трійнях – 81,2%.

### ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать, що проблема багатоплідної вагітності є дуже актуальною, особливо в аспекті варіанта настання вагітності – самостійно або після допоміжних репродуктивних технологій. При цьому, частота основних ускладнень вагітності не залежить від варіанта її настання, а залежить від типу хоріальності і кількості плодів. Отримані результати необхідно враховувати при розробленні алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

### Сравнительные аспекты многоплодной беременности без и после использования вспомогательных репродуктивных технологий В.Р. Василичин

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что проблема многоплодной беременности является очень актуальной, особенно в аспекте варианта наступления беременности – самостоятельно или после использования вспомогательных репродуктивных технологий. При этом, частота основных осложнений не зависит от варианта ее наступления, а зависит от типа хоральности и количества плодов. Полученные результаты необходимо учитывать при разработке алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

**Ключевые слова:** многоплодная беременность, вспомогательные репродуктивные технологии.

### Comparative aspects multipara pregnancy without and after auxiliary reproductive technologies V.R. Vasilishin

Results of the spent researches testify that the problem многоплодной pregnancy is very actual, especially in aspect of a variant of approach of pregnancy – is independent or after auxiliary reproductive technologies. Thus, frequency of the cores complications does not depend on a variant of its approach, and depends on type хоральности and quantities of fruits. The received results are necessary for considering by working out of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic actions.

**Key words:** multipara pregnancy, auxiliary reproductive technologies.

### Сведения об авторе

Василичин Виктория Романовна – Перинатальный центр № 1, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (067) 501-68-98.  
E-mail: kiev\_okl@i.ua

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бурдули А.С. Репродуктивные потери в акушерстве / А.С. Бурдули. – М.: Медицина, 2008. – С. 188.
2. Василевская Л.П. Многоплодная беременность: Метод. рекомендации / Л.П. Василевская, М.А. Фукс, Е.А. Чернуха. – М.: Медицина, 2012. – С. 32.
3. Воробей В.О. Профилактика прееклампсии та анемії при багатоплідній вагітності: Автореф. дис. ... канд. мед. наук: спец. 14.01.01 «Акушерство і гінекологія» / В.О. Воробей. – К., 2008. – 19 с.
4. Грищенко В. И. Совершенство-вание диагностики и терапии перинатальной патологии / В.И. Грищенко, Н.А. Щербина // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 10. – С. 3–6.
5. Захарова О.Ю. Клинико-морфологические критерии фетоплацентарной недостаточности при многоплодной беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук : спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» // О.Ю. Захарова. – М., 2009. – 30 с.

Статья поступила в редакцию 29.05.2014

# Шляхи зниження частоти виконання кесарева розтину у жінок з вагітністю після застосування допоміжних репродуктивних технологій

Ю.П. Вдовиченко<sup>1</sup>, Н.П. Гончарук<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

<sup>2</sup>Київський міський пологовий будинок № 1

У роботі проаналізовано диференційований підхід до вибору способу розродження у жінок після застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) у Київському міському пологовому будинку № 1. Установлено, що вагітність із застосуванням ДРТ не є абсолютним показанням до проведення кесаревих розтинів, а отже, може бути фактором зниження частоти їх проведення.

**Ключові слова:** допоміжні репродуктивні технології, кесарів розтин.

Безплідний шлюб є однією з найважливіших медичних, соціальних і демографічних проблем сучасності. Безплідним вважається шлюб, в якому вагітність не настає протягом року регулярного статевого життя без контрацепції. У світі частота безпліддя коливається від 8% до 29%. У Європейських країнах на безпліддя страждають близько 10% подружніх пар. Поширеність безплідних шлюбів у країнах СНД (Росія, Білорусь) складає 14,5–17,5%. Частота безпліддя в Україні залишається на стабільно високому рівні і становить від 10–15% до 18–20%, що можна розглядати як прямі репродуктивні втрати [1, 2, 3]. За даними державних статистичних звітів у загальній структурі жіноче безпліддя становить 80,1%, а чоловіче – 19,9% [2, 3].

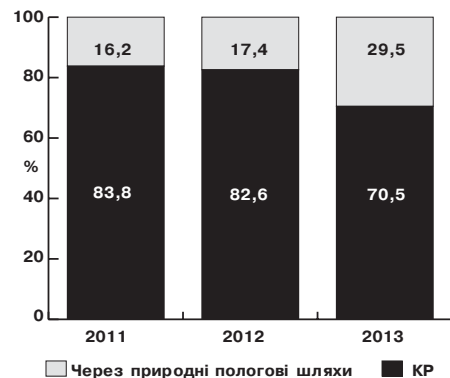
За даними літератури [6], причинами жіночого безпліддя є: трубно-перитонеальний фактор – 47,5%, гормональний фактор – 41,5%, неясного генезу – 11%.

Складні проблеми порушення репродуктивного здоров'я вирішуються застосуванням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). В Україні лікування безпліддя за допомогою ДРТ набуває все більшого поширення. З моменту використання ДРТ в Україні їхня кількість зросла в 10 раз [1–3].

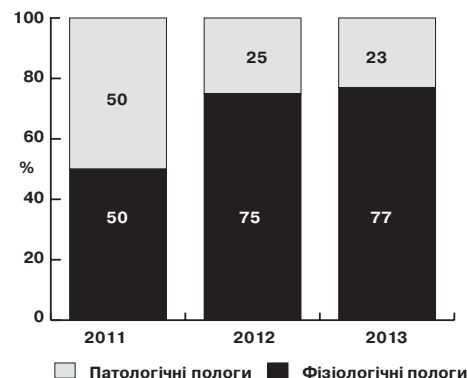
Згідно з Наказом МОЗ України від 15.12.2003 р. № 582 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги» у жінок з вагітністю, що настала після застосування лікувальних програм ДРТ або після тривалого лікування безпліддя показано розродження шляхом кесарева розтину (КР).

За останні десятиліття частота КР неухильно зросла. В Україні частота КР коливається в межах 16–22%, а у світі даний показник становить 12–27%. Отже, як для світу в цілому, так і для України зокрема, проблемою залишається частота зростання КР [5]. Необхідним є розвиток програм зі стабілізації частоти оперативного розродження. Тому, діяльність акушерської служби має бути спрямована на зменшення частоти необґрунтованого оперативного втручання.

**Мета дослідження:** вивчення шляхів зниження кесарева розтину у жінок з вагітністю після застосування лікувальних програм ДРТ на базі типового міського пологового будинку.



Мал. 1. Структура способу розродження у жінок з ДРТ (%)



Мал. 2. Структура пологів у жінок з ДРТ, які народили через природні пологові шляхи (%)



Мал. 3. Структура видів безпліддя у жінок з ДРТ, які народили через природні пологові шляхи (%)

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ**

У процесі виконання роботи було вивчено та проаналізовано диференційований підхід до вибору способу розродження у жінок, у яких вагітність настала після застосування ДРТ.

У роботі використовували історії пологів роділеї із застосуванням ДРТ у Київському пологовому будинку № 1 за період 2011–2013 рр.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Протягом останніх років нами напрацьовано достовірні дані щодо диференційованого підходу до методу розродження жінок із застосуванням ДРТ.

Диференційований підхід базувався на врахуванні причин безпліддя, паритету, результатів попередніх ДРТ, віку роділлі, інформованої згоди на ведення пологів через природні родові шляхи.

Унаслідок використання наведеного вище підходу за досліджуваний період спостерігається зменшення кількості КР у жінок із застосуванням ДРТ з 83,8% до 70,5% (мал. 1).

За даний період, у жінок з ДРТ, які народили через природні родові шляхи, фізіологічні пологи становили від 50% до 77% (з тенденцією до зростання), а патологічні пологи від 50% до 23% відповідно (з тенденцією до зниження) (мал. 2). Причиною патологічних пологів у 71% була затримка частин плаценти або оболонки (максимальна крововтрата в пологах не перевищувала 400,0 мл) і у 29% – дистрес плода.

У жінок з ДРТ, які народили через природні родові шляхи, діти були оцінені не нижче 7/8 і 8/8 за шкалою Апгар. Перинатальних втрат за досліджуваний період не було.

У зв'язку з чисельною кількістю причин безпліддя, нами було проаналізовано наявність зв'язку між видом безпліддя та можливістю проведення вагінальних пологів у жінок з використанням ДРТ.

За досліджуваний період встановлено, що жінки з ДРТ, які народжували через природні родові шляхи, страждали на різні форми безпліддя (мал. 3). У даних жінок пологи через природні родові шляхи завершилися народженням здорових дітей та відсутністю ускладнень в післяпологовий період, незалежно від фактора безпліддя. Установлено, що вид безпліддя не впливає на можливість проведення вагінальних пологів у жінок з використанням ДРТ. Отже, вид безпліддя не повинен бути фактором виключення зі спроби жінки здійснити вагінальні пологи після застосування ДРТ.

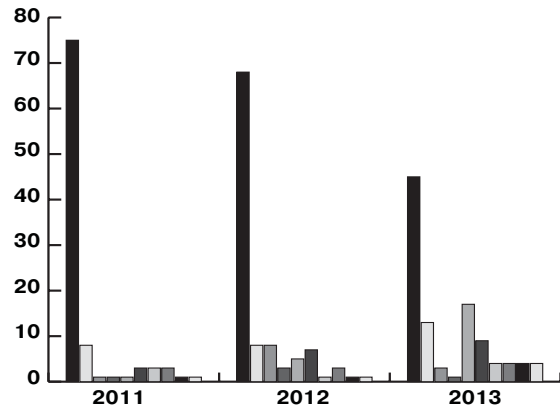
У подальшому був проведений аналіз структури КР за показаннями у жінок з ДРТ (мал. 4). Зафіксовані наступні основні показання для розродження оперативним шляхом:

1. Жінки з вагітністю із застосуванням лікувальних програм ДРТ.
2. Жінки з вагітністю із застосуванням лікувальних програм ДРТ + рубець на матці.

**Пути снижения частоты выполнения кесарева сечения у женщин с беременностью после применения вспомогательных репродуктивных технологий**  
**Ю.П. Вдовиченко, Н.П. Гончарук**

В работе проанализирован дифференцированный подход к выбору способа родоразрешения у женщин после применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) в Киевском городском роддоме №1. Установлено, что беременность из-за применения ВРТ не является абсолютным показанием к проведению кесарева сечения, а следовательно, может быть фактором снижения количества их проведения.

**Ключевые слова:** *вспомогательные репродуктивные технологии, кесарево сечение.*



**Мал. 4. Структура КР за показаннями у жінок з ДРТ (%)**

3. Жінки з вагітністю із застосуванням лікувальних програм ДРТ + неправильне положення одного з плодів.
4. Жінки з вагітністю із застосуванням лікувальних програм ДРТ + аномалії пологової діяльності.

Привертає увагу той факт, що у структурі показань до КР у жінок з ДРТ від 74,2% до 45,2 % припадає на ДРТ без супутніх показань, що становить левову частку в структурі усіх показань до КР. Тобто, дана група жінок може здійснювати спробу вагінальних пологів, за рахунок чого і можна буде знизити відсоток КР взагалі.

**ВИСНОВКИ**

1. Доведено необхідність диференційованого підходу до методу розродження жінок із застосуванням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ).
2. Установлено, що вид безпліддя не повинен бути фактором виключення зі спроби жінок з ДРТ здійснити вагінальні пологи.
3. Доведено, що вагітність із застосуванням ДРТ без супутніх показань, не є абсолютним показанням до проведення кесаревих розтинів, а отже, може бути фактором щодо зниження кількості їх проведення.

**Ways to reduce Cesarean section in women with pregnancy using medical assisted reproductive technology programs**  
**Y.P. Vdovychenko, N.P. Goncharuk**

This article analyzes the differentiated approach to the choice of the delivery in women using assisted reproductive technologies in the Kiev municipal maternity hospital № 1. Established that the pregnancy with using assisted reproductive technologies, is not an absolute indication for Cesarean section and may be a factor for reduce the number of their conduct.

**Key words:** *assisted reproductive technology, Caesarean section.*



Сведения об авторах

**Вдовиченко Юрий Петрович** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9; тел.: (067) 401-15-12. E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua

**Гончарук Наталия Петровна** – Киевский городской родильный дом № 1, 01011, г. Киев, ул. Арсенальная, 5; тел.: (044) 286-52-09

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Довідник з питань репродуктивного здоров'я / За заг. ред. Н.Г. Гойди. – К.: Вид-во Раєвського, 2004. – 128 с.  
2. Допоміжні репродуктивні технології лікування безпліддя / Навчальний посібник за ред. проф. Ф.В. Дахна та проф. О.М. Юзька. – К., 2011. – 339 с.

3. Щорічна доповідь про стан здоров'я населення, санітарно-епідеміологічну ситуацію та результати діяльності системи охорони здоров'я України – 2012 рік / За ред. Р.В. Богатирьової. – К., 2013. – С. 88–108.  
4. Наказ Міністерства охорони здо-

ров'я від 15.12.2003 р. № 582 «Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги».  
5. Вдовиченко Ю.П. Динаміка частоти кесаревих розтинів у разі екстрагенітальної патології як показання до оперативного розродження / Ю.П. Вдовиченко, Н.П. Гончарук,

О.Ю. Гурженко // Здоровье женщины. – 2013. – № 2 (78). – С. 108–111.  
6. Данкович Н.А. Причины и формы бесплодия. Современные возможности диагностики и лечения / Данкович Н.А., В.Н. Воробей-Виховская // Здоровье женщины. – 2013. – № 3 (79). – С. 192–197.

Статья поступила в редакцию 29.05.2014

СТАТЬИ В ЖУРНАЛЕ «ЗДОРОВЬЕ ЖЕНЩИНЫ»  
ТЕПЕРЬ ИМЕЮТ ВОЗМОЖНОСТЬ ПОЛУЧАТЬ  
**УНИВЕРСАЛЬНЫЙ ИДЕНТИФИКАТОР  
ЦИФРОВОГО ОБЪЕКТА  
DIGITAL OBJECT IDENTIFIER (DOI)  
СИСТЕМЫ БИБЛИОГРАФИЧЕСКИХ ССЫЛОК CROSSREF**

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

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

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

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

**По условиям присвоения статьям DOI обращаться в редакцию:  
e-mail: office@zdr.kiev.ua. Тел./факс: (044) 220-15-66, 220-15-67.**

# Застосування гепатопротекторів у прекоцепційній підготовці вагітних груп ризику з екстрагенітальною патологією

**В.І. Пирогова, С.О. Шурпяк, З.В. Сміх**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

У статті наводиться обґрунтування та оцінка доцільності й ефективності застосування гепатопротектора Енерлів у комплексі ведення жінок з патологією гепатобіліарної системи та ожирінням, які складають групу ризику розвитку прееклампсії.

**Ключові слова:** прееклампсія, гепатопротектори, Енерлів, екстрагенітальна патологія.

Проблема прееклампсії (ПЕ) залишається однією з найбільш актуальних у сучасному акушерстві. За даними світової літератури, частота ПЕ коливається від 2,3% до 28,5% спостережень [11, 14], при цьому у здорових вагітних, за узагальненими даними, складає від 2% до 6% [1, 8]. Середній ступінь тяжкості ПЕ виявлено у 75% випадків, а прееклампсія важкого ступеня – у 25% вагітних [11] і є однією з основних причин материнської та перинатальної захворюваності та смертності в усьому світі [1, 4, 8, 11, 14]. Перинатальна смертність у жінок з ПЕ зростає майже у 5 разів, що переважно пов'язано з розвитком плацентарної дисфункції, затримкою росту плода і передчасними пологамі [9, 13]. Так, у США ПЕ є причиною 15% передчасних пологів і 17,6% випадків смерті вагітних. Загалом у світі на частку ПЕ та еклампсії припадає майже 14% випадків материнської смертності щороку [1].

Займаючи провідні позиції серед причин материнської та перинатальної смертності, ПЕ зумовлює ризик відтермінованих захворювань матері та новонародженого. На думку вітчизняних і зарубіжних учених, перенесена ПЕ провокує розвиток у подальшому гіпертонічної хвороби, патології нирок, гепатобіліарної системи, ендокринних порушень [3, 7, 16].

Незважаючи на те що за останні роки низка досліджень дала можливість більш глибоко вивчити проблему ПЕ, етіологія і патогенез захворювання остаточно не з'ясовані, спроби пов'язати визначені ланки патології, встановити послідовність змін, які відбуваються в організмі вагітної, є суперечливими. Це визначає і розбіжності у рекомендаціях із ведення вагітних з ПЕ [1, 11].

На сьогодні ПЕ низкою авторів розглядається як спадковий і соматично зумовлений системний патологічний стан організму [1, 14]. У 70% випадків ПЕ розвивається у вагітних з екстрагенітальною патологією [4, 10]. Найбільшої значущості в розвитку ПЕ набувають різні форми соматичної патології, що може бути пов'язано з наявністю дезадаптаційних порушень в організмі в разі їхнього поєднання. Дослідження, присвячені вивченню чинників ризику розвитку різних форм ПЕ вагітних, засвідчили, що такими є екстрагенітальна патологія (ендокринопатії, захворювання серцево-судинної, сечовидільної, гепатобіліарної систем), запальні процеси статевих органів, обтяжений акушерський анамнез, що вимагає проведення профілактичних заходів на етапі прегравідарної підготовки та на ранніх термінах гестації [4, 10, 17].

Результатом низки досліджень свідчать, що найчастіше у вагітних із ПЕ в анамнезі відзначається поєднання різних

форм екстрагенітальної патології, при цьому хронічні захворювання печінки і жовчного міхура виявляють у 3–5% вагітних, а соматично здоровими є менше 20% вагітних. Серед захворювань травного тракту у вагітних із легким перебігом ПЕ найчастіше зустрічаються дискінезія жовчовивідних шляхів і хронічний холецистит (до 35% спостережень).

Під час вагітності спостерігається суттєва перебудова функцій усіх органів і систем, в тому числі гепатобіліарної системи. При фізіологічному перебігу вагітності динамічний розвиток гестаційного процесу призводить до збільшення навантаження на організм у цілому, в тому числі на печінку, в якій відбувається понад 500 різних метаболічних процесів, але при цьому морфофункціональні зміни в ній не розвиваються [3, 5]. Функціонування печінки передбачає виконання нею відразу декількох надзвичайно важливих для організму функцій, серед яких найбільш значущими є детоксикаційна, видільна, синтетична, енергетична. При фізіологічному перебігу вагітності змінюється білковоутворювальна функція печінки, що спрямовано насамперед чергу на забезпечення зростаючого плода необхідною кількістю амінокислот [3].

ПЕ характеризується розладом функцій найбільш важливих органів і систем [1, 7, 14]. Печінка як орган з розвинутою капілярною системою, в тому чи іншому ступені завжди виявляється завантаженою в умовах порушення мікроциркуляції і хронічної тканинної гіпоксії, що є однією з патогенетичних ланок ПЕ. Генералізоване пошкодження ендотеліальних клітин печінки призводить до спазму судин і порушення печінкового кровотоку, агрегації тромбоцитів, вогнищевої оклюзії печінкових синусоїдів, порушення згортання крові з формуванням фібринових мікротромбів. Це зумовлює необхідність контролю та корекції, у разі потреби, функціонального стану печінки при розвитку ПЕ.

У разі важкого перебігу ПЕ стан печінки за клініко-лабораторними показниками характеризується синдромом печінково-клітинної недостатності: зміни, які виникають, відповідають розвитку гострої або підгострої гепатодистрофії, а у важких випадках можливий некроз гепатоцитів [1, 3, 7, 13]. Слід зазначити, що найбільш поширені біохімічні дослідження функції печінки і печінкові проби дозволяють виявити тільки важку патологію, тоді як більш легкі форми ураження залишаються непоміченими. При ПЕ процеси аеробного окиснення в печінці замінюються анаеробним гліколізом. Ураховуючи, що печінка є єдиним місцем синтезу альбумінів, фібриногену, протромбіну та інших прокоагулянтів, при пошкодженні її паренхіми розвиваються відповідні дефіцити: гіпопротеїнемія, гіпоальбумінемія, зниження коагуляційного потенціалу крові [2, 15].

Результати низки досліджень, присвячених аналізу функціонального стану печінки у жінок, які перенесли ПЕ різного ступеня тяжкості, свідчать про наявність у пацієнток синдромів цитолізу, холестази, печінково-клітинної недостатності, ультразвукових ознак жирового гепатозу, порушення

моторно-евакуаторної функції жовчного міхура, при цьому встановлено, що клінічне одужання при важкій прееклампсії відбувається раніше за відновлення функції печінки [7, 13].

Водночас слід пам'ятати, що патологія гепатобіліарної системи посідає провідне місце серед хвороб органів травлення. За даними ВООЗ на сьогодні у світі понад 2 млрд людей страждають на патологію печінки [2, 15]. Метаболічні порушення, незбалансоване харчування, неконтрольоване вживання лікарських засобів спричинюють зростання і різноманітності нозологічних форм, частий субклінічний перебіг гепатобіліарної патології, яка нерідко проявляється в період гестації та призводить до розвитку акушерських і перинатальних ускладнень.

На особливу увагу заслуговує і ще один із факторів, який не тільки спричинює прогресування патологічних процесів у печінці – індекс маси тіла більше 30 кг/м<sup>2</sup>, але й зумовлює низку акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з надмірною масою тіла, частка яких в останні роки прогресивно зростає. У патогенезі ускладнень ПЕ важливе місце посідають не тільки нейроендокринні розлади, але й порушення гормонального, білкового та кальцієвого обміну; психоемоційні розлади тощо [1, 14].

Тому застосування препаратів з універсальними механізмами протективної дії, які б одночасно впливали на різні патогенетичні ланки поєднаної патології у комплексі прегравідарної підготовки вагітних з ожирінням і патологією гепатобіліарної системи органів травлення та під час вагітності, може бути перспективним і вимагає вивчення.

У комплексній фармакотерапії патології гепатобіліарної системи використовують різні групи препаратів, особливе місце серед яких посідає група лікарських засобів природного і синтетичного походження з різними механізмами дії, що спрямовано на підвищення стійкості гепатоцитів до патогенних впливів, посилення процесів регенерації і нормалізацію функціональної активності – гепатопротектори (мембраностабілізатори) [12, 16]. Фосфоліпіди належать до класу високоспеціалізованих ліпідів і є основою біологічних мембран, базисом найважливіших процесів життєдіяльності. Порушення функціонування біомембран може бути не тільки наслідком, але й причиною розвитку патологічних процесів.

Біохімічний механізм безпосередньої захисної дії більшості гепатопротекторів, які містять фосфоліпіди, остаточно не вивчений, однак доведено, що він включає мембраностабілізуючий; антиоксидантний (інгібування перекисного окиснення ліпідів, зниження швидкості синтезу вільних радикалів); регенераторний (підвищення синтезу рибонуклеїнової кислоти і білка клітинами); гіполіпідемічний; гіпоглікемічний ефекти [3, 13].

Одним із гепатопротекторів, що має наведені вище властивості, є засіб рослинного походження Енерлів®, 1 м'яка капсула якого містить 300 мг знежирених, збагачених соєвих фосфоліпідів, 76% яких становить фосфатидилхолін; а також  $\alpha$ -токоферол – потужний антиоксидант. Такі складові в сукупності мають широкий спектр впливу на різні ланки патогенезу, що може спинити патологічний каскад, який спостерігається при поєднаній екстрагенітальній патології та метаболічних порушеннях. Знежирені і збагачені соєві фосфоліпіди володіють гепатопротекторною і холестерин-знижувальною дією, а також мають здатність гальмувати жирове переродження печінки і розвиток сполучної тканини в ній. Вважають, що принципом їхньої дії є прискорення відновлення клітин печінки, стабілізація клітинних мембран, гальмування окиснення ліпідів в пероксидні сполуки і пригнічення синтезу колагену.

**Мета дослідження:** обґрунтування доцільності та оцінювання ефективності застосування препарату Енерлів, що містить знежирені та збагачені фосфоліпіди, в комплексі прегравідарної підготовки і під час вагітності у жінок з ожирінням та патологією гепатобіліарної системи групи ризику розвитку ПЕ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідженні брали участь 50 пацієнток віком від 19 до 35 років з патологією гепатобіліарної системи, індексом маси тіла більше 30 кг/м<sup>2</sup>, які сліпим методом рівномірно поділені на дві групи – основну (20) і групу порівняння (30). Пацієнтки з хронічними і гострими вірусними гепатитами в дослідженні не включались.

Преконцепційну підготовку проводили за місяць до запланованої вагітності. Додатково до базисної преконцепційної терапії (фолієва кислота, йодомарин), яку отримували жінки групи порівняння (30), пацієнтки основної групи (20) отримували Енерлів по 2 капсули (600 мг) двічі на добу під час їди, запиваючи їх достатньою кількістю рідини. Другий курс застосування препарату Енерлів проводили з 20-го по 24-й тиждень вагітності, третій – у 28–32 тиж гестації.

В обох групах пацієнтки з метою профілактики розвитку ПЕ отримували з 13-го по 20-й тиждень вагітності низькі дози аспірину (75 мг/добу). Спостереження за обома групами пацієнток, включених у дослідження, проводили з початку преконцепційної підготовки до завершення вагітності.

Критеріями ефективності були визначені вираженість клінічних синдромів (астеновегетативного, больового, диспепсичного), перебіг вагітності, розвиток ПЕ та її тяжкість (+/-), наслідки вагітності та дані лабораторних досліджень (рівень амінотрансфераз, лужної фосфатази, лактатдегідрогенази, загального білка і білкових фракцій у сироватці крові, ліпідограма крові), визначення яких проводили згідно із загальноприйнятими методиками [6]. Статистичне оброблення отриманих результатів здійснювали за допомогою пакета комп'ютерних програм Statistica 6,0.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У сформованих групах пацієнток за віком, дітородною функцією, анамнестичними даними, характером соматичної патології не відрізнялися. Серед екстрагенітальної патології найчастіше зустрічались ожиріння, гіпертонічна хвороба I–IIA стадії; метаболічний синдром; дискінезія жовчовивідних шляхів, гепатохолецистит, хронічний пієлонефрит, варикозна хвороба нижніх кінцівок.

Серед обстежених жінок вагітності були у 27 (54%), при цьому гестаційний процес у 13 (48,2%) з них ускладнений ПЕ та середнього і важкого ступеня (7 – основна група, 6 – група порівняння). На початку преконцепційної підготовки у 26 (52%) жінок (12 – основна група, 14 – група порівняння) мав місце астеничний синдром. Лабораторні дослідження, проведені до початку преконцепційної підготовки, засвідчили наявність дисліпідемії у 16 (32%) пацієнток (9 – основна, 7 – група порівняння). Інші досліджувані показники були в межах вікової популяційної норми.

ПЕ розвинулась у 7 (23,3%) пацієнток групи порівняння з 28–32 тиж гестації і у 1 (5%) пацієнтки основної групи з 32 тиж. При біохімічному дослідженні у пацієнток з ПЕ виявлені гіпопротеїнемія – 56,3 ( $\pm 2,7$  г/л) порівняно з контрольною групою ( $p < 0,05$ ); гіпоальбумінемія – 32,1 ( $\pm 1,6$  г/л) ( $p < 0,05$ ); рівні аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази не відрізнялися від показників норми ( $p > 0,05$ ).

У той самий час аналіз ліпідного спектра плазми крові показав, що дисліпідемія, підвищення рівня загального холестерину після курсу застосування Енерлізу у пацієнток основної групи не виявлялись, тоді як частота їхнього виявлення у групі порівняння зросла за період гестації з 7 до 12 випадків – у 1,7 разу. Зміни рівня лужної фосфатази та активності лактатдегідрогенази відзначені тільки у вагітних з ПЕ, при цьому високі значення лактатдегідрогенази спостерігалися тільки у пацієнток групи порівняння з ПЕ важкого ступеня, що можна розглядати як прояви формування синдрому печінкової недостатності.

Аналіз наслідків вагітності свідчить, що в основній групі пологи через природні пологові шляхи в терміні 38–40 тиж відбулися у 19 (95%) пацієнток, в терміні 37 тиж оперативним шляхом за сукупністю показань розроджена 1 (5%) пацієнтка з ПЕ легкого ступеня.

У групі порівняння доношування вагітності до терміну 38–40 тиж з наступними пологами через природні пологові шляхи мало місце у 23 (76,7%) випадках. Відсутність ефекту від терапії ПЕ було показанням до дострокового розродження шляхом операції кесарева розтину у 2 (6,7%) пацієнток групи порівняння. У п'яти випадках (16,7%) розродження оперативним шляхом було проведено за акушерськими показаннями, не пов'язаними з наявністю ПЕ. Випадків перинатальної смертності в обох групах не було.

Особливу увагу протягом застосування Енерліву звертали на його переносимість, розвиток побічних ефектів, можливість поєднання, за необхідності, з іншими медикаментозними засобами. Усі пацієнтки відзначали оптимальну переносимість препарату, лише в двох випадках вагітними під

час другого курсу застосування Енерліву відзначено дискомфорт в епігастральній ділянці, який не вимагав застосування додаткової терапії. Необхідно також зазначити, що до складу Енерліву не входять штучні барвники, детергенти, комплекси, а це суттєво знижує небезпеку алергійних реакцій та практично виключає загрозу розвитку гіпервітамінозу за необхідності тривалого застосування препарату.

## ВИСНОВКИ

Отримані результати свідчать, що одним з ускладнень та ланок патогенезу преєклампсії є порушення метаболічної функції печінки. Комплексна прегравадна підготовка жінок з патологією гепатобіліарної системи та обтяженим пізнім гестозом перебігом попередніх вагітностей з включенням гепатопротектора Енерліву, повторні курси його застосування паралельно з низькими дозами аспірину є патогенетично обґрунтованим методом, який сприяє поліпшенню функції печінки, що реалізується збільшенням частоти неускладненого перебігу вагітностей, зменшенням частоти розвитку преєклампсії.

### Применение гепатопротекторов в прекоцепционной подготовке беременных групп риска с экстрагенитальной патологией В.И. Пирогова, С.А. Шурпяк, З.В. Смих

В статье приведены обоснование и оценка целесообразности и эффективности применения гепатопротектора Энерлив в комплексе ведения женщин с патологией гепатобилиарной системы и ожирением, которые составляют группу риска развития преэклампсии.  
**Ключевые слова:** преэклампсия, гепатопротекторы, Энерлив, экстрагенитальная патология.

### Combined therapy with hepatoprotectors during preconception care women with extragenital pathology V. Pyrohova, S. Shurpyak, Z. Smyh

The article presents the rationale and feasibility assessment and efficacy of hepatoprotectors Enerliv in care for women with disorders of the hepatobiliary system and obesity, which make up risk of preeclampsia.

**Key words:** preeclampsia, hepatoprotectors, Enerliv, extragenital pathology.

## Сведения об авторах

**Пирогова Вера Ивановна** – Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69. E-mail: pyroh@mail.lviv.ua

**Шурпяк Сергей Александрович** – Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69

**Смих Зоряна Васильевна** – Львовский национальный медицинский университет им. Данила Галицкого, 79010, г. Львов, ул. Пекарская, 69

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Актуальность преэклампсии (гестоза) в современном акушерстве. Проблемы и решения (обзор литературы) / А.М. Торчинов, В.П. Кузнецов, Г.Н. Джонбобоева и др. // Проблемы репродукции. – 2010. – № 3. – С. 87–91.
- Арутюнов А.Т. Диагностика и лечение хронических заболеваний печени / А.Т. Арутюнов, И.О. Иваников, В.Е. Сюткин. – М.: Принт-ателье, 2005. – 304 с.
- Бахтина Т.П. Метаболическая функция печени у беременных с преэклампсией / Т.П. Бахтина, Б.А. Черняк, Т.В. Подкаменева // Мат. 8-го Всеросс. научн. форума «Мать и дитя». – 2006. – С. 31–32.
- Дашкевич В.Е. Патогенетичні аспекти профілактики та лікування преєклампсії / В.Е. Дашкевич, Ю.Я. Круть // ПАГ. – 2005. – № 3. – С. 74–79.
- Дослідження функціонального стану ендотелія при вагітності, ускладненій преєклампсією, на тлі метаболічного синдрому та затримки внутрішньоутробного розвитку плода / В.В. Сімрок, О.А. Коробкова, О.В. Белкіна та ін. // Тавричеський медико-біологічний вестник. – 2013. – Т. 16, № 2, ч. 2. – С. 62.
- Камышников В.С. Методы клинических лабораторных исследований / В.С. Камышников. – Минск: Бел. наука, 2001. – 695 с.
- Кахраманова В.А. Функциональное состояние печени у женщин, перенесших гестоз беременных: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / В.А. Кахраманова. – М., 2007.
- Кулаков В.И. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология / В.И. Кулаков. – М.: Трида-Х, 2008. – 560 с.
- Луценко Н.С. Клінічна оцінка фетоплацентарної недостатності при ускладненому перебігу вагітності / Н.С. Луценко, Л.Р. Гераскіна, І.О. Євтеріва // Вісн. наук. досліджень. – 2003. – № 1. – С. 74–76.
- Павлов О.Г. Системное исследование медико-социальной детерминации гестоза / О.Г. Павлов // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. 16, № 2. – С. 135–137.
- Радзинский В.Е. Актуальные вопросы современного акушерства / В.Е. Радзинский, А.Н. Гордеев // Акушерство и гинекология. – 2007. – № 6. – С. 83–85.
- Ткач С.М. Эффективность и безопасность гепатопротекторов с точки зрения доказательной медицины / С.М. Ткач // Здоров'я України. – 2009. – № 6/1. – С. 7–10.
- Функциональное состояние печени и фетоплацентарного комплекса у беременных с гестозом / В.П. Кузнецов, А.М. Торчинов, С.Г. Цахилова и др. // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – № 1 (Электронный журнал).
- Эклампсия в современном акушерстве / Г.М. Савельева, Р.И. Шалина, М.А. Курцер и др. // Акушерство и гинекология. – 2010. – № 6. – С. 56–59.
- Hay J.E. Liver disease in pregnancy / Hay J.E. // Hepatology. – 2008. – Vol. 47 (3). – P. 1067–1076.
- Hepburn I.S. Pregnancy-associated liver disorders / Hepburn I.S. // Dig Dis Sci. – 2008. – № 53.
- Liver disease in pregnancy / D. Joshi, A. James, A. Quaglia et al. // Lancet. – 2010. – № 375. – P. 594–605.

Статья поступила в редакцию 23.05.2014



# К вопросу о лечении нарушений менструального цикла у женщин репродуктивного возраста

**А. О. Исламова**

Медицинский центр «Успех», г. Киев

**Нами оценена эффективность применения фитопрепарата Алоез Компаунд у женщин репродуктивного возраста с нарушениями менструального цикла. Установлено, что Алоез Компаунд является высокоэффективным препаратом и может быть альтернативой гормональной терапии для лечения расстройств менструального цикла.**

**Ключевые слова:** нарушения менструального цикла, женщины репродуктивного возраста, фитопрепарат Алоез Компаунд.

Современная медицина использует огромное количество лекарственных средств. По состоянию на 2013 год, по данным Государственного реестра лекарственных средств Украины, зарегистрировано 13 534 лекарственных средств (отечественных – 3942, импортных – 9592). Существует множество классификаций, позволяющих структурировать препараты, однако они не дают понимания принципов действия той или иной группы лекарственных средств и особенно препаратов натурального происхождения (групповые отличия, принципы действия, параметров безопасности). В последние десятилетия в традиционной медицине произошли существенные изменения, а именно, увеличение количества лекарственных средств из натурального сырья, действие которых направлено в первую очередь на активацию защитных и репаративных возможностей организма, а не на прямое уничтожение повреждающих агентов; на восстановление баланса биологически активных веществ и нормализацию работы всех систем организма [1]. Именно фитотерапия всегда следовала этим принципам: фитоэкстракты или комбинации фитоэкстрактов содержат комплекс фармакологически активных соединений, которые мягко способствуют самовосстановлению организма.

Самым древним методом природного лечения является фитотерапия – использование лекарств растительного происхождения. Фитотерапия как метод занимает до 80% врачебных назначений в африканских странах, до 65% – в Индии, 48% – в Австралии, 40% – в Бельгии, 70% – в Канаде, 75% – во Франции и 42% – в США. Приведенная статистика включает и классические фитопрепараты, и препараты, содержащие компоненты растительного сырья [1]. Популярность фитопрепаратов обусловлена их высокой эффективностью и безопасностью в широком диапазоне доз. Действующие вещества вводятся в организм в количествах, как правило, достаточных для их определения химическими методами, однако параметры фармакокинетики определять нецелесообразно ввиду комплексности действия препаратов. Фитопрепараты не содержат ксенобиотиков, и ферментативная система человеческого организма хорошо справляется с их метаболизмом. Побочное действие наблюдается довольно редко. А противопоказания определяются особенностями состава и фармакодинамики фитопрепарата [1, 2].

Чаще всего фитотерапию используют для восполнения в организме продуктов промежуточного обмена как дезинтоксикационную терапию, обеспечивая адсорбцию или химическое связывание экзо- и эндотоксинов, повышение резистентности к ним организма и стимулирования выделительных систем. Фитотерапия оказывает нейротропный, иммунотропный и гормоноподобный эффекты [3].

История применения растений, содержащих фитогормоны, по своей длительности сравнима с историей фитотерапии, а значит и медицины как таковой. Масса растений, о которых обнаружены упоминания в древних трактатах, – шалфей, солодка, анис, душица и другие, – содержат флавоноиды, обладающие свойствами фитогормонов. В частности, известен тот факт, что для повышения рождаемости после различных войн, эпидемий и других катаклизмов с убылью населения в Древнем Египте женщинам детородного возраста давали шалфей. Безусловно, понятия о феномене эндокринной регуляции в том виде, который имеется сейчас, сформировались в масштабах истории медицины совсем недавно. И тем более «молодым» оказывается и вопрос о фитогормонах. Эти вещества очень долго оставались в тени алкалоидов и гликозидов, веществ, проявляющих мощное и быстрое действие в человеческом организме. В эйфории от их «силенодействия» фармакология последних 100–150 лет была преимущественно ориентирована на выделение чистых алкалоидных и гликозидных субстанций из растений и их синтез. Такой акцент сделал современную аптеку тем, чем она сейчас и является, со всеми положительными и отрицательными сторонами [4, 5].

Препараты на основе трав нашли широкое применение во многих областях современной медицины: терапии, кардиологии, хирургии, офтальмологии, стоматологии и других. В гинекологии фитопрепараты используют как наружно (в виде промываний, спринцеваний, суппозиториев), так и внутрь (в форме капель, таблеток и капсул). Лекарственные растения назначают при лечении воспалительных заболеваний половых органов, при различных нарушениях менструального цикла (дисменорея, менометроррагия), при лечении предменструального и климактерического синдромов, масталгии, мастопатии и других патологических состояний.

Анализ гинекологической заболеваемости у женщин репродуктивного возраста (18–49 лет) за последние несколько лет свидетельствует о том, что в Украине почти вдвое увеличилось количество эндокринных нарушений в репродуктивной сфере.

Патологическое течение менструального цикла часто сопровождается различными психоэмоциональными и вазомоторными нарушениями, а вопросы их коррекции являются весьма актуальными [5]. Гормональные препараты, транквилизаторы, лекарственные средства седативного действия синтетического происхождения довольно часто применяют в комплексном лечении нарушений менструального цикла, но имеют достаточно широкий спектр побочных эффектов, а необходимость их систематического и длительного приема предполагает поиск новых препаратов [2, 3, 6, 7]. Широкие перспективы открывает использование в клинике для лечения вышеуказанной патологии растительных лекарственных средств.

В этой связи определенный интерес представляет препарат Алоез Компаунд «Аларсин», Индия, который назначают при первичном или вторичном женском бесплодии, синдроме истощения яичников, недостаточности лютеиновой фазы и других нарушениях менструального цикла. Алоез Компаунд «Аларсин» стимулирует и обеспечивает нормальный овуляторный менструальный цикл, обеспечивает достаточное количество и качество слизи шейки матки, повышает вероятность зачатия.

Следует отметить, что данный препарат не вызывает гиперстимуляции яичников, как в случаях с назначением кломифена цитрата или гонадотропинов. Алоез Компаунд «Аларсин» успешно устраняет побочные эффекты, возникающие зачастую на фоне приема гормональных противозачаточных средств (состав 1 таблетки Алоез Компаунд (Aloes Compound), 430 мг: Алоэ (Aloe indica) – 70 мг, Мирра (Balsamodendron myrrh) – 70 мг, Марена сердцелистная (Rubia cardifolia) – 35 мг, Гармала обыкновенная (Peganum Harmala) – 35 мг, Оксид железа (Iron calx) – 30 мг, Лептадения сетчатая (Leptadenia reticulata) – 30 мг, Брейния (Bruyenia patens) – 30 мг), используются с давних времен для преодоления нарушений менструального цикла как в Индии, так и в западных странах. Алоэ и Мирра, а также Алоэ и Оксид железа (легкоусвояемая форма железа) использовались при нарушениях менструального цикла практически до момента менопаузы. Марена сердцелистная и Гармала обыкновенная нормализуют менструальные расстройства психической природы. Они обладают нейрогенным стимулирующим действием на мышцы матки. Лептадения сетчатая, Брейния тонизируют нейрожелезистую и мочеполовую системы, активизирует обменные процессы, регулирует функции матки и яичников, помогает в процессе имплантации, нормализует факторы окружающей среды для зачатия.

**Цель исследования:** изучение клинической эффективности Алоез Компаунд при коррекции нарушений менструального цикла (олигоопсоменорее, дисменорее, аменорее, недостаточности лютеиновой фазы) у женщин репродуктивного возраста 18–49 лет.

**Задачи исследования:** оценить клиническую эффективность действия препарата Алоез Компаунд при лечении женщин репродуктивного возраста 18–49 лет с нарушениями менструального цикла (олигоопсоменореей, дисменореей, аменореей, недостаточностью лютеиновой фазы) и определить динамику основных клинических симптомов при использовании данного средства препаратом, а также выявить возможные побочные действия при его применении.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для диагностики нарушения менструального цикла, а также формирования групп исследования использовали клинические и параклинические методы исследования, которые включали обследование гинеколога, оценку клинической симптоматики, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза. У всех пациенток проводили антропометрию и вычисляли индекс массы тела (ИМТ) – соотношение массы тела (в кг) и роста (в м) в квадрате. С целью исследования функционального состояния системы гипофиз–яичники проводили исследование уровня гонадотропных гормонов (ФСГ, ЛГ) иммуноферментным методом с использованием специальных тест-систем UBI (США) и уровень эстрадиола, прогестерона (тест-системы Equipar (Италия). Уровень ФСГ, ЛГ, пролактина и эстрадиола проводили на 3–5-й день менструального цикла, а уровень про-

гестерона – на 20–22-й день менструального цикла. УЗИ органов малого таза проводили на 20–21-й день менструального цикла или при отсутствии менструального цикла (в любой день задержки) до и после 3 мес лечения. Определение печеночных проб (активность АЛТ, АСТ) с целью доказательства токсичности препарата на ткань печени проводили по оптическому тесту. Критерии включения в исследование: женщины репродуктивного возраста с клиническими признаками нарушения менструального цикла. Критерии исключения: острые воспалительные заболевания органов малого таза, гиперпластические гинекологические заболевания (миома матки, эндометриоз, кисты яичников), опухолевые процессы в организме в анамнезе.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами обследованы 134 женщины (средний возраст 35,6±1,5 года, ИМТ – 24,5). Множественные нарушения менструального цикла с преобладанием олигоопсоменорей были отмечены у 80,2% пациенток. Средняя продолжительность менструации – 2,2 дня, а продолжительность менструального цикла в среднем составила 47 дней. Большая часть женщин жаловалась на задержки менструального цикла от 1 до 2 мес (в среднем 1,5 мес). Около половины пациенток отмечали болевой синдром во время менструации.

Согласно данным УЗИ у большинства пациенток средняя толщина эндометрия на 21-й день менструального цикла (или во время имеющейся задержки менструации) составила 7,1 мм, что может свидетельствовать о дисбалансе гормональной функции яичников и наличии недостаточности лютеиновой фазы.

Всех женщин разделили на две группы согласно полученной терапии: 1-я группа (86 женщин): пациентки получали в качестве терапии препарат Алоез Компаунд в режиме 2 таблетки по 2 раза в день – непрерывно в течение 3 мес или до наступления беременности. 2-я группа (48 женщин) – получали комплексную терапию: дуфастон по 1 таблетке по 2 раза в день с 16-го по 25-й день – 3 мес, дисменорм по 1 таблетке по 3 раза в сутки в день до еды за 30 мин – 3 мес.

После проведенного лечения получены следующие результаты, динамика клинических проявлений в обеих группах выявила приблизительно одинаковые результаты: восстановление регулярного менструального цикла (табл. 1), снижение болезненности месячных уже после первых 2 мес лечения, а после 3-го месяца терапии практически полностью исчез болевой синдром (табл. 2, 3), что подтверждает такой же высокий клинический эффект Алоез Компаунд, как и при комплексном лечении, содержащем гормональную терапию.

На этапе включения в исследование у пациенток обеих групп при определении уровня гормонов выявлен низкий уровень прогестерона (недостаточность лютеиновой фазы, подтвержденная и данными УЗИ эндометрия), а уровень ФСГ, ЛГ, пролактина, эстрадиола находились в пределах референтных значений. После проведенной терапии уровни ФСГ, ЛГ, пролактина в обеих груп-

Таблица 1

Динамика клинических проявлений после 3 мес терапии в обеих группах, абс. число (%)

Группы исследования	Нормализация ритма менструального цикла	Менструальный цикл сохранился нарушенным
1-я	80 (93)	6 (7)
2-я	46 (95,8)	2 (4,2)

Таблица 2

Лечебный эффект Алоез Компаунд при нарушениях менструального цикла у пациенток 1-й группы, абс. число (%)

Виды нарушений	Число пациенток	Положительный эффект	Отсутствие эффекта
Олигоопсоменорея	80 (93)	78 (90,7)	2 (2,3)
Дисменорея	45 (52)	42 (48,9)	3 (3,5)
Недостаточность лютеиновой фазы	62 (72)	60 (70)	2 (2,3)

Таблица 3

Лечебный эффект комплексного лечения при нарушениях менструального цикла у пациенток 2-й группы, абс. число (%)

Виды нарушений	Число пациенток	Положительный эффект	Отсутствие эффекта
Олигоопсоменорея	42 (87,5)	40 (83,3)	2 (4,16)
Дисменорея	38 (79,1)	36 (75)	2 (4,16)
Недостаточность лютеиновой фазы	12 (25)	11 (22,9)	1 (2,08)

Таблица 4

Состояние гормонального гомеостаза до и после лечения в обеих группах

Гормоны	1-я группа, до лечения	2-я группа, до лечения	1-я группа, после лечения	2-я группа, после лечения
ФСГ (2,8-11,3 мМЕ/мл)	9,65±1,3	8,2±1,9	9,43±1,1	8,79±1,8
ЛГ (1,9-12,5 мМЕ/мл)	9,97±0,7	7,2±1,9	8,98±0,2	7,2±0,8
Эстрадиол (12,5-166 пг/мл)	79,15±1,2	81,2±1,5	89,44±1,5*	72,1±1,7
Пролактин (2,8-29,2 нг/мл)	17,46±0,9	15,1±0,3	15,3±0,9	12,9±1,3
Прогестерон (3,34-25,56 нг/мл)	5,1±1,1	6,7±1,4	11,71±1,1*	13,2±0,4*

Примечание: \* – разница достоверна  $p < 0,05$ .

Таблица 5

АЛТ и АСТ до и после лечения в обеих группах

Печеночные маркеры	1-я группа, до лечения	2-я группа, до лечения	1-я группа, после лечения	2-я группа, после лечения
АСТ (до 31 ед.)	19,9±1,2	23,5±1,1	17,8±0,1	19,2±1,6
АЛТ (до 31 ед.)	18,9±1,8	11,7±1,9	19,5±1,2	15,4±3,2

пах практически не изменились, уровень эстрадиола и прогестерона достоверно увеличился после лечения в группе женщин, принимающих монотерапию Алоэз Компаунд, у женщин 2-й группы достоверно увеличился только уровень прогестерона (табл. 4).

Очень важно для нас было выяснить гепатотоксичность проводимой терапии, учитывая трехмесячный прием назначенных схем. Результаты печеночных маркеров в обеих группах после лечения остались удовлетворительными (табл. 5).

### ВЫВОДЫ

1. Результаты проведенных исследований свидетельствуют о высокой клинической эффективности монотерапии Алоэз Компаунд («Аларсин») при лечении нарушений менструального цикла у женщин репродуктивного возраста.

2. Отмечается тенденция к повышению уровня эстрадиола в первую фазу менструального цикла, а уровня прогестерона во вто-

рую фазу при монотерапии Алоэз Компаунд («Аларсин»), однако полученные цифры уровней гормонов не выходят за рамки референтных значений, что свидетельствует о том, что данный препарат приводит к гармонизации гормонального гомеостаза у женщин с нарушениями менструального цикла, и в дальнейшем соответственно способствует скорому наступлению беременности.

3. Отсутствие токсического действия на печень фитопрепарата Алоэз Компаунд («Аларсин») крайне важно, учитывая прием препарата на протяжении 3 мес.

4. Сравнение результатов лечения у женщин, применяющих Алоэз Компаунд и традиционные схемы с назначением гормональных препаратов для нормализации менструального цикла в репродуктивный период, свидетельствует о высокой эффективности фитопрепарата Алоэз Компаунд в качестве монотерапии, отсутствии побочных эффектов и хорошей комплаентности.

### До питання про лікування порушень менструального циклу у жінок репродуктивного віку А.О. Ісламова

Нами оцінена ефективність використання фітопрепарату Алоэз Компаунд у жінок репродуктивного віку з порушеннями менструального циклу. Установлено, що Алоэз Компаунд є високоефективним препаратом і може бути альтернативою гормональній терапії при лікуванні порушень менструального циклу.

**Ключові слова:** порушення менструального циклу, жінки репродуктивного віку, фітопрепарат Алоэз Компаунд.

### To the question about treatment of menstrual disorders for the women of reproductive age A.O. Islamova

We are appraise efficiency of the plant-based drug Aloes Compound for the women of reproductive age with menstrual disorders. It is set that Aloes Compound is high-efficiency drug and can be used as alternative to hormonotherapy for treatment disorders of menstrual cycle.

**Key words:** disorders of menstrual cycle, women of reproductive age, plant-based drug Aloes Compound.

### Сведения об авторе

Исламова Анна Олеговна – Медицинский центр «Успех», 04050, Киев, ул. Дегтяревская, 17в; тел.: (044) 455-73-18

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Гуревич К.Г. Дискуссионные вопросы эффективности и безопасности лекарственных средств растительного происхождения // Фарматека. – 2003. – № 5. – С. 71–79.  
2. Неш Е.Б. Ведущие симптомы в гепатопатии / Пер. с англ. Харьков: Про-  
гресс ЛТД, 1993. – 223 с.  
3. Алиферов А.Н. Фитоэстрогены в онкологии. Лекция. / XVII Российский национальный конгресс «Человек и Лекарство», г. Москва, 12–16.04.2010 г.  
4. Joanne Barnes, Linda A Anderson, J David Phillipson, Herbal Medicines, 3rd

Edition. – Pharmaceutical Press, London, 2007, p. 721; ISBN 978 0 85369 623 0.  
5. Доктор Одиамон. Гомеопатическая физиология. – Харьков: Медбук, 1993. – 265 с.  
6. Jennifer Hays, Judith K. Ockene et al /Effects of Estrogen plus Progesterin on Health-Related Quality of Life/ The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE, May 8, 2003, Vol. 348, № 19.  
7. Hechtman, Leah, Clinical naturopatic medicine. – Elsevier Health Sciences APAC, Chatswood, 2012, p.1610, ISBN 978-0729541510, p. 128–131.

Статья поступила в редакцию 16.06.2014



## АЛОЕЗ КОМПАУНД™

- ✓ Высокая клиническая эффективность терапии нарушений овуляторного менструального цикла
- ✓ Обеспечивает гармонизацию гормонального гомеостаза у женщин с нарушениями менструального цикла
- ✓ Повышает восприимчивость к зачатию на 50%-60%. Не вызывает гиперстимуляцию яичников
- ✓ Не имеет побочных действий. 100% натуральный



### Краткая инструкция применения АЛОЕЗ КОМПАУНД

**Состав.** Алоэ, Мирра, Марена сердцелистная, Гармала обычная, Оксид железа, Лептадения сетчатая, Брейния  
**Показания и дозировка.** Бесплодие, ановуляторные циклы - По 2т. 2 р/день с 1-го по 14-й день менстр. цикла до наступления беременности. Нарушение менструального цикла (олигоопсоменорея, аменорея), синдром истощения яичников - По 2 табл. X 2 раза в день непрерывно 3 мес. Альгодисменорея - По 2 табл. X 2 раза в день за 5 дней в течение первых 2-3 дней менструации. В течение 3 месяцев. Восстановление после приема гормональных препаратов - По 2 таблетки 2-3 раза в день (курс от 100 до 200 таблеток). **Особенности применения.** Исключить алкоголь. **Побочные действия.** Отсутствуют. **Регистр.№:** 05.03.02-03/91691

При стимулировании фертильности при назначении АЛОЕЗ КОМПАУНД™ женщине мужчине назначается ФОРТЕЖ™



## ФОРТЕЖ™

- ✓ Высокая клиническая эффективность
- ✓ Улучшает сперматогенез, увеличивает плотность (в 5-10 раз), подвижность (на 10-60%), объем эякулята
- ✓ Уменьшает морфологические дефекты
- ✓ Корректирует функциональную импотенцию и преждевременную эякуляцию
- ✓ Улучшает качество секса, эрекцию, проникновение и оплодотворение
- ✓ Не имеет побочных действий. 100% натуральный

### Краткая инструкция применения ФОРТЕЖ

**Состав.** Лептадения сетчатая, брейния, Макуна жгучая, шалфей, Гинандропис, Женьшень индийский, Гвоздика, Перец длинный, Аир обыкновенный, Перец черный, Имбирь, Перец кубеба, Римская ромашка, Сантал белый, Мускатник душистый. **Показания и дозировка.** При функциональной импотенции по 2 таблетки три раза в день в течение 6 месяцев. Мужское бесплодие: при олигоспермии, низкой подвижности сперматозоидов: 2 таблетки три раза в день в течение 3-6 месяцев. При необходимости курс повторить. При гиперплазии простаты (простатит, простатизм) применять Форезж + Бангшил: по 2 таблетки каждого препарата 2 раза в день в течение 6 месяцев. При необходимости курс повторить. При нервной, мышечной астении, стрессах, сексуальной усталости 1-2 таблетки 3 раза в день в течение 4-6 недель. **Особенности применения.** Исключить алкоголь. **Побочные действия.** Отсутствуют. **Регистр.№:** 05.03.02-03/91691





# Клінічні аспекти ефективності та безпечності лікування хворих із хронічним кандидозом статевих органів препаратом ітраконазолу (Ітракон, Фармак)

Ю.В. Андрашко<sup>1,2</sup>, І.І. Хаща<sup>1,2</sup>, Т.І. Чечерська<sup>1,2</sup>, Г.М. Коваль<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ужгородський Національний Університет

<sup>2</sup>Медичний центр «Асклепій», м. Ужгород

Наявність 4 або більше загострень протягом року розцінюється як хронічний або рецидивний кандидозний вульвовагініт (ХКВВ). У випадках ХКВВ є необхідним звертати увагу на можливу супутню мікрофлору, оскільки саме вона може виступати основним тригером рецидивів. Ітраконазол (Ітракон, Фармак) є ефективним препаратом для лікування ХКВВ і має хороший профіль безпеки.

**Ключові слова:** хронічний кандидозний вульвовагініт, Ітракон, ітраконазол, *Candida*.

Кандидозний вульвовагініт (КВВ) залишається актуальною проблемою в сучасних умовах, незважаючи на застосування нових протигрибкових препаратів та схем лікування. До 25-річного віку більше ніж у 50% жінок діагностують КВВ. У 75% жінок репродуктивного віку протягом життя відбувається хоча б один епізод хвороби. Більшість жінок на певному життєвому етапі інфікуються *Candida*, близько 20% жінок є безсимптомними носіями.

Збудник КВВ — гриби *Candida*, найчастіше *Candida albicans* (за даними різних досліджень – від 65% до 95%), рідше – інші види грибів цього роду. Симптоми молочниці також можуть бути спричинені *Candida glabrata*, *Candida krusei*, *Candida parapsilosis*, *Candida tropicalis*. Інші види *Candida* зазвичай виявляють у складних випадках КВВ, особливо тоді, коли лікування першої лінії було неефективним, та у пацієнтів з імунодефіцитом [1].

Кандидозна інфекція може виникати в результаті використання антибіотиків широкого спектра дії (особливо Цефтріаксон), імуносупресивної терапії. Загострення можливе під час вагітності, що спричинено змінами рівня естрогенів та фізіологічною імуносупресією.

У певній категорії жінок кандидоз набуває хронічного перебігу. Наявність 4 або більше загострень протягом року розцінюють як хронічний або рецидивний циклічний кандидоз (ХКВВ). Причини розвитку рецидивного кандидозу різноманітні та потребують додаткових методів діагностики.

Є декілька теорій хронічного кандидозу. Одна з них стверджує, що резервуаром інфекції є травний тракт, постійно колонізований грибами роду *Candida*, і рецидиви є результатом повторного зараження піхви [2]. Ця теорія заснована на дослідженні, проведеному в кінці 70-х років ХХ ст., в якому було виявлено зв'язок між ректальними і вагінальними культурами майже у 100% жінок з ХКВВ [3].

Статева теорія передачі розглядає партнера як джерело повторного зараження. Близько 20% партнерів жінок з ХКВВ мають ті самі види дріжджових грибів у ротовій порожнині, на пальцях або на статевих ділянках [4]. Однак у більшості випадків у партнерів культури негативні, таким чином не вони є джерелом реінфекції. Тому, з точки зору деяких авторів, лікування партнера не має ніякого впливу на ризик реінфекції у жінки [5, 6].

Вагінальна теорія рецидиву стверджує, що навіть після лікування у деяких жінок зберігається незначна кількість

дріжджових грибів. Тому актуалізація сприятливих умов та відповідно зростання кількості грибів формує новий епізод КВВ [7]. Доведено, що один і той самий штам *C. albicans* призводить до рецидивів хвороби у жінок протягом років і після повторних курсів лікування. Відповідно до цієї точки зору, повторні епізоди не є результатом реінфекції, а скоріш за все, спровоковані тригерами.

Багато досліджень в даній час зосереджені на можливих порушеннях місцевої вагінальної імунної відповіді на дріжджові гриби. ХКВВ розвивається ендогенно, розвиток зумовлений не лише властивостями збудника, а й ослабленням резистентності організму. Особливу роль у розвитку КВВ відіграють імунодефіцитні стани. Важливе значення для захисту організму від кандидозної інфекції мають клітинні фактори імунітету (іноді кандидоз навіть розглядається, як один із проявів імунологічної недостатності, особливо недостатності Т-ланки), нейтрофільний фагоцитоз та функціонування натуральних кілерів [8].

Нерідко має місце комбінація різних факторів, що спричинює хронічний перебіг інфекції. Необхідно в таких випадках виключати важку екстрагенітальну патологію (патологія щитоподібної залози, цукровий діабет, злаякісне новоутворення), виявляти супутні запальні процеси статевих органів, оцінювати гормональні зміни в статевій сфері, врахувати різні метаболічні розлади, насамперед, порушення вуглеводного обміну, визначити емоційний стан пацієнтки, опитати про використання різних подразнювальних побутових засобів, вивчити спадковість.

Останнім часом відзначається збільшення питомої ваги (до 30%) *Candida non-albicans* у загальній структурі дріжджової інфекції у пацієнток з вульвовагінальним кандидозом, що супроводжується значною різноманітністю клінічної симптоматики і появою резистентності до препаратів, що використовувалися раніше [9, 10]. Проблема вибору методики та пошуку найбільш клінічно ефективних і безпечних лікарських засобів терапії вульвовагінального кандидозу досі залишається актуальною. Схема лікування цього захворювання обов'язково повинна включати антимікотичний препарат, що має одночасно фунгістатичний і фунгіцидний ефекти.

Таким чином, питання ефективного лікування жінок з ХКВВ та їхніх партнерів залишається актуальною проблемою в практиці гінеколога і дерматовенеролога.

**Мета дослідження:** виявити роль супутньої та асоційованої мікрофлори, метаболічних та гормональних порушень у розвитку ХКВВ та ефективність і безпечність його лікування препаратом ітраконазол (Ітракон, Фармак). Препарат є генериком, що виробляється національним виробником і містить діючу речовину, що походить від ітраконазолу, котрий активно діє проти широкої групи різних грибів, у тому числі і дріжджоподібних *Candida spp.*, включаючи *C. albicans*, *C. glabrata*, *C. krusei*. Азоли діють на етапі переходу ланостерину в ергостерол і жирні кислоти, пригнічуючи ферменти цитохрому Р450, С-оксидазу і С14-диметилазу, що веде до порушення проникності клітинної

стілки гриба, накопиченню азольного препарату в клітині, змінах текучості мембран клітини, що росте, посиленню фагоцитозу і, як наслідок, до припинення росту клітин гриба.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У групу дослідження були внесені пацієнтки з клінічними і лабораторними ознаками КВВ, в яких протягом одного року відзначалося чотири і більше загострень кандидозу, тобто з діагнозом ХКВВ, а також їх партнери. Діагноз встановлювали на основі скарг, характерної клінічної картини та перебігу захворювання. У всіх пацієнток були виявлені типові симптоми КВВ: свербіж, печіння, гіперемія слизової оболонки піхви і вульви, патологічні вагінальні виділення білого творожистого та іншого вигляду, набряк слизової оболонки піхви.

Усього нами було обстежено і проліковано 30 пацієнтів (20 жінок віком 20–55 років та 10 чоловіків віком 25–45 років).

Після загального клінічного обстеження і забору матеріалів для дослідження пацієнти отримували лікування препаратом ітраконазол (Ітракон, Фармак), по 100 мг два рази на добу протягом 7 днів, потім по 100 мг у перший день менструального циклу – 3 цикли. Було проведено 4 візити – на 1, 7, 14-й дні лікування та через 3 міс. Після закінчення основного курсу лікування спостереження за пацієнтами тривало 6 міс для вивчення протирецидивного ефекту застосованої схеми лікування ітраконазолом.

Згідно з розробленим протоколом, на першому візиті усім учасникам дослідження було проведено комплексне обстеження, яке передбачало збір анамнезу та скарг, анкетування за спеціально розробленим опитувальником щодо стану здоров'я, оцінювання клінічного стану пацієнток і пацієнтів, зовнішній огляд, огляд у дзеркалах, кольпоскопія, бактеріоскопічне та бактеріологічне (культуральна діагностика, визначення чутливості) дослідження взятого матеріалу. Також, додатково досліджували метаболічні та гормональні показники. Особливості вуглеводного метаболізму визначали шляхом проведення аналізу крові на рівень глюкози та інсуліну з розрахунком індексу НОМА. Гормональний статус у жінок вивчали шляхом визначення рівня естрадіолу та прогестерону на 21–22-й дні менструального циклу. Для виключення інфікування специфічною мікрофлорою (*C. trachomatis*, *Mycoplasmaspp.*, *Ureaplasmaspp.* та ін.) було проведено діагностику методом полімеразної ланцюгової реакції.

Забір мікробіологічних зразків проводили у жінок з піхви, відхідника та ротової порожнини, у чоловіків – голівки статевого члена, відхідника і ротової порожнини для визначення мікрофлори при першому візиті, в подальшому на 7, 14-й дні лікування та через 3 міс. Забір проб здійснювали разовими стерильними тампонами з транспортним середовищем Amies («NuovaARTASA», Італія) та висівом на відповідні поживні середовища безпосередньо після їх забору з метою подальшого виділення чистих культур. На жовтково-сольовий агар (ЖСА) для виділення та ідентифікації стафілококів, на кров'яний агар (КА) відповідно – для виявлення патогенних піогенних коків і грамотригативних бактерій, картопляний та лактоагар для виявлення біфідо- і лактобактерій, неселективне хромогенне середовище уриселект агар для виявлення мікроорганізмів з сечостатевого та травного тракту *E. Coli* (рожеві колонії), *Enterococcus* (сині колонії), *Proteus* (коричневі колонії); KES-групи (*Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia*), канді-селект 4 агар для ідентифікації *C. albicans*, *tropicalis*, *glabrata*, *krusei* [11].

Після забору матеріалу ідентифікацію клінічних ізолятів було проведено в два етапи. Перший полягав у використанні класичних методів для визначення родової належності бактерій, проведення тестів на каталазу, плазмокоагулазу, ОХУ, КОН тощо. На другому і третьому етапі було використано ідентифікаційні системи API-20 Staph, API Strep, API NE, API 32E.

Виділені та ідентифіковані штами досліджували на їхню чутливість до сучасних антибіотиків на середовищі АГВ та Мюллера–Хілтона диско-дифузійним методом за Кірбі–Бауер

з використанням дисків виробництва фірм BioRad та OXOID у автоматичному режимі їх нанесення. Як тест-культури для перевірки придатності антибіотиків для досліджень використовували еталонні штами бактерій: *S. aureus* ATCC 25923 (F-49), *E. coli* ATCC 25922 (F-50), *K. pneumoniae* ATCC13883, *C. albicans*. Залежно від діаметрів зон затримки росту мікроорганізмів навколо дисків з антибіотиками штами відносили до чутливих, помірно стійких або стійких (резистентних). При оцінюванні активності антибіотиків користувалися критеріями виробника дисків, а також стандартами EUCAST [12, 13].

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вплив даного захворювання на загальний стан жінки та якість її життя вивчали на основі аналізу анкет, що заповнювалися при першому візиті. Установлено, що свербіж різного ступеня інтенсивності турбував усіх хворих. Зокрема, 50% з них відзначали середній ступінь, по 25% відчували значний і незначний ступінь інтенсивності. По 25% опитаних жінок зазначили на помірний і середній ступінь вираженості відчуття печіння і поколювання у місці ураження, інші 50% жінок цих симптомів не відчувала. Кількість рецидивів протягом останнього року понад 5 відзначили 50% жінок, друга половина хворих вказувала на 4–5 загострень за рік. 90% опитаних жінок підкреслили значний та дуже значний вплив захворювання на своє щоденне життя, 40% повідомили про значне порушення загального стану. Під час опитування на предмет можливої причини загострення 80% жінок відзначали передменструальний період, що може бути пов'язане з гормональними порушеннями, а 20% хворих повідомили про інші фактори. Серед чоловіків – статевих партнерів клінічний ознак кандидозу статевих органів не було виявлено в жодному випадку. Таким чином, ХКВВ є захворюванням, яке часто призводить до порушення загального стану жінок та має серйозний вплив на якість їхнього щоденного життя.

Вплив гормональних порушень у жінок на рецидивний характер перебігу ХКВВ вивчали за показниками рівнів естрадіолу та прогестерону в середині 2-ї фази менструального циклу. Показники гормонального фону у жінок з ХКВВ відповідали нормі в усіх випадках. Це свідчить, що в обстежених жінок хронічний характер перебігу КВВ не був пов'язаний з гормональними порушеннями у статевій сфері.

Тільки у 3 жінок індекс НОМА перевищує показники норми (N до 2 одиниць), що склало 15% з 20 обстежених. Однак і в цих випадках середній показник індексу НОМА незначно перевищував норму і склав  $2,29 \pm 0,15$ .

Таким чином, у жінок обстежуваної групи порушення обміну вуглеводів також не було визначальним фактором загострення ХКВВ.

Згідно з отриманими результатами мікологічного дослідження у 100% пацієнтів на першому візиті виявлено гриби роду *Candida* у великій кількості. На першому візиті у 90% обстежуваних було виявлено *C. albicans*, у 10% інші види *Candida* (*C. tropicalis*, *C. glabrata*, *C. krusei*). У 25% пацієнток спостерігалась комбінація між різними видами кандид. Такі комбінації були виявлені у жінок, які раніше вже неодноразово лікувалися і отримували різні протигрибкові препарати. Також заслуговує на увагу факт, що саме в таких пацієнток визначалися комбінації грибової мікрофлори з високпатогенними мікроорганізмами (*Klebsiella pneumoniae*, *Proteus*, високпатогенні та резистентні *E.coli*).

Якщо при першому візиті в усіх мазках з 3 точок було виявлено *Candida*, то при четвертому візиті з ротової порожнини та піхви дріжджові гриби вже не виявлялися, а в 95% пацієнтів *Candida* зберігалися тільки у відхіднику. Цей факт є підтвердженням існуючих даних про те, що саме пряма кишка є можливим резервуаром грибової інфекції. У статевих партнерів в основному виявляли *C. albicans*, але виявлені колонії були пооди-

Чутливість *Candida spp.* до протигрибкових препаратів

Препарат	<i>C. albicans</i>	<i>C. tropicalis</i>	<i>C. glabrata</i>	<i>C. krusei</i>
Клотримазол	+	+++	+++	++++
Амфотерицин Б	++	+++	+++	++
Еконазол	+++	++++	++++	++++
Кетоконазол	++	+++	+++	++
Міконазол	+++	++++	++++	++++
Ністатин	++	++	++	+++
Флюконазол	+	+++	+++	++
Вориконазол	++	++	+++	+++
Ітраконазол	+++	++++	++++	++++

нокими, що не є клінічно значущим фактором. Отже, на фоні переважної колонізації *C. albicans* організму (особливо прямої кишки) у жінок з ХКВВ спостерігаються грибові та грибово-мікробні асоціації, насамперед у тих випадках, коли раніше проводили протигрибкове лікування.

Проведено також дослідження чутливості різних типів *Candida spp.* до основних протигрибкових препаратів. Дані представлені в таблиці.

Згідно з отриманими результатами чутливість до ітраконазолу зберігається на високому рівні при різних типах *Candida*, а протигрибкова ефективність ітраконазолу є однією з найвищих серед сучасних антимікотичних препаратів.

Результати мікробіологічного дослідження свідчать, що при першому візиті у піхві у всіх пацієнток була виявлена відсутність лакто- та біфідобактерій, що свідчить про порушення, насамперед, природних факторів захисту і може вважатися одним з основних маркерів дисбактеріозу та відповідно тригером ХКВВ. У переважній більшості пацієнток (95%) було виявлено *E.coli* у всіх мазках, в 60% пацієнтів виявлені ентерококи, протей. Це дозволяє нам стверджувати, що саме порушення нормального біоценозу піхви у вигляді відсутності захисних бактерій та наявності патогенної мікрофлори є причиною неспецифічного запального процесу слизової оболонки піхви і фактором, що провокує рецидиви кандидозу.

Клінічний перебіг захворювання після проведеного лікування характеризувався нормалізацією стану переважної більшості пацієнток вже на момент другого візиту; 85% пацієнток відзначили на цей час відсутність попередніх скарг і покращання загального стану. Клінічний ефект при огляді під час другого візиту полягав у майже повній відсутності характерних виділень та ознак запального процесу у вигляді гіперемії та набряку слизової оболонки піхви. В інших 15% пацієнток відповідна нормалізація зафіксована на третьому візиті. Ці факти дозволяють підтвердити високу лікувальну ефективність ітраконазолу при застосуванні наведеної схеми. Переносимість ітраконазолу під час лікування була задовільною, побічних ефектів виявлено не було, всі пацієнти завершили терапевтичний курс.

Клінічна нормалізація стану жінок з ХКВВ після лікування поєднувалася із відповідними мікробіологічними та мікологічними змінами. За результатами обстеження під час другого та третього візитів ми отримали чітке зниження кількості грибів роду *Candida*, а також супутньої мікрофлори. Але на четвертому візиті знову відзначали у 75% пацієнтів появу численних колоній грибів, а також активацію супутньої мікрофлори, але відсутність клінічного рецидиву.

Таким чином, ітраконазол як діюча речовина, крім чіткої протимікробної дії, чинить також антибактеріальну, адже згідно з даними мікробіологічних досліджень виявлено чітке зниження кількості патогенних та умовно-патогенних мікроорганізмів.

Спостереження за пролікованими пацієнтками протягом 6 міс виявило рецидиви у 15% жінок. Таким чином, більшість

жінок (85%) після проведеного лікування відзначили довготривалий клінічний ефект, що дозволяє рекомендувати Ітракон у якості високоефективного засобу лікування ХКВВ.

Аналіз отриманих результатів також свідчить про недоцільність лікування партнера (чоловіка) від кандидозу, якщо у нього немає чіткої клінічної картини.

На нашу думку, призначення ітраконазолу з протирецидивною метою протягом 3–6 менструальних циклів поспіль недоцільне, оскільки формує резистентність до препарату. При ХКВВ основним завданням лікування, крім власне протигрибкового, є вплив на супутню мікрофлору, що є провокувальним чинником патологічного процесу, а також відновлення нормального біоценозу.

Із сучасної точки зору нормальну мікрофлору розглядають як сукупність мікробіоценозів, які займають численні екологічні ніші на шкірі та слизових оболонках. Зміна кількості того чи іншого мікроорганізму у відповідному біотопі є сигналом до адаптивних або незворотних змін у відповідному ланцюжку мікроекологічної системи. Особливістю нормальної мікрофлори статевих шляхів у жінок є її різноманітний склад – протягом усього життя до неї входять облигатні та факультативні анаеробні мікроорганізми і в значно меншій кількості – аеробні та мікроаерофілії.

Надмірний ріст патогенних мікроорганізмів, пов'язаний з утворенням протеолітичних ферментів і поліамінів, призводить до порушення бар'єрної функції слизової оболонки піхви, посилення транссудації та підвищеного злучення епітеліальних клітин з наступним активним ростом грибів роду *Candida*. Наявність кількох збудників посилює агресивність кожного з учасників асоціацій. Це створює певні труднощі при побудові тактики комплексного терапевтичного втручання. Тому, на нашу думку, дуже важливим є взяття повноцінних мікробіологічних зразків з метою визначення не тільки грибової мікрофлори, але й іншої супутньої.

## ВИСНОВКИ

1. У випадках хронічного кандидозного вульвовагінозу (ХВВК) є необхідним звертати увагу на можливу супутню мікрофлору, оскільки саме вона може виступає основним тригером рецидивів.

2. Ітракон (МНН – ітраконазол, Фармак) є ефективним препаратом для лікування ХКВВ і має дуже добрий профіль безпеки.

3. Тривалість лікування жінок з ХКВВ протягом 7 днів є достатньою; вживання Ітракону в 1-й день під час трьох менструацій є недоцільним, оскільки сприяє розвитку резистентності до препарату.

4. Лікування статевих партнерів жінок з ХКВВ без клінічної картини кандидозу, на нашу думку, є недоцільним.

5. Для запобігання рецидивам кандидозного ураження та асоційованої з ним патогенної мікрофлори, необхідним є відновлення біоценозів всіх біотопів організму.

# ІТРАКОН®

ІНФОРМАЦІЙНИЙ МАТЕРІАЛ ДЛЯ ЛІКАРІВ  
(для розповсюдження на спеціалізованих семінарах,  
конференціях, симпозиумах з медичної тематики)

ітраконазол, протигрибковий препарат з широким спектром дії!<sup>1</sup>



✓ впливає на всі підвиди роду Кандида<sup>1</sup>

✓ створює прицільні терапевтичні концентрації протягом усього курсу лікування<sup>1</sup>

✓ має активний метаболіт, що пролонгує терапевтичну дію<sup>1</sup>

## Застосовується для лікування гострого та хронічного рецидивуючого ВВК<sup>1</sup>

Джерело інформації:

<sup>1</sup> – Інструкція для медичного застосування препарату Ітракон капсули №6 і №15 по 100 мг.

**Склад.** Діюча речовина: itraconazole; 1 капсула містить ітраконазол, пелети в перерахуванні на ітраконазол 100мг; Фармакотерапевтична група. Протигрибкові препарати для системного застосування. Код АТС J02A C02. **Показання.** Мікози, спричинені чутливими до ітраконазолу збудниками: вульвовагінальний кандидоз; дерматологічні/офтальмологічні грибові захворювання; дерматомикоз, висіркоподібний лишай, грибовий кератит; оральний кандидоз; оніхомікози, спричинені дерматофітами та/або дріжджами; системні мікози: системний аспергілез або кандидоз, криптококоз (включаючи криптококовий менінгіт); імуноослабленим пацієнтам та всім

пацієнтам з криптококозом центральної нервової системи Ітракон® призначається лише у разі неефективності лікування іншими протигрибковими препаратами; гістоплазмоз, споротрихоз, паракоксидіоз, бластомікоз та інші системні мікози, що зустрічаються вкрай рідко, або тропічні мікози. **Побічні реакції.** Найбільш розповсюджені побічні реакції: з боку шлунково-кишкового тракту: диспепсія, нудота, біль у животі, здуття, запор; з боку центральної нервової системи: головний біль; алергічні реакції: свербіж, висип, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, синдром Стівенса-Джонсона, риніт, синусит, інфекції верхніх дихальних шляхів, застійна серцева недо-

статність та набряк легень. Фармакодинаміка. Ітраконазол – похідне триазолу. Активний щодо інфекцій, спричинених дерматофітами (Trichophyton spp., Microsporum spp., Epidermophyton floccosum), дріжджами (Cryptococcus neoformans, Pityrosporum spp., Candida spp., включаючи C. albicans, C. glabrata та C. krusei), Aspergillus spp., Histoplasma spp., Paracoccidioides brasiliensis, Sporothrix schenckii, Fonsecaea spp., Cladosporium spp., Blastomyces dermatitidis та іншими різновидами дріжджів та грибків. Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.



**Клинические аспекты эффективности и безопасности лечения больных с хроническим кандидозом половых органов препаратом итраконазола (Итракон, Фармак)**  
**Ю.В. Андрашко, И.И. Хаща, Т.И. Чечерская, Г.Н. Коваль**

**Clinical aspects of efficacy and safety of treatment patients with chronic genital candidiasis with Itraconazole (Itrakon, Pharmak)**  
**Y. Andrashko, I. Khashcha, T. Checherska, G. Koval**

Наличие 4 или более обострений в течение года расценивается как хронический или рецидивирующий кандидозный вульвовагинит (ХКВВ). В случаях ХКВВ необходимо обращать внимание на возможную сопутствующую микрофлору, поскольку именно она может выступать основным триггером рецидивов. Итраконазол (Итракон, Фармак) является эффективным препаратом для лечения ХКВВ и имеет хороший профиль безопасности.

**Ключевые слова:** хронический кандидозный вульвовагинит, Итракон, итраконазол, *Candida*.

The presence of 4 or more exacerbations during the year is considered as chronic or recurrent candidiasis. In this diagnosis is necessary to pay attention to the possible association microflora, because it can be the main trigger of relapse. Itraconazole (Itrakon, Pharmak) is an effective treatment for chronic candidiasis and has a good safety profile.

**Key words:** chronic vulvovaginal candidiasis, Itrakon, itraconazole, *Candida*.

**Сведения об авторах**

**Надо ли указывать два места работы?**

**Андрашко Юрий Владимирович** – Ужгородский национальный университет, 88000, г. Ужгород, ул. Подгорная, 46. Медицинский Центр «Асклепий», 88000, г. Ужгород, ул. Другетов, 97. E-mail: andrashko@gmail.com

**Хаща Иван Иванович** – Ужгородский национальный университет, 88000, г. Ужгород, ул. Подгорная, 46. Медицинский Центр «Асклепий», 88000, г. Ужгород, ул. Другетов, 97.

**Чечерская Татьяна Ивановна** – Ужгородский национальный университет, 88000, г. Ужгород, ул. Подгорная, 46. Медицинский Центр «Асклепий», 88000, г. Ужгород, ул. Другетов, 97. E-mail: tatiana.checherska@gmail.com

**Коваль Галина Николаевна** – Ужгородский национальный университет, 88000, г. Ужгород, ул. Подгорная, 46. E-mail: koval\_gm@mail.ru.

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Sobel, Jack. «Vulvovaginal Candidiasis». UpToDate. Retrieved 26 February 2012.
2. Miles MR, Olsen L, Rogers A. Recurrent vaginal candidiasis. Importance of an intestinal reservoir. JAMA. 1977;238:1836–7.
3. Fong IW. The rectal carriage of yeast in patients with vaginal candidiasis. Clin Invest Med. 1994;17:426–31.
4. O'Connor MI, Sobel JD. Epidemiology of recurrent vulvovaginal candidiasis: identification and strain differentiation of *Candida albicans*. J Infect Dis. 1986;154:358–63.
5. Fong IW. The value of treating the sexual partners of women with recurrent vaginal candidiasis with ketoconazole. Genitourin Med. 1992;68:174–6.
6. Sobel JD, Faro S, Force RW, Foxman B, Ledger WJ, Nyirjesy PR. Vulvovaginal candidiasis: epidemiologic, diagnostic, and therapeutic considerations. Am J Obstet Gynecol. 1998;178:203–11.
7. Vazquez JA, Sobel JD, Demetriou R, Vaishampayan J, Lynch M, Zervos MJ. Karyotyping of *Candida albicans* isolates obtained longitudinally in women with recurrent vulvovaginal candidiasis. J Infect Dis. 1994;170:1566–9/
8. Fidel PL, Sobel JD. Immunopathogenesis of recurrent vulvovaginal candidiasis. Clin Microbiol Rev. 1996;9:335–48.
9. Сидорова И.С. Микрофлора половых путей у женщин репродуктивного возраста / И.С. Сидорова, Е.И. Боровкова. – М.: Практическая медицина. – 2007. – С. 80.
10. Голубничая В.М. Дослідження чутливості до протигрибкових препаратів грибів роду *Candida*, виділених від безплідних жінок / В.М. Голубничая // Лабораторна діагностика. – 2007. – № 1 (39). – С. 44–46.
11. Мікробіологічна діагностика кандидозної інфекції: методичні рекомендації для практикуючих лікарів та лікарів-інтернів / Укладачі: М.М. Каплін, В.М. Голубничая. – Суми: Видавництво СумДУ, 2006. – 32 с
12. Голубничая В.Н. Оценка воспроизводимости результатов при определении чувствительности к антимикотикам методом дисков / В. Н. Голубничая // Проблемы медицинской микологии: тезисы докладов. – 2004. – Т. 6, № 2. – С. 70–71.
13. Каплин Н.Н. Диагностика кандидоза / Н.Н. Каплин, В.Н. Голубничая // Проблемы медицинской микологии: тезисы докладов. – 2003. – Т. 5, № 2. – С. 26–27.

Статья поступила в редакцию 16.06.2014

# Диференційований підхід до реабілітації пацієнток після лапароскопічного лікування ендометріом

**В.І. Бойко, Т.М. Колесникова**

Медичний інститут Сумського державного університету МОН України

Результати проведених досліджень свідчать, що використання диференційованого підходу до реабілітації хворих із ендометріомами після проведеного лапароскопічного лікування дозволяє істотно знизити частоту рецидиву і клінічних проявів даної патології. Безумовним підтвердженням ефективності запропонованої методики є отримані результати ехографічних, ендокринологічних і імунологічних досліджень.

**Ключові слова:** ендометріома, лапароскопія, диференційований підхід.

Генітальний ендометріоз є однією з найбільш поширених гінекологічних патологій жінок репродуктивного віку [1–6]. Згідно з даними сучасної літератури [1–6], частота різних проявів цієї патології в загальній популяції жінок репродуктивного віку коливається від 3% до 10%. На думку вітчизняних і зарубіжних фахівців, зростання частоти гінекологічних захворювань, зокрема генітального ендометріозу, слід розглядати як наслідок високої частоти патології в осіб пубертатного віку, соціальної нестабільності суспільства, зміни репродуктивної поведінки, а також зростання соматичної захворюваності населення [3, 6].

Розглядаючи ефективність запропонованих лікувально-профілактичних заходів привертає увагу відсутність єдиного підходу у виборі методу лікування, особливо ендометріом. Але водночас, як свідчать дані вітчизняної і зарубіжної літератури, особливо останніх років, все більшу перевагу надають ендохірургічному лікуванню даної патології з подальшою адекватною реабілітацією.

Незважаючи на значне число наукових повідомлень, одним із невирішених питань даного наукового напрямку є віддалені наслідки перенесеного лапароскопічного лікування. Хоча не викликає сумнівів той факт, що ефективність проведеної терапії багато в чому залежить від якості проведення реабілітаційних заходів, що включають не тільки лікування основного захворювання, але і профілактику рецидивів. Водночас, у сучасній літературі відсутні практичні рекомендації щодо ведення хворих, які перенесли ендоскопічне лікування з приводу ендометріозу, хоча їхня необхідність не викликає сумнівів.

**Мета дослідження:** зниження частоти рецидиву ендометріом після лапароскопічного лікування на підставі вивчення основних анамнестичних, клінічних, ехографічних, ендокринологічних та імунологічних змін, а також удосконалення алгоритму лікувально-профілактичних та реабілітаційних заходів.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети нами обстежено 90 пацієнток, яких було розподілено на три групи:

– контрольна група – 30 гінекологічно і соматично здорових жінок репродуктивного віку;

– 1-а група – 30 пацієнток після лапароскопічного лікування ендометріом, які отримували загальноприйняті реабілітаційні заходи;

– 2-а група – 30 пацієнток після лапароскопічного лікування ендометріом, котрим проводили реабілітацію з використанням запропонованої нами методики.

Загальноприйняті реабілітаційні заходи здійснювали відповідно до рекомендацій Л.В. Адамян [1] і включали використання гестагенів (у післяопераційний період протягом 6 міс); при тяжких формах ендометріюідного ушкодження додатково використовували антигонадотропні препарати данол (даназол) і імунокорекцію.

Основними моментами вдосконаленого нами диференційованого підходу були:

1. Підшкірні ін'єкції агоністів гонадотропін-рилізінг-гормону (золадекс 3,6 мг) в передню черевну стінку перші 5 днів менструального циклу кожні 28 днів протягом 3 міс до операції та 6 міс в післяопераційний період.

2. Неспецифічна протизапальна терапія (диклофенак по 1 супозиторію ректально протягом 10–15 днів), розсмоктувальна терапія (вобензим по 1 таблетці 3 рази на добу протягом 3 міс), імуномодулювальна терапія (віферон 1 свічка per rectum 2 рази на добу протягом 5 днів) в післяопераційний період.

Лапароскопію виконували за допомогою устаткування фірми «Karl Storz» (Німеччина).

До комплексу проведених досліджень були включені клінічні, ехографічні, імунологічні, ендокринологічні та морфологічні методи.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що серед основних причин розвитку ендометріом мають суттєве значення такі: перенесені гінекологічні захворювання (хронічні запальні захворювання матки і придатків – 63,3%; патологічна зміна шийки матки – 46,7% і перенесені акушерсько-гінекологічні операції – 50,0%), а також обтяжений репродуктивний анамнез (артифіційні – 43,3% і мимовільні ранні аборти – 16,7%; кесарів розтин – 30,0% і початкове безпліддя – 26,7%).

Основними клінічними симптомами ендометріом є альгодисменорея (96,7%), хронічний тазовий біль (90,0%), диспаревнія (76,7%), безпліддя (53,3%) і міжменструальні кровомазання (26,7%). Середня тривалість захворювання складає  $3,5 \pm 0,3$  року, а серед використовуваних лікувально-профілактичних заходів необхідно відзначити застосування антибактеріальної і протизапальної терапії (100,0%), різноманітні варіанти гормональної корекції (86,7%) і фізіотерапії (43,3%).

Основними ехографічними ознаками ендометріом є: округла форма утворення (56,7%); виявлення поблизу кіст невеличких розмірів тканини «незміненого» яєчника (56,7%); потовщена ехо-щільна капсула кисти (53,3%); дрібноточкова внутрішня структура (36,7%) і відсутність варіацій внутрішньої ехо-структури при динамічному обстеженні в різноманітні фази менструального циклу (30,0%).

Основними показаннями до лапароскопічного лікування хворих із ендометріомами були: наявність одно- (63,3%) і двосторонніх ендометріом (36,7%), а також їхнє поєднання з безпліддям (53,3%).

При проведенні лапароскопії виявляють «типові» ознаки ендометріом: утворення яєчників зі щільною капсулою темно-синього відтінку і фрагментами синьо-багряного кольору – 50,0%; чорні, синюшно-багряні, темно-червоні плями на поверхні очеревини – 36,7%; рубцева тканина, що оточує ендометріодні імпланти, – 23,3%; білі непрозорі пляшки, оточені рубцевою тканиною, – 13,3% і «нетипові»: гіперваскулярні зони – 53,3%; під'яєчникові зрощення – 46,7%; жовто-коричневі плями на поверхні очеревини – 36,7%; петехіальна очеревина – 30,0%; червоні, «промене-подібні» плями – 26,7%; залозисті новоутворення на поверхні очеревини – 16,7%; ділянки білої непрозорої очеревини – 10,0% і кругові дефекти очеревини – 6,7%.

При «класичному» перебігу ендометріозу (66,7%) переважають кісти з функціонально активним епітелієм, цитогенною підепітеліальною стромою, багатою васкуляризацією (численні судини капілярного типу), «свіжими» крововиливами й ознаками хронічного періофориту, а при «безсимптомному» варіанті (33,3%) – переважають кістозні утворення з дистрофічно зміненим епітелієм, розростанням

сполучної тканини, недостатньою васкуляризацією із великим числом судин із потовщеною стінкою і «старими» крововиливами.

Використання запропонованих реабілітаційних заходів дозволяє знизити частоту нейроендокринної симптоматики на 23,3%; хронічного тазового болю – на 20,0%; альгодисменореї – на 20,0%; диспаревнії – на 16,7% і рецидиву ендометріом – на 13,3% на фоні зниження рівня ехографічних ознак ендометріом на 26,7% і нормалізації основних ендокринологічних і імунологічних показників.

## ВИСНОВКИ

Результати проведених досліджень свідчать, що використання диференційованого підходу до реабілітації хворих із ендометріомами після проведеного лапароскопічного лікування дозволяє істотно знизити частоту рецидиву і клінічних проявів даної патології. Безумовним підтвердженням ефективності запропонованої методики є отримані результати ехографічних, ендокринологічних і імунологічних досліджень.

### Дифференцированный подход к реабилитации пациенток после лапароскопического лечения эндометриом В.И. Бойко, Т.Н. Колесникова

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что использование дифференцированного подхода к реабилитации больных с эндометриомами после проведенного лапароскопического лечения позволяет существенно снизить частоту рецидивов и клинических проявлений данной патологии. Безусловным подтверждением эффективности предлагаемой методики являются полученные результаты эхографических, эндокринологических и иммунологических исследований.

**Ключевые слова:** эндометриома, лапароскопия, дифференцированный подход.

### The differentiated approach to rehabilitation of patients after laparoscopic treatments of endometriomas V.I. Boyko, T.N. Kolesnikova

Results of the spent researches have shown that use of the differentiated approach to rehabilitation of patients with endometriomas after spent laparoscopic treatments allows to lower essentially frequency of relapses and clinical displays of the given pathology. The confirmation efficiency of an offered technique the received results ehoграфical, endocrinological and immunological researches are unconditional.

**Key words:** endometrioma, laparoscopy, the differentiated approach.

## Сведения об авторах

**Бойко Владимир Иванович** – Медицинский институт Сумского государственного университета МОН Украины, 40007, г. Сумы, ул. Римского-Корсакова, 2; тел.: (050) 307-35-63. E-mail: vboyko@ukr.net

**Колесникова Татьяна Николаевна** – Медицинский институт Сумского государственного университета МОН Украины, 40007, г. Сумы, ул. Римского-Корсакова, 2

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Адамян Л.В. Генитальный эндометриоз: клиника, диагностика, лечение: Метод. рекомендации / Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева // Науч. центр акушерства, гинекологии и перинатологии. – М., 2010. – 20 с.
2. Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз: новые подходы к терапии: Руководство для врачей / Э.К. Айламазян, С.А. Сельков, М.И. Ярмолинская. – СПб., 2012. – 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. / В.П. Баскаков. – Л.: Медицина, 2010. – 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. – № 3 (23). – 2012. – С. 72–76.
6. Венцьківська І.Б. Вибір тактики лікування при генітальному ендометріозі / І.Б. Венцьківська // Лікар. справа. – № 1. – 2009. – С. 85–86.

Статья поступила в редакцию 13.06.2014



# ГРАВАГІН

супозиторії з метронідазолом №10  
Gravagin

Прицільна дія  
на трихомонади



З турботою  
про здоров'я жінки

**Діюча речовина:** метронідазол; 1 супозиторій містить 500 мг метронідазолу. **Лікарська форма:** супозиторії вагінальні. **Фармакотерапевтична група:** Протимікробні та антисептичні засоби, які застосовуються в гінекології. Похідні імідазолу. Код АТС G01A F 01. **Показання до застосування:** Трихомонадний вагініт, неспецифічні вагініти. **Побічні дії:** Шлунково-кишковий тракт: біль в ділянці шлунку, анорексія, порушення смаку, стоматит, нудота, блювання, пронос. **Реакції гіперчутливості:** Свербіж, почервоніння, кропив'янка, пропасниця, поодинокі випадки пустульозної висипки, ангіоневротичний набряк, виняткові випадки анафілактичного шоку. **Периферична і центральна нервова система:** головний біль, запоморочення, периферична сенсорна нейропатія, судоми. Дуже рідко повідомляли про випадки енцефалопатії та підострого мозочкового синдрому (атаксія, дизартрія, порушення ходи, ністагм, тремор), які проходять після відміни препарату. **Фармакодинаміка:** Метронідазол, діюча речовина Гравагін, являється похідним 5-нітроїмідазолу, має широкий спектр протимікробної дії по відношенню до грам позитивних та грамнегативних анаеробних бактерій, а також найпростіших. **Фармакокінетика:** Метронідазол, діюча речовина Гравагін, всмоктується в шлунку, всмоктується в кишківнику, проникає в тканини. **Препарат діє бактерицидно на** *Peptostreptococcus spp.*, *Clostridium spp.*, *Bacteroides spp.*, *Fusobacterium spp.*, *Prevotella spp.*, *Veillonella spp.*, *Eubacterium spp.*, *Gardnerella vaginalis*, а також пригнічує розвиток найпростіших *Trichomonas vaginalis*, *Entamoeba histolytica*, *Giardia intestinalis* (*Lambia intestinalis*). Механізм дії метронідазолу пов'язаний з порушенням синтезу нуклеїнових кислот в ДНК мікроорганізмів, що призводить до їхньої загибелі. Крім того, нітрогрупа молекули метронідазолу є акцептором електронів, вбудовується в дихальний ланцюг найпростіших та анаеробів.

**Категорія відпуску:** за рецептом

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.

Регістраційне посвідчення МОЗ України № UA/2166/01/01 від 03.11.11

Інформаційний матеріал для медичних та фармацевтичних працівників (для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозіумах з медичної тематики)



Спільне українсько-іспанське підприємство "Сперко Україна"

Україна, 21027, Вінниця, вул.600-річчя, 25, тел/факс: 8 (0432) 52-30-36, e-mail: office@sperco.com.ua



# МІЛАГІН

супозиторії вагінальні  
кліндаміцин 100 мг №3

Milagin

Препарат вибору  
першої лінії лікування  
бактеріального вагінозу (БВ)



Відновлення балансу при лікуванні БВ за 3 дні:

- Широкий спектр антимікробної дії<sup>1</sup>
- Висока клінічна ефективність – 95%<sup>2</sup>
- Зручність застосування – 1 супозиторій 1 раз на добу<sup>1</sup>

1. Інструкція по медичному застосуванню препарату

2. В.Н.Прилепская, Г.Р.Байрамова "Этиопатогенез, диагностика и современные направления в лечении бактериального вагиноза" РМЖ. Том 10 №18, 2001

**Діюча речовина:** кліндаміцин; 1 супозиторій містить 100 мг кліндаміцину фосфату в порівнянні з кліндаміцином. **Лікарська форма:** супозиторії вагінальні. **Фармакотерапевтична група:** Протимікробні та антисептичні засоби, які застосовуються в гінекології, за виключенням комбінованих препаратів, які містять кортикостероїди. Код АТС G01A A10. **Показання до застосування:** Лікування бактеріального вагінозу (попередні назви – геміфільний вагініт, гарднерельозний вагініт, неспецифічний вагініт, коринібактеріальний вагініт або анаеробний вагіноз). **Побічні дії:** Вказані побічні реакції відмічаються менш ніж у 10% пацієнтів. **Зі сторони сечостатевої системи:** вульвовагінальні розлади та подразнення, біль у піхві, вагінальний кандидоз, порушення менструального циклу, виділення з піхви, дизурія, пієлонефрит, вагініт, вагінальні інфекції. **Загальні розлади і порушення в місці введення:** біль в місці введення, гарячка, генералізований біль, локалізований набряк, біль в боковій ділянці живота, головний біль. **Інфекції та інвазії:** вагінальний кандидоз, грибові інфекції. **Зі сторони шлунково-кишкового тракту:** нудота, блювання, діарея, спазми в животі. **З боку шкіри та слизових оболонок:** свербіж (не в місці введення), висипання, свербіж (в місці введення). **Фармакодинаміка:** Кліндаміцин відноситься до антибіотиків групи лінкозамідів. Пригнічує синтез білка в мікробній клітині, взаємодіючи з 50S субодиницями рибосом. При місцевому інтравагінальному застосуванні чинить бактерицидну дію. Кліндаміцин активний по відношенню до багатьох грам позитивних і грам негативних анаеробів. Високоактивний по відношенню до мікроорганізмів, які викликають бактеріальний вагіноз.

**Категорія відпуску:** за рецептом.

Повна інформація міститься в інструкції для медичного застосування препарату.  
Реєстраційне посвідчення МОЗ України № UA/5924/01/01 від 15.12.11

Інформаційний матеріал для медичних та фармацевтичних працівників (для розповсюдження на спеціалізованих семінарах, конференціях, симпозиумах з медичної тематики)



Спільне українсько-іспанське підприємство "Сперко Україна"  
Україна, 21027, Вінниця, вул.600-річчя, 25, тел/факс: 8 (0432) 52-30-36, e-mail: office@sperco.com.ua

# Стан оваріального резерву у жінок раннього репродуктивного віку, що не народжують, з ендометріомами яєчників

О.О. Трушкевич, О.Д. Мысенко, А.А. Довгань, А.А. Степур

ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского»

Враховуючи той факт, що незважаючи на численні дослідження в області ендометріозу, встановлення діагнозу досі залишається відстроченим, що призводить до значного пролонгування захворювання. Це стає причиною зниження фертильності жінок раннього репродуктивного віку. У даній роботі обстежені 154 жінки з діагностованими ендометріомами яєчників. Проведено визначення фолікулярного резерву яєчників з визначенням маркерів раннього ураження фолікулярного апарату яєчників.

**Ключові слова:** ендометріоз, ендометріодні кісти, оваріальний резерв яєчників.

Оваріальний резерв яєчника асоціюється з індивідуальним резервом ооцитів у жінки на даний момент часу, який має тенденцію до витрачання з віком внаслідок автоімунних, ятрогенних, психогенних причин, а також після оперативних втручань на яєчниках. Ураження фолікулярного апарату яєчників спостерігається при певних захворюваннях яєчників, особливо при ендометріодному ураженні яєчників.

Незважаючи на великий інтерес до глобальної проблеми ендометріозу, досі залишаються не вирішеним питання стану оваріального пулу у жінок з ендометріодними кістами яєчників. Оскільки за даними ВІЗ, затримка зі встановленням діагнозу ендометріозу становить в середньому 6,7 року, – це той проміжок часу, протягом якого можливе катастрофічне безповоротне ураження тканини яєчників і в першу чергу його фолікулярного апарату, стає очевидним, що скорочення часу на встановлення діагнозу можливо при виявленні групи ризику пацієнток з розвитку ендометріозу з наступним цілеспрямованим поглибленим обстеженням щодо цієї патології. Оскільки відбувається ураження фолікулярної тканини яєчників при ендометріомах, логічно припустити наявність змін оваріального резерву у жінок з ендометріодними ураженнями яєчників. Установлення цих змін в контексті з клінічними, лабораторно-діагностичними заходами дозволить окреслити критерії ранньої діагностики ендометріозу, що дасть можливість поліпшити показники репродуктивного здоров'я жінок з такою поширеною в популяції патологією.

Сьогодні загальноприйнятими методами, що дозволяють визначити оваріальний резерв яєчника, є методики, засновані на визначенні рівня різних пептидів, що виробляються в яєчнику і відносяться до лігандів суперсімейства трансформівного фактора росту [2, 8].

Досить точно визначити стан оваріального резерву можна за допомогою методів, суть яких зводиться до встановлення рівня цілої низки пептидів, що виробляються в яєчнику, – інгібіни А і В, активін А, антимюллеровий гормон (АМГ). Органами-мішенями для інгібінів і активінів є гіпофіз і яєчники. У міру зростання фолікула змінюється експресія ізоформ інгібіну: при малих розмірах антральних фолікулів відзначається високий рівень інгібіну В, тобто в ранню фолікулінову фазу. Тоді як експресія інгібіну А максимал-

на в пізню фолікулінову фазу, оскільки інгібін А секретується великим доміантним фолікулом. Очевидно, що рівень інгібіну В є показником оваріального резерву. Зниження рівня інгібіну В менше 45 пг/мл відзначається у жінок зі зниженим оваріальним резервом, незважаючи на відсутність у них підвищення рівня фолікулостимулювального гормону (ФСГ). У зв'язку з цим тенденція до зниження рівня інгібіну В може бути раннім маркером зниженого оваріального резерву у пацієнток з ендометріомами, навіть у разі ще нормальних показників ФСГ [1, 4]. Традиційно вважається, що АМГ – пептид сімейства трансформівного фактора росту, з огляду на те, що синтезується зростаючими оваріальними фолікулами, а точніше, клітинами гранулози вторинних преантральних фолікулів, малих антральних фолікулів, також може бути віднесений до маркерів оваріального резерву. За даними R. Fancin і співавторів [3, 5], рівень АМГ більшою мірою зумовлений кількістю антральних фолікулів, ніж інші маркери оваріального резерву (інгібін В, ФСГ та ін.).

**Мета дослідження:** визначення оваріального резерву яєчників у жінок раннього репродуктивного віку з ендометріомами, що дозволить разом з іншими методами діагностики на доопераційному етапі як можна раніше запідозрити ендометріодне ураження яєчників, що запобігають безповоротним змінам у фолікулярному апараті останніх.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 154 жінки у віці 18–24 роки (середній показник –  $21,6 \pm 1,8$  року) з діагностованими одно- і двосторонніми ендометріодними кістами яєчників. Діагноз був підтверджений після проведення лапароскопічного лікування ендометріозу. Контрольну групу склали 20 пацієнток з виключенням ендометріозу після проведеного лапароскопічного лікування трубно-перитонеального чинника безпліддя.

Функціональний стан гіпофізарно-яєчничкової системи вивчали за допомогою гормональних, біохімічних, ультразвукових і ендоскопічних методів дослідження. При ретроспективному аналізі даних вивчали показники соціально-економічного статусу, соматичного, акушерсько-гінекологічного, імунологічного і алергологічного анамнезу.

Усім пацієнткам проводили повне клініко-лабораторне обстеження, включаючи трансабдомінальну і трансвагінальну ехографію органів малого таза (конвексні датчики з частотою 3,5 і 7 МГц) з використанням УЗ-системи «Acuson» (США).

Рівень гормонів у сироватці крові досліджували імуноферментним методом за допомогою тест-системи на автоматичному аналізаторі Cobas Core 2.

Оцінювання оваріального резерву проводили на підставі визначення рівнів ФСГ, АМГ і інгібіну У в сироватці крові на 3-й день менструального циклу.

Оцінка оваріального резерву у пацієнок з ендометріомами яєчників у ранньому репродуктивному віці

Показники	Односторонні ендометріоми (n=98)	Двосторонні ендометріоми (n=56)	Контрольна група (n=20)
Інгібін А, пг/мл	11,33±0,23*	9,63±0,56*	14,6±1,02
Інгібін В, пг/мл	46,3±12,8*	38,87±8,54*	82,4±7,24
Антимюллеровий гормон, нг/мл			2,63±0,65

Лапароскопічне оперативне лікування проводили за допомогою спеціальної апаратури фірми «Karl Storz» ( Німеччина).

Результати дослідження обробляли за допомогою пакета прикладних комп'ютерних програм «Statistica for Windows v. 7.0, StatSoft Inc» (США). Усі дані наведені у вигляді середніх арифметичних значень і стандартних відхилень. При порівнянні варіаційних рядів урахували достовірні розбіжності при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Віковий діапазон пацієнок склав 18–24 року, середній вік – 21,3±1,24 року. При зборі сімейного анамнезу встановлено, що у матерів пацієнок виявлені різні порушення оваріально-менструального циклу (НОМЦ) в 21,8% випадків, діагноз ендометріозу встановлювали в 21,4% випадків.

Обтяжений оперативний анамнез відзначений у 98 пацієнок (63,6%), серед них з апендектомією – 24 пацієнтки (15,6%); резекція яєчників з приводу кіст яєчників була виконана у 16 жінок із серозними й ендометріоїдними кістами, що склало 10,4%; виконана тубектомія лапаротомічним доступом з приводу ектопічної вагітності в 12 клінічних випадках (7,8%), потім неосальпінгостомії проведені лапароскопічно в 8,2%; в анамнезі діагностичні лапароскопії з приводу ендометріозу виконані у 3 пацієнок.

При становленні менструального циклу виявлено, що середній вік менархе склав 11,1±1,1 року, в підлітковому віці дисменорея відзначалася в 66,2% випадків, ПОМЦ – в 57,1%. Статевий дебют припадав в середньому на вік пацієнтки 16±1,2. До встановлення діагнозу застосовували різні методи контрацепції 86 пацієнок (55,8%), при цьому: комбіновані оральні контрацептиви – 66 пацієнок (76,7%), внутрішньо маткові засоби – 12 (13,95%), бар'єрні – 8 (9,3%).

У репродуктивному віці явища вираженої дисменореї відзначені у 124 пацієнок (80,5%), «шоколадні» мажучі виділення зі статевих органів відзначали 98 пацієнок (63,6%). ПОМЦ у вигляді гіперполіменореї відзначені у 16 пацієнок, що склало 24,6%, оліго-опсоменорею – у 26 пацієнок (40%).

Первинне безпліддя діагностовано у 34 пацієнок (22,1%), вторинне безпліддя – у 16 (10,4%).

Під час оцінювання гормонального статусу було встановлено:

- рівень ФСГ в межах вікової норми;
- гіперпролактинемія спостерігалася у 102 пацієнок, що склало 66,23% з діапазоном рівня пролактину 28–42 нг/мл (при нормальних показниках за даними лабораторії Синево Україна 4,79–23,3 нг/мл);
- гіперестрогенемія в межах 240–328 нг/мл спостерігалася в першій фазі менструального циклу у 96 пацієнок, що склало 62,34% (при нормативних показниках у фолікулярну фазу 12,5–166,0 нг/мл);
- гіпоестрогенемія спостерігалася в 22,78% випадків;
- гіпопрогестеронемія з недостатністю лютеїнової фази (НЛФ) спостерігалася у 126 пацієнок, при цьому зниження рівня прогестерону до критичних цифр – до нульових показників відзначено в 8 клінічних випадках;
- гіперкортизолемія в ранковий час, як правило, син-

хронізувалася з гіперпролактинемією і склала в середньому 26,3 мкг/дл (при нормі 6,2–19,4 мкг/дл).

Рівень неспецифічного маркера СА–125 був помірно підвищений в 72% випадків і склав у 110 пацієнок в середньому 44,5 ОД/мл (при нормі до 35 ОД/мл)

З метою оцінки оваріального резерву в сироватці крові у пацієнок з ендометріомами яєчників визначали рівень інгібінів А і В, АМГ порівняно з пацієнтками тієї самої вікової групи з безпліддям трубно-перитонеального генезу. Отримані результати представлені в таблиці з урахуванням одно- або двостороннього ураження яєчників

Наші дані, отримані під час оцінювання результатів гормонального дослідження повністю узгоджуються з проведеними раніше дослідженнями [1, 7, 8]. Серед характерних порушень слід зазначити: гіперпролактинемію (у 66,23% випадків) у поєднанні з гіперкортизолемією, гіперестрогенемія відзначена в 62,34% у поєднанні з НЛФ в переважній більшості випадків на тлі незмінених показників ФСГ.

Нині в плані оцінки оваріального резерву виключно важливу роль відіграють пептиди, такі, як, інгібіни А і В, рівень яких достовірно зменшується при ендометріоїдних кістах яєчників, корелюючи з прогресивним зменшенням показників при двосторонньому ураженні останніх. У ході дослідження встановлено, що при односторонньому ураженні яєчника, діагностованого при лапароскопії, рівень інгібіну А достовірно знижується до 11,33±0,23 пг/мл в порівнянні з групою контролю 14,6±1,02 пг/мл, при двосторонніх ендометріомах цей показник знижується до 9,63±0,56 пг/мл відповідно.

Оскільки інгібін А секретується великим домінантним фолікулом, тобто в пізню фолікулинову фазу, то закономірне зниження цього показника цілком пояснює одну з причин зниження фертильності жінок з ендометріомами.

Значне зниження інгібіну В у жінок раннього репродуктивного віку (менше 45 пг/мл), за даними Л.А. Марченко, Н.В. Александрова (2013), узгоджується з концепцією про значне зниження оваріального резерву при збережених показниках ФСГ, що спостерігалось нами при двосторонньому ураженню яєчників. Це у свою чергу дає можливість орієнтуватися на інгібін В як на ранній маркер зниження оваріального резерву яєчників і відповідно використовувати його при ранній діагностиці ендометріозу на дооперативному етапі, скорочуючи недіагностовану тривалість заворювання.

### ВИСНОВКИ

У ході проведеного нами дослідження можна зробити такі висновки:

1. Використовувати комплекс пептидів інгібінів А і В, АМГ як маркери ранньої неінвазивної діагностики ендометріоїдного ураження яєчників в комплексі з іншими методами.
2. Можливість як можна більш ранньої неінвазивної діагностики ендометріозу яєчників допоможе максимальному збереженню оваріального резерву яєчників, скороченню тимчасового проміжку зі встановлення діагнозу ендометріозу, що дозволить значно поліпшити показники репродуктивного здоров'я молодих жінок.



**Состояние овариального резерва у нерожавших женщин раннего репродуктивного возраста с эндометриозом яичников**  
**О.О. Трушкевич, О.Д. Мысенко, А.А. Довгань, А.А. Степур**

Учитывая тот факт, что несмотря на многочисленные исследования в области эндометриоза, установление диагноза по-прежнему остается отсроченной, приводя к значительному пролонгированию заболевания, что становится причиной снижения фертильности женщин раннего репродуктивного возраста. В данной работе обследованы 154 женщины с диагностированными эндометриозом яичников. Проведено определение фолликулярного резерва яичников с определением маркеров раннего поражения фолликулярного аппарата яичников.

**Ключевые слова:** эндометриоз, эндометриодные кисты, овариальный резерв яичников.

**State of ovarian reserve nulliparous women of reproductive age with early ovarian endometriosis**  
**O.O. Trushkevich, O.D. Mysenko, A.A. Dovgan, A.A. Stepura**

Taking into account circumstance that in spite of numerous researches in area of эндометриоза, raising of diagnosis still remains deferred, resulting in the considerable prolonging of disease, that becomes reason of decline of fecundity of women of early genesial age. In hired 154 women are inspected with diagnosed эндометриозом ovaries. Determination of follicle reserve of ovaries is conducted with determination of markers of early defeat of follicle vehicle of ovaries.

**Key words:** endometriosis, endometrial cysts, ovarian reserve of ovaries.

**Сведения об авторах**

**Трушкевич Александра Александровна** – ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского, 95006, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7, тел.: (095) 146-60-62. E-mail: atrushkevich@mail.ru.

**Мысенко Александр Данилович** – ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского, 95006, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7.

**Довгань Андрей Анатольевич** – ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского, 95006, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7.

**Степур Анна Андреевна** – ГУ «Крымский государственный медицинский университет имени С.И. Георгиевского, 95006, г. Симферополь, бульвар Ленина, 5/7.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Адамьян Л.В., Андреева Е.Н. Роль современной гормонотерапии в комплексном лечении генитального эндометриоза // Проблемы репродукции. – 2011. – № 6. – С. 66–77.  
 2. Адамьян Л.В., Гаспарян С.А. Генитальный эндометриоз. Современный взгляд на проблему. – Ставрополь: СГМА, 2002. – 228 с.  
 3. Адамьян Л.В., Сонова М.М., Тихонова

Е.С. и др. Медицинские и социальные аспекты генитального эндометриоза // Проблемы репродукции. – 2011. – № 6. – С. 78–81.  
 4. Кира Е.Ф., Цвелев Ю.В. Эндометриодная болезнь // Гинекология: Руководство для врачей / Под ред. В.Н. Серова, Е.Ф. Кира. – М.: Литера, 2008. – 840 с.  
 5. Колотовкина А.В., Калинина Е.А., Ко-

ган Е.А. Морфофункциональные особенности эндометрия у больных эндометриозом-ассоциированным бесплодием (обзор литературы) // Консилиум медикум. – 2012. – № 4. – С. 74–79.  
 6. Яроцкая Е.Л. Современные подходы к лечению больных с тазовыми болями в клинике оперативной гинекологии. Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – 2004. – 352 с.

7. ASRM ( American Society for Reproductive medicine). The Practice Committee. Endometriosis and infertility: a committee opinion //Fertil Steril. – 2012.– Vol. 98. – P. 591–598.  
 8. Bedaiwy M.A. Long-term management of endometriosis: Medical therapy and treatment // SRM. – 2011. –Vol. 8, № 3. – P. 10–14.

Статья поступила в редакцию 23.05.2014



# Повышение эффективности методов индукции овуляции у женщин с поликистозом яичников

**И. В. Лахно**

Харьковская медицинская академия последипломного образования

Было обследовано 95 пациенток репродуктивного возраста, у 65 из которых диагностирован синдром поликистозных яичников (СПКЯ). В группе сравнения 32 женщинам с СПКЯ для индукции овуляции назначали клостилбегит по 100 мг с 5-го по 9-й день цикла. В основной группе 33 пациентки с СПКЯ дополнительно к клостилбегиту принимали Вименс по 1 капсуле 2 раза в сутки с 1-го по 10-й день цикла. Было проведено 3 стимулированных цикла. Установлено, что использование комплексного фитопрепарата способствовало значительному увеличению диаметра доминантного фолликула и их количества, толщины эндометрия по данным УЗИ. Применение препарата Вименс повышало эффективность индукции овуляции и обеспечивало полноценную лютеиновую фазу менструального цикла, а также увеличивало частоту наступления беременности с 18,8% до 33,3%, что является основанием для широкого внедрения предложенного метода индукции овуляции в практику акушера-гинеколога.

**Ключевые слова:** синдром поликистозных яичников, индукция овуляции, Вименс.

Реализация репродуктивной функции у женщин с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) представляет собой комплексную задачу. Основной приоритет лечебной доктрины – восстановление овуляторного цикла. Успешность определяется наступлением желанной беременности. СПКЯ все более часто встречается в современной популяции женщин и приводит к значительным краткосрочным и долговременным последствиям. Среди последних: гиперандрогения, инсулинорезистентность, нарушения углеводного обмена, ожирение, хроническое воспаление, эндотелиальная дисфункция, дислипидемия и артериальная гипертензия [3, 4, 7, 9]. Данные патологические процессы могут оказывать влияние на плодное яйцо и материнский организм на различных этапах беременности [1, 2].

Основными диагностическими критериями СПКЯ являются расстройства овуляции на фоне гиперандрогемии яичникового генеза. Метаболические нарушения, которые позволили охарактеризовать СПКЯ как «диабет бородатых женщин», присутствуют лишь у части больных [3, 7, 10]. В настоящий момент используют целый ряд подходов, способствующих появлению овуляторных циклов. Оперативное лечение СПКЯ лапароскопическим доступом имеет обратимое влияние на фертильность пациенток [4]. Для индукции овуляции наиболее часто применяют препараты гонадотропинов, антиэстрогены и ингибиторы ароматаза [1, 2, 3, 9, 10]. Наибольшей эффективностью обладают комбинированные схемы стимуляции овуляции. Они могут сопровождаться гиперстимуляцией яичников, требуют гормонального мониторинга и имеют значительную дороговизну [4]. Антиэстрогенные препараты повышают уровень гонадотропинов, но ухудшают рост эндометрия [2, 3]. Нивелировать этот эффект возможно с использованием фитоэстрогенов [11]. Помимо этого существуют данные, что использование растительных эстрогенов для индукции овуляции может быть альтернативой кломифена цитрата [6].

Среди прочих фитоэстрогенных препаратов наибольшей активностью обладают препараты хмеля, что связан с наличием

8-прениларингенина. Он имеет значительный эффект на пролиферацию клеток эндометрия и грудных желез [12]. Слабое эстрогеноподобное и выраженное метаболическое влияние оказывает шалфей. Экстракты шалфея имеют антиоксидантный, противовоспалительный и антиатерогенные эффекты [7]. Уровень пролактина снижает экстракт из прутняка обыкновенного. Также установлено, что препараты прутняка стимулируют синтез лютеинизирующего гормона и нормализуют продукцию прогестерона [5]. Экстракты растений возможно комбинировать с витаминами. Известно, что фолиевая кислота препятствует развитию инсулинорезистентности [3]. Применение фолатов позволяет улучшить течение беременности и перинатальные исходы. Поэтому их широко применяют в комплексе прекоцепционной подготовки. Назначение фолатов позволяет эффективно предотвращать тромбофилию на фоне гипергомоцистеинемии, значительно снижает частоту открытых дефектов нервной трубки плода и хромосомных аномалий [8]. Поэтому использование медикаментозных средств, содержащие экстракты хмеля, шалфея, прутняка и фолиевую кислоту, у пациенток с СПКЯ имеет всестороннее патогенетическое обоснование. Все перечисленные компоненты входят в состав капсул Вименс (производство ПАО «Киевмедпрепарат», Украина).

**Цель исследования:** изучение эффективности индукции овуляции с помощью антиэстрогенов и медикаментозного средства Вименс.

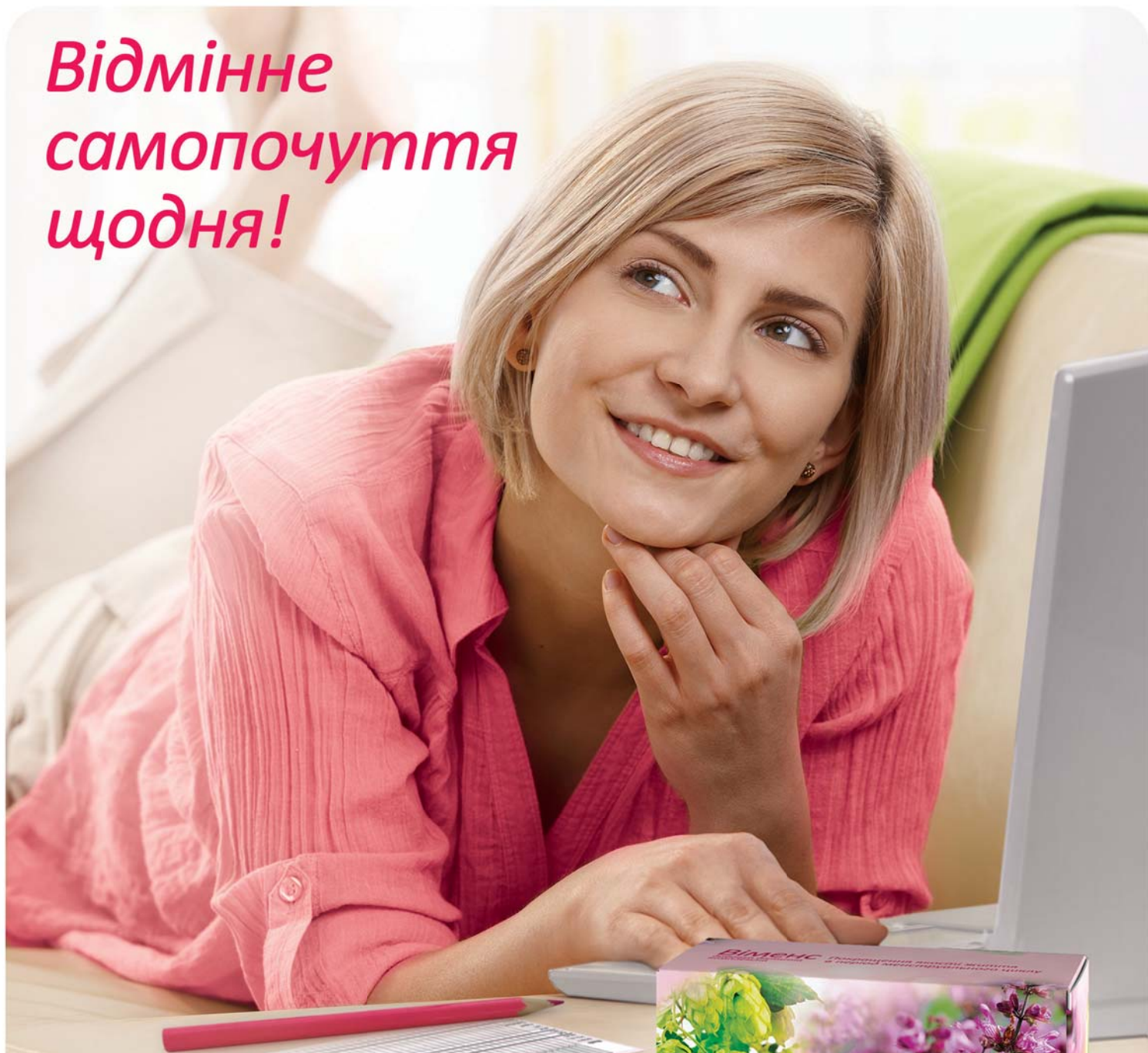
## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 95 пациенток репродуктивного возраста, которые находились под наблюдением в течение 3 мес и были разделены на несколько групп. К I группе были отнесены 30 практически здоровых пациенток, проходивших обследование. Во II группе 32 женщинам с СПКЯ назначали клостилбегит по 100 мг с 5-го по 9-й день цикла. В III группе 33 пациентки с СПКЯ дополнительно к клостилбегиту принимали Вименс по 1 капсуле 2 раза в сутки с 1-го по 10-й день цикла.

Диагноз СПКЯ устанавливали в соответствии с Роттердамским консенсусом, при наличии двух из трех критериев: гиперандрогении, олиго- или ановуляции и поликистозных яичников по данным УЗИ [4]. Все обследованные женщины с СПКЯ имели положительный результат пробы с гестагенами. У контингента основной и группы сравнения было зарегистрировано первичное бесплодие. Критериями исключения были: оперативные вмешательства на яичниках, гиперандрогения надпочечникового генеза, микроаденома гипофиза, наличие аномалий развития матки, воспалительные заболевания органов малого таза и мужской фактор бесплодия. Средний возраст пациенток составил по группам соответственно: 24,2±2,1, 23,8±4,6 и 24,5±3,9.

Всем обследованным проводили фолликулометрию и измерение толщины эндометрия на 12-й день цикла с помощью аппарата Voluson 730 (США). Наличие овуляции подтверждали по изучению сыровоточной концентрации прогестерона более 3 нг/мл [6]. Также учитывали частоту наступления беременности в течение 3 циклов проведения стимуляции овуляции.

**Відмінне  
самопочуття  
щодня!**



## **Віменс**

*нормалізація роботи жіночої  
репродуктивної системи*

- знижує гіперпролактинемію<sup>1</sup>
- чинить заспокійливу, протизапальну дію<sup>1,2</sup>
- проявляє естрогеноподібні властивості<sup>1,2</sup>
- забезпечує фолатний статус жінки<sup>3</sup>



Висновок ДСЄ № 05.03.02-04/67221 від 25.07.2013 р.  
додати до 12.02.2016 р.

Дієтичні добавки. Не є лікарськими засобами. Інформація виключно для медичних і фармацевтичних працівників. Повна інформація в тексті маркування до Висновку ДСЄ. Властивості препаратів зумовлені сукупністю властивостей їх компонентів. 1. Joanne Barnes, Linda A Anderson, J David Phillipson, Herbal Medicines, 3rd Edition, - Pharmaceutical Press, London, 2007 - ISBN 978 0 85369 623 0. 2. Лікарські рослини: Енциклопедичний довідник / Відп. ред. А.М.Гродзінський. - К.: Видавництво «Українська Енциклопедія» ім. М.П.Бажана, 1992. - с. 544; іл. - ISBN 5-88500-055-7. 3. Фармацевтична енциклопедія / Голова ред. ради та автор передмови В.П.Черних. - 2-ге вид., переробл. і доповн. - К.: «Моріон», 2010 - 1632с.: іл., 16с. - ISBN 978-966-2066-34-0 - С. 700-701.

Виробник: ПАТ «Київмедпрепарат», Україна, 01032, м. Київ, вул. Саксаганського, 139, тел.: (044) 490-75-22, факс: (044) 495-75-17.  
До складу Корпорації «Артеріум» входять ПАТ «Київмедпрепарат» і ПАТ «Галичфарм».

**«Артеріум» Фармацевтична Корпорація**  
[www.arterium.ua](http://www.arterium.ua)

Ближче до людей  
**ARTERIUM**



**Ультразвуковые характеристики обследованных пациенток на 12-й день менструального цикла (средние значения в течение 3 стимулированных циклов)**

Показатель, ед. измерения	I группа	II группа	III группа
Количество доминантных фолликулов, мм	1,1±0,2	1,9±0,6*	2,4±1,1 <sup>***</sup>
Диаметр доминантного фолликула, мм	14,5±3,2	14,6±3,8*	16,2±4,3 <sup>***</sup>
Толщина эндометрия, мм	8,9±1,6	4,1±1,0*	10,2±1,8 <sup>***</sup>

\* – различия статистически значимы по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ );

\*\* – различия статистически значимы по сравнению со II группой ( $p < 0,05$ ).

Полученные результаты обработаны методами параметрической статистики (среднее – M, ошибка – m) с помощью пакета программ Excel, адаптированных для медико-биологических исследований.

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

В ходе исследования были установлены значительные отличия изученных ультразвуковых характеристик состояния репродуктивной функции в процессе индукции овуляции у пациенток основных клинических групп на протяжении трех менструальных циклов (таблица). Полученные данные позволяют считать, что количество доминантных, способных к овуляции фолликулов было максимальным в основной группе пациенток, получавших Вименс в комплексе с клостилбегитом. В III группе также было отмечено наибольшее значение диаметра доминантного фолликула и толщины эндометрия по сравнению с пациентками группы сравнения и здоровыми женщинами в спонтанных циклах. По-видимому, использование капсул Вименс способствовало оптимизации гонадотропной функции гипофиза, а также поддерживало рост и пролиферативные процессы эндометрия. При этом не только донация фитоэстрогенов, но и улучшение работы фолликулярного аппарата обследованных женщин могло обеспечить эстрогензависимые эффекты на уровне слизистой оболочки матки.

По данным лабораторного мониторинга уровня прогестерона средняя частота наступления овуляции во II и III группах составила соответственно 25,0±6,2% и 42,4±9,5%. При изучении графиков базальной температуры в случае успешной индукции овуляции средняя продолжительность лютеиновой фазы цикла у пациенток, получавших клостилбегит изолированно, составила 7,6±3,4 дня. Соответственно после индуцированной овуляции в основной группе женщин с СПКЯ, дополнительно получавших Вименс, вторая фаза цикла составляла 12,8±5,9 дня. Можно полагать, что наличие экстракта прутняка обыкновенного в составе Вименс способствовало коррекции недостаточности лютеиновой фазы в стимулированных циклах [5]. Комплексный состав капсул Вименс не только обеспечивал повышение эффективности индукции овуляции, но и улучшал преимплантационные условия на уровне эндометрия. В общем, наличие действующих веществ из растительных экстрактов позволило гармонизировать участие гипоталамо-гипофизарной системы в процессах фолликулярного стероидогенеза и реализации биологических эффектов эстрогенов и прогестерона в слизистой оболочке матки.

Частота наступления беременности во II группе была 18,8%, а в III – 33,3%. У 2 пациенток (6,1%) III группы была диагностирована многоплодная беременность, причем – в обоих случаях двойня. Данный результат демонстрирует, что назначение Вименс значительно повышало эффективность лечения бесплодия у женщин с СПКЯ. Побочных эффектов использования медикаментов отмечено не было.

Репродуктивная эндокринология обладает большим набором методов индукции овуляции. Тем не менее, снижение стоимости лечения, что тождественно обеспечению доступности большинству больных СПКЯ в Украине, является важной практической задачей. Использование капсул Вименс, содер-

жащих фитоэкстракты и фолиевую кислоту, является недорогим и эффективным дополнением к антиэстрогенам в схемах индукции овуляции. Подобный результат логичен, что может послужить основанием для широкого внедрения разработанного метода лечения эндокринного бесплодия в амбулаторную практику акушера-гинеколога.

**ВЫВОДЫ**

1. Дополнительное к клостилбегиту назначение капсул Вименс для индукции овуляции у женщин с СПКЯ способствовало значительному увеличению диаметра доминантного фолликула и их количества, толщины эндометрия по данным УЗИ.
2. Применение Вименс на протяжении 3 стимулированных циклов повышало эффективность индукции овуляции и обеспечивало полноценную лютеиновую фазу.
3. Использование Вименс повысило частоту наступления беременности с 18,8% до 33,3%, что является основанием для широкого внедрения предложенного метода индукции овуляции в практику акушера-гинеколога.

**Підвищення ефективності методів індуції овуляції у жінок з полікістозом яєчників  
I.V. Lakhno**

Було обстежено 95 пацієнток репродуктивного віку, у 65 з яких діагностовано синдром полікістозних яєчників (СПКЯ). У групі порівняння 32 жінкам з СПКЯ для індуції овуляції призначали клостилбегіт по 100 мг з 5-го по 9-й день циклу. В основній групі 33 пацієнтки з СПКЯ додатково до клостилбегіту вживали Вименс по 1 капсулі 2 рази на добу з 1-го по 10-й день циклу. Було проведено 3 стимульованих цикла. Установлено, що використання комплексного фітопрепарату сприяло значному зростанню діаметра домінантного фолікула і їхньої кількості, товщини ендометрія за даними УЗД. Застосування препарату Вименс підвищувало ефективність індуції овуляції та забезпечувало повноцінну лютеїнову фазу менструального циклу, а також збільшувало частоту настання вагітності з 18,8% до 33,3%, що є підставою для широкого впровадження запропонованого методу індуції овуляції у практику акушера-гінеколога.

**Ключові слова:** синдром полікістозних яєчників, індуція овуляції, Вименс.

**The efficacy improvement of ovulation induction methods in women with polycystic ovaries  
I.V. Lakhno**

It was examined 95 patients of reproductive age and 65 of them were ill with polycystic ovary syndrome (PCOS). In the comparison group 32 women with PCOS to induce ovulation the pills of clostilbegyt were administered 100 mg daily from 5 to 9 day cycle. In the study group 33 patients with PCOS additionally to clostilbegyt the Vimens have taken 1 capsule 2 times daily from 1 to 10 day of the cycle. It was held on 3 stimulated cycles. It was found that the usage of complex herbal remedy has promoted to a significant increase in the diameter of the dominant follicle and their number, endometrial thickness by ultrasound. The Vimens application has increased the effectiveness of ovulation induction and ensure sufficient luteal phase of the menstrual cycle. The usage of Vimens has increased the pregnancy rate from 18,8% to 33,3% and it was the basis for the widespread introduction of the proposed method of ovulation induction in practice of obstetrician and gynecologist.

**Key words:** polycystic ovaries, ovulation induction, Vimens.

Сведения об авторе

Лахно Игорь Викторович – Харьковская медицинская академия последипломного образования, 61000, г. Харьков, ул. Корчагинцев, 58; тел.: (095) 534-72-08. E-mail: igorlakhno@rambler.ru

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Миронова М.П., Фазлыева Э.А. Особенности индукции овуляции у женщин различного возраста с синдромом поликистозных яичников // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2013. – № 3. – С. 9–12.
2. Морчиладзе А.З., Савина В.А., Ткаченко Н.Н., Ярмолинская М.И. Применение ингибитора ароматазы летрозола для индукции овуляции у женщин с синдромом поликистозных яичников // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – № 2. – С. 52–57.
3. Рыбалка А.Н., Памфамиров Ю.К., Заболотнов В.А. и др. Индукция овуляции у больных с синдромом поликистозных яичников // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2009. – Т. 25, № 8. – С. 12–20.
4. Badawy A., Elnashar A. Treatment options for polycystic ovary syndrome. Review. // International Journal of women Health. – 2011. – Vol. 3. – P. 25–35.
5. Gerhard I.I., Patek A., Monga B. et al. Mastodynon bei weiblicher Sterilitat // Forsch Komplementarmed. – 1998. – Vol. 5. – P. 272–278.
6. Kamel H.H. Role of phyto-oestrogens in ovulation induction in women with polycystic ovarian syndrome // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2013. – Vol. 168, № 1. – P. 60–63.
7. Kianbakht S., Dabaghian F.H. Improved glycemic control and lipid profile in hyperlipidemic type 2 diabetic patients consuming Salvia officinalis L. leaf extract: a randomized placebo. Controlled clinical trial // Complement Ther Med. – 2013. – Vol. 21, No 5. – P. 441–446.
8. Kim M.W., Ahn K.H., Ryu K.J. et al. Preventive effects of folic Acid supplementation on adverse maternal and fetal outcomes // PLoS One. – 2014. – Vol. 9, No 5. – e 97273.
9. Legro R.S., Barnhart H.X., Schlaff W.D. et al. Clomiphene, metformin, or both for infertility in the polycystic ovary syndrome // New England Journal of Medicine. – 2007. – Vol. 356. – P. 551–566.
10. Moll E., Bossuyt P.M., Korevaar J.C. et al. Effect of clomifene citrate plus metformin and clomifene citrate plus placebo on induction of ovulation in women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome: randomised double blind clinical trial // BMJ. – 2006. – Vol. 332. – P. 1485–1490.
11. Costabile L. High dose of phytoestrogens can reverse the antiestrogenic effects of clomiphene citrate on the endometrium in patients undergoing intrauterine insemination: a randomized trial // Maturitas. – 2003. – Vol. 44, Suppl 1. – P. 9–20.
12. Wuttke W., Jarry H., Becker T. et al. Phytoestrogens: endocrine disrupters or replacement for hormone replacement therapy? // Ther Adv Endocrinol Metab. – 2012. – Vol. 3, No 1. – P. 27–47.

Статья поступила в редакцию 16.06.2014



# Применение комбинации ципрофлоксацина и тинидазола в терапии неспецифических воспалительных процессов половых органов

**Е.Н. Голчук**

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

**В статье приведены результаты исследования, посвященного эффективности применения комбинации ципрофлоксацина – тинидазол в терапии неспецифических воспалительных процессов половых органов.**

**Ключевые слова:** бактериальный вагиноз, ципрофлоксацин, тинидазол.

Влагалищная микрофлора строго индивидуальна и изменяется в различные периоды жизни женского организма. Понятие нормы различается не только в связи с возрастом, но и в связи с принадлежностью к разным этническим группам и даже географическим местам обитания [2].

Особенностью нормальной микрофлоры половых путей здоровых женщин репродуктивного возраста является многообразие видового состава, представленного широким спектром микроаэрофилов, факультативных и облигатных анаэробных микроорганизмов (табл. 1) – соотношение «анаэробы/аэробы» в репродуктивный период составляет 10:1.

Дисгормональные нарушения – одна из наиболее распространенных патологий у женщин. Манифестация дисгормональных нарушений наиболее часто происходит в активном репродуктивном возрасте и в своей основе имеет субклинические нарушения, которые обычно начинаются еще в период полового созревания. В основе дисгормональных нарушений лежит либо абсолютная недостаточность половых гормонов, либо нарушение их соотношения.

Среди причин прогестероновой недостаточности следует отметить нарушения на уровне гипоталамо-гипофизарной регуляции, гиперандрогению, гиперпролактинемия, заболевания щитовидной железы (гипотиреоз, аутоиммунный зоб), первичную недостаточность гонад (наследственную или приобретенную), воспалительные заболевания женских половых органов, интенсивные физические нагрузки в сочетании с низкокалорийной диетой, психогенные и неврогенные расстройства, повреждение эндометрия (после различных внутриматочных вмешательств, особенно аборт). Одним из распространенных проявлений гипоестрогенных состояний является нарушение микробиоценоза половых путей, сопровождающее женщин любого возраста [1, 4].

Деятельность всех биотопов, в том числе влагалищного, регулируется эндокринной, нервной и иммунной системами, которые действуют как единое целое. Поломка в одном из этих звеньев неизменно вызывает нарушение микроэкологии влагалища, которое в дальнейшем может привести к развитию воспалительных процессов генитального тракта.

Бактериальный вагиноз (БВ) выделен из категории неспецифических вагинитов (НВ) в отдельную нозологическую форму. Согласно современным представлениям, БВ – инфекционный невоспалительный синдром полимикробной этиологии, который связан с дисбиозом вагинального биотопа [2]. Нарушение микроэкологии влагалища при БВ характеризуется резким снижением количества или отсутствием

лактобактерий, продуцирующих перекись водорода и увеличением количества *Gardnerella vaginalis*, грамотрицательных анаэробных бактерий (*Bacteroides* spp., *Mobiluncus* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *M. hominis*, *U. urealyticum*). По данным различных авторов, в патогенезе БВ важное значение имеют гормональные нарушения, сексуальная активность, нарушение гигиены, питание и образ жизни. Высокая частота сочетанной патологии позволила

Таблица 1

**Количественный состав нормальной микрофлоры влагалища женщин репродуктивного возраста [2]**

Микроорганизм	Количество (КОЕ/мл)
<b>Микроаэрофильные бактерии</b>	
<i>Lactobacillus</i> spp.	10 <sup>7</sup> -10 <sup>9</sup>
<i>G. vaginalis</i>	10 <sup>6</sup>
<b>Облигатно-анаэробные грамположительные бактерии</b>	
<i>Lactobacillus</i> spp.	10 <sup>7</sup> -10 <sup>9</sup>
<i>Bifidobacterium</i> spp.	10 <sup>3</sup> -10 <sup>7</sup>
<i>Clostridium</i> spp.	до 10 <sup>4</sup>
<i>Propionibacterium</i> spp.	до 10 <sup>4</sup>
<i>Mobiluncus</i> spp.	до 10 <sup>4</sup>
<i>Peptostreptococcus</i> spp.	10 <sup>3</sup> -10 <sup>4</sup>
<b>Облигатно-анаэробные грамотрицательные бактерии</b>	
<i>Bacteroides</i> spp.	10 <sup>3</sup> -10 <sup>4</sup>
<i>Prevotella</i> spp.	до 10 <sup>4</sup>
<i>Porphyromonas</i> spp.	до 10 <sup>3</sup>
<i>Fusobacterium</i> spp.	до 10 <sup>3</sup>
<i>Veilonella</i> spp.	до 10 <sup>3</sup>
<b>Факультативно-анаэробные грамположительные бактерии</b>	
<i>Corynebacterium</i> spp.	10 <sup>4</sup> -10 <sup>5</sup>
<i>Staphylococcus</i> spp.	10 <sup>3</sup> -10 <sup>4</sup>
<i>Streptococcus</i> spp.	10 <sup>4</sup> -10 <sup>5</sup>
<i>Enterobacteriaceae</i>	10 <sup>3</sup> -10 <sup>4</sup>
<i>Mycoplasma hominis</i>	10 <sup>3</sup>
<i>Ureaplasma urealyticum</i>	10 <sup>3</sup>
<i>Mycoplasma fermentas</i>	до 10 <sup>3</sup>
Дрожжеподобные грибы рода <i>Candida</i>	10 <sup>4</sup>

представить БВ как единый дисбиотический процесс, характеризующийся определенной однородностью микробиоценоза кишечника и влагалища [1, 7].

Первичным патогенетическим проявлением БВ является резкое снижение количества лактофлоры вплоть до полного исчезновения, а оставшиеся лактобактерии (как правило, анаэробного происхождения) не обладают способностью продуцировать перекись водорода. На этом фоне резко повышается уровень облигатных анаэробов, при этом общее количество микроорганизмов во влагалище достигает  $10^{10}$ – $10^{11}$  КОЕ/мл. Таким образом, при нарушении микроэкологии слизистых оболочек половых путей создаются и поддерживаются условия, приводящие к снижению колонизационной резистентности во влагалище, что способствует адгезии и заселению влагалища патогенными и/или условно-патогенными микроорганизмами и вирусами.

Клинические наблюдения свидетельствуют, что длительное существование вагинального дисбактериоза приводит к неблагоприятным последствиям для здоровья женщин в настоящем и будущем. Дисбиотические нарушения состава микрофлоры поддерживают существующие патологические процессы, снижают колонизационную резистентность влагалища и создают реальную возможность для развития воспалительных заболеваний органов малого таза [5].

При БВ число бифидо- и лактобактерий значительно уменьшается либо они практически исчезают из состава влагалищной микрофлоры и освободившуюся средовую нишу занимают строгие анаэробные бактерии. Продукты жизнедеятельности этих микроорганизмов обуславливают изменение кислой среды влагалища в сторону щелочной реакции. Создавшиеся условия являются идеальной почвой для активного размножения анаэробной флоры. С данным состоянием ассоциируются такие анаэробные бактерии, как анаэробные грамположительные кокки, гарднерелла, бактероиды, фузобактерии, мобилункус в комплексе с другой микрофлорой.

Несмотря на то что БВ является дисбактериозом влагалища, обусловленным условно-патогенной флорой, он требует лечения, так как при ослаблении защитных функций слизистой оболочки на его фоне возможно развитие других воспалительных процессов влагалища – создаются бактериально-грибковые и бактериально-грибково-вирусные ассоциации [3].

Учитывая общие особенности возбудителей данного заболевания, для лечения БВ применяют препараты, обладающие антианаэробным действием. В настоящее время существует много схем и различных препаратов, используемых для лечения дисбиоза влагалища. Наиболее популярными лекарственными средствами, применяемыми для этой цели, являются препараты из класса 5-нитроимидазола, клиндамицин, фторхинолоны.

Отмечено, что на фоне приема метронидазола число лактобактерий во влагалищном содержимом увеличивается [4]. Однако при монотерапии препаратами группы 5-нитроимидазола частота рецидивов достигает 40–65% [16], а в 20% развивается кандидозный вульвовагинит. Системное применение клиндамицина осложняется диареей, а местное зачастую приводит к полной элиминации лактобактерий. Оценка результатов терапии только пробиотиками с позиций доказательной медицины не всегда представляется бесспорной, поскольку чаще всего она оказывается недостаточной, когда концентрация бактерий еще высока. В то же время, результаты ряда исследований свидетельствуют, что при бактериологическом контроле, проведенном через 10 дней и более после окончания курса пробиотикотерапии вагинального дисбактериоза, концентрация пробиотических лактобацилл быстро снижается и дисбактериоз возвращается [2].

Лечебные схемы, включающие комбинацию антибактериальных средств и нитроимидазолов, хорошо известны и апробированы. Однако в этих схемах предусмотрен прием двух (или нескольких) отдельных лекарственных форм. Препарат Ципролет А компании Д-р Редди'с Лаборагорис Лтд, являющийся комбинацией цiproфлораксаина и тинидазола (1 таблетка содержит цiproфлораксаина гидрохлорида в пересчете на цiproфлораксаин 500 мг и тинидазол 600 мг), можно использовать в качестве комбинированной монотерапии при лечении инфекционно-воспалительных состояний. Цiproфлораксаин оказывает бактерицидное действие на микроорганизмы, находящиеся как в стадии покоя, так и размножения. Спектр действия цiproфлораксаина включает грамотрицательные и грамположительные микроорганизмы.

Цiproфлораксаин эффективен в отношении бактерий, продуцирующих бета-лактамазы. Анаэробы за некоторым исключением умеренно чувствительны (*Peptococcus*, *Peptostreptococcus*) или устойчивы (*Bacteroides*). Резистентность к цiproфлораксаину вырабатывается медленно и постепенно, плазмидная резистентность отсутствует.

Механизм действия цiproфлораксаина связан с воздействием на топоизомеразу бактерий, играющую важную роль в репродукции бактериальной ДНК. Цiproфлораксаин активен в отношении возбудителей, резистентных к бета-лактамамным антибиотикам, аминогликозидам или тетрациклинам. Биодоступность препарата составляет 70–80%. Максимальные концентрации в плазме крови достигаются через 60–90 мин [6].

Компонент группы имидазолов тинидазол быстро и полностью всасывается при применении внутрь. После перорального приема тинидазола в дозе 2 г, концентрация в сыворотке достигала пика 40–51 мкг/мл на протяжении 2 ч и снижалась до 11–19 мкг/мл через 24 ч. Тинидазол активно распределяется по всем тканям организма и проникает через гематоэнцефалический барьер. Период полувыведения тинидазола из плазмы составляет 12–14 ч. Спектр действия тинидазола охватывает такие микроорганизмы, как *Bacteroides fragilis*, *Peptostreptococcus* spp., *Gardnerella vaginalis*, *Trichomonas vaginalis* – наиболее частые представители ассоциаций возбудителей воспаленных процессов половых органов.

Схемы терапии пациенток комбинацией цiproфлораксаин-тинидазол – 1 таблетка 2 раза в сутки за 1 ч до или через 2 ч после еды, курс лечения 10 дней.

**Цель исследования:** изучение эффективности лечения БВ и НВ с использованием системной терапии, включающей комбинированный антибактериальный препарат Ципролет А.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 40 пациенток с БВ и НВ. Критериями включения пациенток в исследование были клинико-лабораторная верификация диагноза БВ, добровольное согласие на участие в исследовании, отсутствие приема других препаратов до и во время лечения.

Для установления диагноза БВ достаточным было наличие трех из четырех характерных для БВ признаков по Amsel [7].

Лабораторные методы диагностики включали микроскопию мазков для выявления ключевых клеток, аминотест, pH выделений, посев влагалищного содержимого на флору до начала лечения, на 14-й день и через месяц после завершения лечения.

Ципролет А в составе комплексной терапии, в которую входили симптоматические средства, противовоспалительные, пробиотические и антимикотические, назначали по 1

Результаты обследования женщин до и после лечения

Критерии	До лечения, %	Через 14 дней после окончания лечения, %	Через 1 мес после окончания лечения, %
Выделения	93,3	1,0	2,0
Зуд, жжение	40,0	1,0	2,0
Диспареуния	36,7	2,0	2,0
pH более 4,5	90,0	1,0	-
Положительный аминотест	85,7	-	-
G. vaginalis	85,7	-	1,0
Candida albicans	40,0	-	-
Leptotrix	6,7	-	-
Эффективность лечения неспецифического вагинита			
Выделения	90,0	-	1,0
Зуд и/или жжение	60,0	1,0	-
Диспареуния	56,7	1,0	-
E. coli	40,0	-	-
Klebsiella	16,7	-	-
Enterobacterium	16,7	1,0	-
S. aureus	6,7	-	-
Streptococcus B	23,3	-	1,0

таблетке 2 раза в сутки за 1 ч до или через 2 ч после еды, курс лечения составлял 10 дней.

Женщины, участвующие в исследовании, были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили 20 женщин с подтвержденным диагнозом БВ, 2-ю группу составили 20 женщин с НВ.

Критериями исключения явились наличие беременности у женщин, сопутствующие инфекции, передающиеся половым путем. При анализе эффективности терапии оценивали общую клиническую эффективность и состояние пациентки, а также клинико-лабораторные показатели через 14 дней и через 1 мес после окончания терапии.

Критериями излечения были: отсутствие субъективных жалоб, нормальные выделения по количеству, запаху и консистенции; снижение лейкоцитов в мазках, pH выделений менее 4,5; отрицательный аминотест, отсутствие ключевых клеток в мазках, снижение патогенной микрофлоры и увеличение лактофлоры. Разницу между показателями считали достоверной при  $p < 0,05$ .

Если при повторном обследовании выделений из половых путей через 14 дней сохранялись *Gardnerella vaginalis* или другие атипичные представители микрофлоры, назначали дополнительные средства терапии.

Нами были использованы общеклинические, инструментальные, лабораторные и статистические методы исследования.

Результаты исследования обработаны статистически с использованием методов вариационной статистики при помощи программы Excel Microsoft Office.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст женщин составил  $27 \pm 1,7$  года. Представленные группы были эпидемически равнозначны по критериям включения и исключения.

Полученные в ходе настоящего исследования результаты представлены в табл. 2.

До начала терапии обращало на себя внимание отсутствие в вагинальной микрофлоре лактобактерий, высокая

частота выделения *G. vaginalis* (86,7%) и дрожжеподобных грибов рода *Candida* (40%), *E. coli* (40%), *Streptococcus B* (23,3%). Значительно реже выделены коринибактерии (16%), относящиеся к представителям нормального микробиотоза.

Анализ полученных результатов свидетельствует, что в возникновении БВ и НВ играет роль ассоциация микроорганизмов.

Все пациентки переносили лечение хорошо. На фоне лечения отчетливо прослеживалось уменьшение количества гарднерелл ( $p < 0,05$ ), стафилококков, энтерококков ( $p < 0,05$ ) и появление лактобацилл, то есть лактобациллы на фоне антибактериальной терапии не исчезают, происходит замена патогенных форм на доминирующую в норме во влагалище микрофлору.

Установлено, что через 14 дней после окончания терапии все пациентки отмечали значительные улучшения общего состояния, выражающееся в нормализации количества выделений (см. табл. 2). Дискомфорт и наличие выделений отмечали 2 женщины 1-й группы (1%), что было интерпретировано как результат грибковой агрессии, состояние нормализовалось после дополнительного назначения местных антимикотиков; во 2-й группе у одной женщины отмечено присутствие *Enterobacterium* в выделениях из мочеиспускательного канала и было рекомендовано дополнительное обследование – бактериологический посев мочи и подбор препарата с соответствующей активностью.

При контрольном обследовании через 1 мес после проведенного лечения установлено наличие патологических выделений у одной женщины (2%) 1-й группы, что связано с повторным инфицированием от непролеченного партнера.

Таким образом, в ходе настоящего исследования клиническая эффективность терапии БВ использованием ципрофлоксацина в сочетании с тинидазолом (Ципролет А) составила 99%.

Клиническая эффективность терапии НВ отмечена в 80,0% наблюдений. Полная эрадикация условно-патогенных

микроорганизмов отмечена у 60,0% пациенток. У 8 из 12 пациенток отмечено снижение количественного содержания условно-патогенных микроорганизмов ( $10^2$ – $10^5$  КОЕ/мл), что позволило достигнуть клинической эффективности проводимой терапии.

### ВЫВОДЫ

Исходя из полученных результатов исследования, комплекс ципрофлоксацин–тинидазол в препарате Ципролет А является эффективным и оптимальным средством систем-

ной терапии бактериального вагиноза и неспецифического вагинита. Современный фармацевтический рынок предлагает большой выбор антибактериальных препаратов, отличающийся как спектром действия, так и ценовыми характеристиками. Появление комбинированного лекарственного средства, сочетающего фторхинолон и нитроимидазол в дозах, оптимальных для использования как в амбулаторной, так и в стационарной практике, несомненно, направлено на достижение более стойкого терапевтического эффекта при хорошей переносимости препарата и удобствах его применения.

### Застосування комбінації ципрофлоксацину і тинідазолу в терапії неспецифічних запальних процесів статевих органів

**О.М. Гопчук**

У статті наведено результати дослідження, присвяченого ефективності застосування комбінації ципрофлоксацин–тинідазол у терапії неспецифічних запальних процесів статевих органів.

**Ключові слова:** бактеріальний вагіноз, ципрофлоксацин, тинідазол.

### Use of a combination of ciprofloxacin and tinidazole in the treatment of non-specific inflammation of genitals

**O. Gopchuk**

The results of a study on the efficacy of the combination of ciprofloxacin-tinidazole in the treatment of non-specific inflammation of the genitals are presented in the article.

**Key words:** bacterial vaginosis, ciprofloxacin, tinidazole.

### Сведения об авторе

Гопчук Елена Николаевна – Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: gopchuk@gmail.com

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Байракова Г.Р., Прилепская В.Н. Современные принципы диагностики и лечения бактериальных вагинозов // Вестн. Рос. Асоц. Акушеров-гинекологов. – 2006. – № 4. – С. 102–104.
2. Бухарин О.В., Константинова О.Д., Кремлева Е.А., Черкасов С.В. Характеристика вагинальной микрофлоры при внутриматочной контрацепции // Журн. микроб., эпидем. и иммун. – 2010. – № 4. – С. 63–65.
3. Кира Е.Ф. Инфекции и репродуктивное здоровье // Журнал акушерства и женских болезней. – 1999. – Вып. 2, т. XVII. – С. 71–78.
4. Мазанкова Л.Н., Шевелева С.А., Лыкова Е.А. Пробиотики на современном этапе – клинические подходы и области применения. Пособие для врачей. – М., 2011. – 40 с.
5. Elmer GW, Surawicz CM, McFarland LV. Biotherapeutic agents. – JAMA 2013; 275:870–6.
6. Mehta A., Talwalkar J., Shetty C.V. et al. Microbial flora of the vagina // Microecology and therapy. – 2012. – 23. – P. 1–7.

Статья поступила в редакцию 16.06.2014



# Нарушение менструальной и репродуктивной функции у пациенток с ожирением

П.Н. Веропотвелян<sup>1</sup>, Н.П. Веропотвелян<sup>1</sup>, И.А. Полонец<sup>2</sup>, И.С. Цехмистренко<sup>3</sup>, И.В. Гужевская<sup>4</sup>

<sup>1</sup>«Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

<sup>2</sup>Медико-диагностический центр, г. Кривой Рог

<sup>3</sup>Перинатальный центр, г. Киев

<sup>4</sup>Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

Представлены результаты научных исследований последнего десятилетия, касающихся широкого распространения ожирения, которое является одной из основных причин нарушения менструальной и репродуктивной функции. Особую значимость эта проблема приобретает у женщин детородного возраста. Ожирение у женщин, особенно данного возраста, повышает риск развития рака молочной железы и эндометрия. Кроме того, согласно результатам многочисленных исследований, рассматриваются патогенетические аспекты влияния ожирения на функцию репродуктивной системы и обмен половых гормонов.

**Ключевые слова:** ожирение, менструация, репродуктивная система.

В настоящее время повсеместно среди населения земного шара регистрируется высокая частота избыточной массы тела и ожирения.

Человеческое общество в последнее десятилетие столкнулось с явлением, приобретающим эпидемические масштабы, – ожирением, причем во всех возрастных группах. За последние 30 лет распространенность ожирения увеличилась более чем в 2 раза, почти треть европейцев имеют избыточную массу тела, определяемую как индекс массы тела (ИМТ), равный 25 кг/м<sup>2</sup> и больше; ИМТ 30 кг/м<sup>2</sup> и более является признаком ожирения (таблица).

Ожирение негативно влияет на репродуктивную систему женщин, ведет к снижению фертильности, патологическому течению беременности и родов. У пациенток с ожирением чаще наблюдаются нарушения менструального цикла, по сравнению с женщинами с нормальной массой тела. Многочисленные исследования выявили связь между ожирением и бесплодием.

В 1922 г. Н. Ewans и К. Bishop опубликовали исследование, в котором установлена связь между ожирением и нарушением репродуктивной функции, исследователи отметили, что фертильность восстановилась на фоне снижения ИМТ. В 1934 г. Штейн и Левенталь при описании синдрома поликистозных яичников (СПКЯ) отметил связь между нарушениями фертильности и ожирением.

В исследованиях, проведенных и опубликованных в 1952 г. J. Rogers и G. Mutchell, приведены наблюдения за пациентками с повышенным ИМТ, у которых имели место ановуляторные менструальные циклы и олиго- или аменорея. Снижение фертильности зачастую вызывают необходимость применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Но в то же время использование ВРТ для тучных женщин малоэффективно.

А. Maheshwari и соавторы [1] отмечают, что наличие ожирения может влиять на продолжительность стимуляции яичников (что потребует более высоких доз гонадотропинов), на количество и качество ооцитов и эмбрионов, имплантацию и факт наступления прогрессирующей беременности, а также повышенный ИМТ на передней брюшной стенке может привести к искажению ультразвукографического изображения в процессе переноса эмбрионов, что снижает эффективность его применения.

Необходимо учитывать, что у большинства похудевших женщин ритм менструации восстанавливается; у тех, кому не удалось похудеть, сохранялась олигоменорея или аменорея. Вклад ожирения в нарушение репродуктивной системы молодых женщин доказан. Это нарушение овариальной функции, ранние потери беременности, развитие СПКЯ, т.е. эндокринного бесплодия. Частота данной патологии составляет 30–35% в структуре нарушений репродуктивной функции и до 70% среди пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия. Частота ранних потерь беременности возрастает до 40–50% [2].

Н. Bohleg и соавторы [3] сообщают, что процессы пубертатного периода в норме ассоциированы с накоплением жировой ткани и изменениями продукции лептина. С. Elias, D. Purohit [4] считают, что лептин действует как сигнальная система от жировой ткани к головному мозгу, информируя его о том, что критическая масса жировой ткани достигнута для инициации пубертата и дальнейшего становления репродуктивной функции. Основой репродуктивной системы женщины является ось гипоталамус–гипофиз–яичники, правильное функционирование которой обеспечивает созревание полноценной яйцеклетки, адекватную подготовку эндометрия к беременности, транспорт

Классификация ожирения по ВОЗ (1998) в зависимости от ИМТ

ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	Категория массы тела	Риск развития сопутствующих заболеваний
<18,5	Дефицит массы тела	Низкий
18,5–24,9	Нормальная масса тела	Средний по популяции
25,0–29,9	Избыточная масса тела	Повышенный
30,0–34,9	Ожирение I степени	Высокий
35,0–39,9	Ожирение II степени	Очень высокий
≥40	Ожирение III степени	Крайне высокий

гамет, оплодотворение, имплантацию и сохранение беременности на ранних сроках.

Ю. Ковалева [11] отмечает, что увеличение образования лептина адипоцитами в препубертатный период у девочек ответственно за повышение образования кисептина в нейронах аркуатного и переднеventрально-паравентрикулярного ядер гипоталамуса. Это способствует началу пульсирующей секреции гонадотропин-рилизинг-гормона (ГнРГ) в гипоталамусе с последующим циклическим образованием гонадотропинов и наступлению менархе.

Менструация в среднем наступает в 12,5 года, когда в организме накапливается определенное количество жира. После менархе уровень лептина снижается и вновь начинает нарастать с периода половой зрелости до менопаузы. Вклад в развитие инсулинорезистентности в пубертатном возрасте вносят повышенные уровни половых гормонов, гормона роста и кортизола, свойственные подростковому становлению.

Установлено, что первая менструация приходит при определенном количестве жировой ткани – 17% от массы тела. А для нормального становления менструальной функции это количество еще выше – 22%. Быстрая потеря 10–15% жировой ткани не только в период пубертата, но и в постпубертатный период, приводит к резкому прекращению менструации [40].

Изменения образа жизни в данный период, ведущие к нарушению баланса потребления и расхода энергии, могут спровоцировать прибавку массы тела.

При неадекватности функционирования регуляторных механизмов энергетического обмена система репродукции вовлекается в порочный круг. Это обусловлено локализацией центров энергетического обмена регуляции репродуктивной функции ЦНС.

Ожирение у девочек-подростков отражается на процессах полового созревания. М. Межлумян [6] в своем исследовании констатирует, что данный процесс у подростков с ожирением начинается раньше, чем у девушек в пубертатный период с нормальной массой тела, в частности раньше наступает менархе.

Как отмечает Е. Богданова [7], при избыточной массе тела менархе начинается на  $1,4 \pm 0,2$  года раньше, чем у девочек с нормальной массой тела, т.е. возраст наступления менархе снижается – 9–11 лет. При этом ускорение темпов полового созревания не соответствует темпам развития половой системы.

Результаты исследования ряда авторов свидетельствуют, что своевременное наступление менструаций у женщин с различными формами ожирения наблюдается лишь в 31% случаев. Однако с течением времени данная тенденция меняется на противоположную, в результате чего девушки с ожирением вступают в репродуктивный период позже, чем их здоровые сверстницы, а впоследствии формируется хроническая ановуляция, риск развития которой находится в прямой зависимости от величины ИМТ.

Значительный интерес, кроме того, представляет то, что у девочек с ожирением в подростковом возрасте могут наблюдаться отклонения в порядке появления половых признаков. У них может наблюдаться изолированное пубархе, частота его доходит до 33%, в то время как в популяции этот показатель составляет 15%. Эндокринной основой несвоевременной манифестации полового оволосения является чрезмерное адренархе.

У подростков с регулярными менструациями гормональный статус характеризуется относительной гиперэстрогемией, а состояние эндокринной системы при ожирении и нарушениях менструального цикла – повышением соотношения андрогены/эстрогены, повышением биологической активности половых гормонов, повышением активности кортизола, тенденцией к увеличению индекса лютеинизиру-

щего гормона (ЛГ), фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и снижением концентрации гормона роста.

Важную роль при ожирении играет метаболический синдром, который расценивается как важная медико-социальная проблема, охватывающая до 45% населения индустриально развитых стран, при этом он широко распространен среди лиц молодого возраста. Особенно важно отметить, что эндокринно-метаболические аномалии, ассоциированные с ожирением, приводят к нарушениям функции репродуктивной системы и в последующие годы.

С. Brewer, А. Balen и М. Zain, R. Norman [8, 9] информируют, что при ожирении в 2–5 раз чаще возникают различные формы нарушений менструальной функции, чаще всего такие, как олигоменорея и аменорея, повышена частота маточных кровотечений и пролиферативных процессов эндометрия.

Как сообщает А. Trentham и соавторы [10], к преобладающим типам менструальной дисфункции относят: опсоменорею – у 60%, аменорею регистрируют в 29% случаев. ИМТ  $>30$  кг/м<sup>2</sup> ассоциируется с гиперандрогемией и повышением частоты гирсутизма. Известно, что риск развития злокачественных новообразований яичников, грудных желез и других гормончувствительных органов у женщин с ожирением повышается в 2 раза и более [2, 12].

Ановуляторное бесплодие наблюдается в 3 раза чаще при ожирении, причем значительно снижается эффективность различных видов терапии, направленных на восстановление фертильности. Так, по результатам множества Европейских исследований, проведенных в 1994 г. J. Rich-Edwards и соавторами, установлено, что ановуляторное бесплодие у пациенток встречается в 2,7 раза чаще, чем у женщин с нормальной массой тела.

J. Loret de Mola [13] продемонстрировал в своих исследованиях, что частота и выраженность нарушений репродуктивной функции, как и других сопутствующих ожирению заболеваний, возрастает с увеличением степени ожирения и количества жировой ткани, особенно в висцеральной области.

Авторы отмечают, что роль ожирения в патогенезе нарушений функций репродуктивной системы подтверждается восстановлением овуляторного менструального цикла.

М. Metwally, С. LiT, J. Norman [14, 15] иллюстрируют свои наблюдения у пациенток с ожирением – в случае наступления беременности довольно часто регистрируются такие осложнения, как угроза прерывания беременности, макросомия плода, развитие гестоза, вплоть до тяжелой формы – эклампсии и гибели плода. У таких пациенток с ожирением наблюдается осложнение гестационного процесса в 45–85% случаев. Характерно то, что наступление беременности, частота ранних гравидарных потерь достигает 40–50%.

Согласно данным Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine Obesity [16], – у пациенток с ожирением чаще регистрируются такие осложнения родов и послеродового периода, как слабость родовой деятельности, преждевременное или запоздалое излитие околоплодных вод. У женщин наблюдается патологическая беременность – крупные размеры плода, гестоз, аномалии родовой деятельности, которые способствуют увеличению частоты оперативных вмешательств в родах, асфиксии плода и новорожденного, родового травматизма матери и новорожденного.

Целесообразно акцентировать внимание врачей, что проблема ожирения приобретает особую значимость в перименопаузальный период. Это связано с тем, что в период перименопаузы жировая ткань является местом конверсии биоактивных эстрогенов из андрогеновых предшественников. Казалось бы, у пациенток с ожирением реже должны наблюдаться такие проявления климактерических расстройств, как вегетососудистые нарушения, остеопороз. Тем

не менее, результаты ряда исследователей свидетельствуют, что у пациенток с ожирением повышение уровня ФСГ и снижение концентрации эстрогенов наступает в среднем на 4 года раньше, по этому вопросу D. Rachoni, H. Teede [17] сообщают, что у пациенток 40–44 лет, страдающих ожирением, «приливы» отмечаются чаще, чем у женщин, имеющих нормальную массу тела, и лишь к 50–55 годам эти различия стираются.

Ю. Ковалева [11] отмечает, что, несмотря на многочисленность исследований по данной актуальной проблеме – нарушения функции репродуктивной системы у пациенток с ожирением, до настоящего времени механизмы развития этих расстройств пока еще не вполне ясны, а выраженность не всегда коррелирует с ИМТ, традиционно используемым для диагностики ожирения. Вместе с тем, как отмечает автор, становится все более очевидным, что жировая ткань, особенно висцерального происхождения, играет важную роль как в метаболизме половых гормонов, так и в синтезе биологически активных веществ (лептин, адипонектин, резистин и др.), обладающих эндокринной и паракринной активностью.

Установлено, что ожирение ассоциировано в эндокринном балансе [11]. По данным R. Pasquali и соавторов [18], в противоположность мужчинам, у которых повышение массы тела связано с гипотестостеронемией и тенденцией к снижению секреции гонадотропинов, у женщин формируется состояние функциональной гиперандрогении. Дисфункция стероидного метаболизма объясняется этим состоянием, что ассоциировано с повышенной продукцией эстрогенов, нарушением транспорта стероидов белками плазмы и измененной активностью нескольких ферментных систем.

Ряд исследователей – X. Chen и соавторы (2013), G. Hausman [19, 20] считают, что прежде всего при ожирении развивается гиперлипидемия, важнейшими следствиями которой являются:

- 1) нарушение характера пульсирующей секреции ГнРГ, а следовательно, и характера образования гонадотропинов;
- 2) подавление стероидогенеза в клетках яичников;
- 3) нарушение механизмов обратной связи регуляции менструальной функции;
- 4) нарушение процессов питания эмбриона и увеличение вероятности его гибели при наступлении беременности.

На кортикотропин-релизинг-гормон (КТРГ) стимулирующее действие может оказывать гиперлептинемия. Подавление созревания доминантного фолликула и овуляции происходит при повышении секреции КТРГ, которое приводит к нарушению секреции ФСГ и ЛГ. Существует гипотеза, что повышение уровня лептина у пациенток с ожирением может противодействовать созреванию доминантного фолликула и овуляции. P. Zaehow и D. Magoffin (1997) подтвердили эту гипотезу, принимая во внимание полученные результаты о наличии  $\mu$ РНК-рецепторов лептина овариальной ткани, что свидетельствует о прямом действии указанного гормона на стероидогенез клеток гранулы крыс *in vitro*.

Представляют интерес исследования L. Spicer, C. Francisco (1997), которые установили, что лептин в нарастающих концентрациях (10–300 нг/мл) ингибирует инсулинзависимую продукцию эстрадиола и прогестерона в культуре клеток гранулы. Данный результат обусловлен наличием специфических сайтов связывания для лептина. Значит, лептин подавляет процессы стероидогенеза в гранулезных клетках и клетках теки, проявляя антагонизм по отношению к ИФР-1, инсулину, ЛГ и трансформирующему фактору роста- $\beta$  (ТФР- $\beta$ ). А также, независимо от влияния на механизмы стероидогенеза, высокие концентрации лептина подавляют развитие доминантного фолликула и нарушают овуляцию [11].

Принимая во внимание резолюцию The ESHRE Capri Workshop Group Nutrition and reproduction in women [21], уровень циркулирующего глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), у пациенток с ожирением снижен, что является ответом печени на увеличенные уровни циркулирующих тестостерона и инсулина. Это вызвано тем, что инсулин непосредственно ингибирует синтез ГСПГ в гепатоцитах. При этом необходимо отметить, что распределение жира также играет важную роль в изменении концентрации ГСПГ.

В ряде исследований была выявлена связь между количеством жировой ткани и содержанием эстрогенов. Соотношение эстрон/эстрадиол меняется в сторону эстрона у пациенток при ожирении, что предрасполагает к нарушению нормального функционирования механизма обратной связи. Снижение порогового уровня овариального эстрадиола, необходимого для начала овуляторного повышения ЛГ, происходит при гиперэстрогенемии, сенсibiliзирующего гонадотрофы гипофиза к ГнРГ. Возможно, в основе кистозного перерождения яичников лежит гиперстимуляция незрелых фолликулов. Менструальная дисфункция чаще наблюдается при прогрессировании ожирения, которое обусловлено изменением экстрагандулярного образования эстрона из андрогенов и ингибированием циклической секреции ЛГ.

У 50–60% пациенток с ожирением на фоне гиперэстрогенемии и прогестерон-дефицитного состояния удлиняется время пролиферации эндометрия, что приводит к развитию гиперплазии, проявляющейся кровотечениями.

Исследования A. Motta (2012) [22] наглядно демонстрируют, что в механизмах нарушений репродуктивной функции при ожирении важную роль играет гиперинсулинемия и инсулинорезистентность. R. Pasgudli, A. Gambineri [23] отмечают, что увеличение образования и секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы при ожирении вызвано, в частности,  $\beta$ -эндорфином вследствие повышения активности опиоидергической системы мозга, а также высокими концентрациями свободных жирных кислот и глюкозы.

Механический фактор при андройдном ожирении – инсулинорезистентность обусловлена повышением содержания свободных жирных кислот в плазме крови, подавлением захвата инсулина гепатоцитами вследствие увеличения образования андрогенов. А также повышенное образование лептина адипоцитами стимулирует липолиз в жировой ткани и скелетных мышцах, и подавляет действие инсулина в периферических органах и тканях.

Особым следствием гиперинсулинемии является:

- увеличение количества  $\mu$ -РНК P450c 17 $\alpha$ ;
- повышение синтеза андрогенов в тека-клетках яичников, пролиферация тека-клеток;
- ФСГ – стимулированный синтез эстрогенов;
- повышение уровня секреции ЛГ;
- активации гена ГнРГ;
- снижение синтеза печенью ГСПГ;
- повышение уровня свободного тестостерона;
- повышение риска развития рака эндометрия и/или грудных желез.

J. Schneider [24] сообщает, что при инсулинорезистентности и гиперинсулинемии инсулин проникает в область гипоталамуса, что приводит к повышенному выбросу КТРГ, который запускает ряд гормональных изменений в гипофизе и периферических эндокринных железах. Следует отметить, что при этом усиливается секреция адренокортикотропного гормона (АКТГ), пролактина в гипофизе и снижается секреция гормона роста, тиреотропного гормона (ТТГ). Продукция кортизола надпочечниками усиливается под воздействием повышенной стимуляции АКТГ, а также нарушение секреции ФСГ и ЛГ может приводить к повышенной секреции КТРГ.

Основная роль инсулина сводится к усилению ЛГ-зависимого синтеза тестостерона. Избыток инсулина подавляет продукцию ГСПГ в печени, тем самым повышая содержание в плазме крови биологически активных фракций тестостерона. Следовательно, данная сложная система в целом заключается в том, что инсулин повышает уровень свободного тестостерона через 2 независимых механизма: увеличение яичниковой секреции предшественников тестостерона (например, андростендиона) и супрессию ГСПГ.

Несмотря на проведенный многими исследователями систематический обзор литературы, до настоящего времени этот вопрос остается открытым, так как неизвестно, каким образом инсулин стимулирует продукцию андрогенов в яичниках, в то время как организм «резистентен» к действию инсулина.

По данной парадоксальной ситуации предложен ряд гипотез, а именно:

- а) инсулин действует на яичник не только через рецепторы инсулина, но также через рецепторы ИФР-1 в яичниках;
- б) учитывая то, что инсулин обладает множеством функций, можно предположить селективный дефект некоторых из них;
- в) может наблюдаться органоспецифичность чувствительности к инсулину;
- г) инсулин может связываться с гибридным инсулиновым рецептором (приведенное маловероятно, так как гибридные рецепторы к инсулину не были идентифицированы в яичниках человека).

У здоровых женщин и у пациенток с СПКЯ инсулиновые рецепторы и рецепторы ИФР-1 были идентифицированы в гранулезной ткани, теки-клетках и стромальных клетках яичников. Хорошо известными модуляторами функции яичников являются ИФР-1 и ИФР-2. Эти факторы роста влияют на процессы стероидогенеза в яичниках, что проявляется стимуляцией секреции ЛГ и усилением ЛГ-индуцированного синтеза андрогенов тека-клетками, увеличением выработки ФСГ-зависимых рецепторов клетками гранулезы, повышением их чувствительности к ФСГ и эстрадиолу, увеличением ароматизации активности в клетках гранулезы, благодаря чему стимулируется секреция эстрадиола.

Г. Чернуха [25] в своих исследованиях отметил, что ИФР-1 оказывает свое действие в физиологических концентрациях, в то время как инсулин в нормальных концентрациях подобного действия на организм не оказывает, за исключением его синергического воздействия на ЛГ-индуцированный синтез андрогенов тека-клетками. Автор [25] отмечает, что, несмотря на то что рецепторы инсулина и ИФР-1 являются продуктами деятельности разных генов, в результате их структурного сходства инсулин может связываться с рецепторами ИФР-1, хотя с меньшим сродством, чем с собственными рецепторами. Но, тем не менее, при гиперинсулинемии, а также в ситуации, когда рецепторы инсулина блокированы или имеется их дефицит, можно ожидать, что инсулин будет связываться с рецепторами ИФР-1 в большей степени и активировать ферментные процессы аналогично этому фактору.

Следовательно, как отмечает А. Motta [22], в условиях гиперинсулинемии эффект инсулина опосредуется через рецепторы-1, инсулин имитирует его действие, повышая синтез андрогенов в яичниках. А также для объяснения чувствительности клеток яичников к воздействию инсулина можно предположить, что стимуляция яичниковой продукции андрогенов и транспорта глюкозы осуществляется различными внутриклеточными сигнальными системами.

Ю. Ковалева [11] предполагает, что на гранулезных клетках яичников свиней и тека-клетках пациенток с СПКЯ инозитолфосфолипид является вторичным посредником внут-

риклеточной сигнальной системы, стимулирующей стероидогенез в этих тканях. Инозитолфосфолипид – усилительная сигнальная система, которая способна оставаться неповрежденной при состояниях, характеризующихся инсулинорезистентностью в условиях дефектной тирозинкиназной системы и нарушенного транспорта глюкозы. Таким образом, при использовании альтернативной внутриклеточной сигнальной системы влияние инсулина на стероидогенез будет сохранено даже в условиях значительной инсулинорезистентности на фоне нарушения толерантности к глюкозе [11].

Стимуляцией инсулином яичникового цитохрома P450c17 $\alpha$  – ключевого фермента биосинтеза андрогенов в яичниках, который бифункционален, обладая одновременно активностью 17 $\alpha$ -гидроксилазы и преобразуя 17,20-лиазы (P450c17), можно объяснить развитие гиперандрогении при гиперинсулинемии. Данный процесс заключается в следующем: в тека-клетках яичника P450c17 $\alpha$  преобразует прогестерон в 17 $\alpha$ -гидроксипрогестерон. При помощи фермента 17 $\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы андростендион преобразуется в тестостерон. В исследованиях, которые отражены в публикациях, видно, что у большинства пациенток с ожирением и СПКЯ проявляется повышенная активность яичникового цитохрома P450c17 $\alpha$  в виде явного усиления 17 $\alpha$ -гидроксилазного и, в меньшей мере, 17,20-лиазного действий, и это, вероятно, приводит к излишней продукции андрогенов в яичниках.

У пациенток с повышенным ИМТ установлено, что если один и тот же фактор фосфорилирует серин инсулинового рецептора, приводя к инсулинорезистентности, а также фосфорилирует серин P450c17 $\alpha$ , приводя к гиперандрогении, это может объяснить взаимосвязь ожирения и инсулинорезистентности через единый генетический код [26].

ИФР-стероидогенеза в яичнике – механизмы стимуляции инсулином могут быть разделены на неспецифические и специфические. Неспецифические заключаются в классическом действии инсулина на метаболизм глюкозы, аминокислот и синтез ДНК. Специфические механизмы включают прямое действие инсулина/ИФР-1 на стероидогенные ферменты, синергизм между инсулином и ЛГ/ФСГ и влияние на количество рецепторов к ЛГ.

Увеличение синтеза эстрадиола происходит, когда инсулин и ИФР-1, действуя синергично с ФСГ, стимулируют ароматизацию активность клеток гранулезы. А также они приводят к повышению содержания рецепторов ЛГ, усиливая ЛГ-зависимый синтез андростендиона тека- и стромальными клетками.

В практике врача у пациенток с ожирением довольно часто обнаруживается гирсутизм, как обычно, гиперандрогения подтверждается лабораторно (повышение уровня тестостерона). У пациенток с ожирением повышение скорости метаболизма андрогенов сочетается с повышением скорости их продукции, при которой скорость продукции прямо коррелирует с ИМТ и зависит от типа распределения жировой ткани – при висцеральном ожирении скорость продукции тестостерона значительно выше, чем при гиноидном.

При ожирении определяется повышенная активность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, которая у пациенток сопровождается увеличением кортизола и надпочечниковых андрогенов. R. Pasquali [27] сообщает, что избыточная секреция гипофизом ЛГ и сниженная выработка ГСПГ, а также ИФР-1-связывающего белка (ИФРСБ-1) в печени, увеличенная секреция в надпочечниках дегидроэпиандростерона-сульфата (ДГЭА-С) и увеличенная секреция яичниками андростендиола – все это относится к порочному кругу, который поддерживает ановуляцию и избыток андрогенов при ожирении. Множественная атрезия наблюдается в тех случаях, когда андрогены нарушают развитие фолликулов.



Возрастающая концентрация андрогенов в яичнике вызывает постепенно элиминацию эстрогенпродуцирующих клеток гранулезы с последующей гиперплазией тека-клеток и лютеинизацией интерстициальной ткани яичника, которые являются базой продукции андрогенов. Данное можно объяснить тем, что стимуляция яичникового стероидогенеза инсулином проявляется преимущественно в виде гиперандрогонии. Возможно, также имеет место подавление инсулином апоптоза.

У пациенток с СПКЯ на фоне ожирения наблюдаются наиболее выраженные гормональные нарушения [16, 18, 20]. Достоверно подтверждается, что у пациенток с СПКЯ с ожирением обнаруживаются более высокие уровни ЛГ, тестостерона и индекса свободных андрогенов по сравнению с женщинами с «чистым ожирением» [28].

R. Pasquali и соавторы, J. Norman [15, 29] считают, что выявленные изменения можно объяснить большей степенью гиперинсулинемии у пациенток с СПКЯ, чем с «чистым ожирением», и ингибирующим влиянием инсулина на секрецию ГСПГ. Значит, наличие СПКЯ является определяющим фактором в генезе нарушений эндокринной функции репродуктивной системы у пациенток с ожирением, что в значительной степени связано с инсулинорезистентностью и гиперсекрецией инсулина.

I. Lopes и соавторы (2011) [30] информируют, что у женщин с СПКЯ на фоне ожирения наблюдаемая дисфункция может способствовать нарушению имплантации вследствие нарушения гомеостаза в эндометрии. Это объясняется тем, что ряд биологических процессов, включая клеточный цикл, апоптоз, гликолиз, экспрессию маркеров рецептивности в эндометрии пациенток с СПКЯ подавлены. G. Avellaira и соавторы [31] иллюстрируют, что в эндометрии женщин с СПКЯ по сравнению с таковыми у здоровых женщин значительно повышен уровень маркеров клеточной пролиферации (Ki67) и апоптоза (p-BaDsERL36, Bcl-2), регистрируется отсутствие или запоздалое появление такого маркера эндометриальной рецептивности, как интегрин  $\alpha v \beta 3$  [32].

По мнению D. Jakubowicz и соавторов [33], вследствие гиперинсулинемии и инсулинорезистентности снижается уровень гликоделина и ИФРСБ-1 – двух главных эндометриальных белков. В I триместре беременности сывороточные концентрации гликоделина и ИФРСБ-1 при СПКЯ существенно ниже, что способствует дисфункции эндометриального эпителия и стромы в процессе периимплантационного периода и ранних этапов беременности как возможного механизма ранних репродуктивных потерь.

У пациенток с СПКЯ с гиперинсулинемией в тканях эндометрия обнаружено нарушение экспрессии сигнальных молекул инсулина GLUT4 – наиболее важного глюкозотранспортера в инсулинозависимых тканях. R. Fornes и соавторы, P. Ormazabal и соавторы [34, 35] отмечают, что ги-

перинсулинемия и ожирение оказывают подавляющий эффект на экспрессию GLUT 4 в эндометрии.

У женщин с инсулинорезистентностью нарушенное фосфорилирование инсулинового рецептора свидетельствует о сниженной чувствительности к инсулину в этой ткани. L. Zhang, Q. Liao [36] отмечают, что гиперандрогония приводит к развитию локальной инсулинорезистентности в эндометрии, что рассматривается как независимый фактор риска прерывания беременности.

Как известно, при увеличении ИМТ у пациенток увеличивается продукция провоспалительных цитокинов: фактора некроза опухоли альфа (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина-6 (ИЛ-6) клетками жировой ткани. A. Karagiannis, F. Narsoulis [37] отмечают, что увеличение уровня провоспалительных цитокинов в крови способствует нарушению функционирования репродуктивной системы. In vitro ФНО- $\alpha$  в зависимости от дозы потенцирует действие инсулина и ИФР-1 в тканях яичника, стимулируя стероидогенез и пролиферацию в тека-клетках.

R. Deshpande и соавторы [38] отмечают, что не исключено участие ФНО- $\alpha$  в механизме апоптоза фолликулярных клеток, индуцирующих ановуляцию в эксперименте. J. Norman (2010), X. Chen и соавторы (2013) [15, 19] считают, что ожирение нарушает репродуктивную функцию не только через механизмы нарушения овуляции: снижение фертильности отмечается и у женщин с овуляторными регулярными циклами. К другим механизмам относятся [11]: это комплексное воздействие психосоциальных факторов – ожирение и бесплодие сопровождаются депрессивным синдромом, что способствует стрессорной гиперпролактинемии и отражается на нормальном росте и созревании желтого тела, преимплантационной подготовке эндометрия. И, кроме того, как указывают F. Nuthalampaty, D. Rouse [5], секретлируемые жировой тканью провоспалительные цитокины, уровень которых повышается при ожирении, дают не только прямой эмбриотоксический эффект, но также ограничивают инвазию трофобласта, нарушая его нормальное формирование, приводящее к тромбозу, инфаркту трофобласта, его отслойке и в конечном счете к раннему выкидышу.

Таким образом, при любой форме ожирения действует механизм – патология гипоталамо-гипофизарной системы, которая приводит к овариальной недостаточности [13]. Это нарушение овариальной функции, ранние потери беременности, формирование СПКЯ, т.е. эндокринного бесплодия. Метаболические нарушения, регистрирующие и сопровождающие ожирение, могут приводить к репродуктивной дисфункции.

Следовательно, при выявлении у женщин детородного возраста с ожирением различных нарушений в репродуктивной системе необходимо исследовать параметры метаболизма. Итак, результаты многочисленных публикаций демонстрируют особенности патогенеза нарушения менструальной и репродуктивной функции у пациенток с ожирением.

### Порушення менструальної і репродуктивної функції у пацієнок із ожирінням

**П.М. Веропотвелян, М.П. Веропотвелян, І.А. Полонець, І.С. Цехмистренко, І.В. Гужевська**

Представлені результати наукових досліджень останнього десятиріччя, що стосуються значного поширення ожиріння, яке є однією з основних причин порушення менструальної і репродуктивної функції. Особливу значущість ця проблема набуває у жінок дитородного віку. Ожиріння у жінок, особливо даного віку, підвищує ризик розвитку раку грудної залози і ендометрія. Крім того, згідно з результатами численних досліджень, розглядаються патогенетичні аспекти впливу ожиріння на функцію репродуктивної системи і обмін статевих гормонів.

**Ключові слова:** ожиріння, менструації, репродуктивна функція.

### Menstrual and Reproductive disorders in obese patients

**P.N. Veropotvelyan, N.P. Veropotvelyan, I.A. Polonets, I.S. Tsekhmistrenko, I.V. Guzhevskaya**

The results of research dealing with a wide spread of obesity are shown. The research shows the one of the main causes of menstrual and reproductive function during the last decade. Of particular significance this problem becomes for childbearing age women. Obesity in women especially in this age increases the risk of breast cancer and endometrial cancer. Furthermore, pathogenetic aspects impact of obesity on the reproductive function and hormones exchange are researched according to the results of numerous studies.

**Key words:** obesity, menstruation, reproductive system.

Сведения об авторах

**Веропотвелян Петр Николаевич** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564)92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua

**Веропотвелян Николай Петрович** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564)92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua

**Полонец Ирина Анатольевна** – Медико-диагностический центр, 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 2/1; тел.: (0564) 92-30-52

**Цехмистренко Иван Сергеевич** – Перинатальный центр, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (098) 093-21-22. E-mail: tsehmistrenko.m.d@gmail.com

**Гужевская Ирина Витальевна** – Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (050) 394-95-50. E-mail: gujevskaja.i@ukr.net

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Maheshwari A., Stoffberg L., Bhattacharya S. Effect of overweight and obesity on assisted reproductive technology-a systematic review. Hum. Reprod. Update, 2007; 13(5): 433–44.
2. Updated practical recommendation for HRT in peri- and postmenopausal // Climacteric. – 2008. – Vol. 11. – P. 108–123.
3. Bohler H.Jr., Mokshagundam S., Winters S.J. Adipose tissue and reproduction in women. Fertil Steril, 2010; 94: 3: 795–825.
4. Elias C.F., Purohit D. Leptin signaling and circuits in puberty and fertility. Cell Mol Life Sci, 2013; 70: 5: 841–862.
5. Nuthalampaty F.S., Rouse D.J. The impact of obesity on obstetrical practice and outcome. Clin Obstet Gynecol, 2004; 47: 898–913.
6. Межлумян М.П. Патогенетические звенья развития избыточной массы тела и ее воздействия на репродуктивную систему у девочек-подростков // Репрод. здор. детей и подростков 2008; 3:41–65.
7. Богданова Е.А. Гинекология детей и подростков. – М: МИА, 2000.
8. Brewer C.J., Balen A.M. The adverse effects of obesity on conception and implantation. Reproduction, 2010; 140: 3: 347–364.
9. Zain M.M., Norman R.J. Impact of obesity on female fertility and fertility treatment. Womens Health (Lond Engl), 2008; 4: 2: 183–194.
10. Trentham-Dietz A., Nichols H.B., Hampton J.M., Newcomb P.A. Weight change and risk of endometrial cancer. Int J Epidemiol, 2006; 35: 151–158.
11. Ковалева Ю.В. Роль ожирения в развитии нарушений менструальной и репродуктивной функции // Рос. вест. акуш.-гинеколог., 2014. – № 2, том 14. – С. 43–51.
12. Genezzani A., Gambacciani M. // Gynecol Endocrinol. – 2006. – Vol. 22. – P. 145–150.
13. Loret de Mola J.R. Obesity and its relationship to infertility in men and women. Obstet Gynecol Clin North Am, 2009; 36.
14. Metwally M., Li T.C., Ledger W.L. The impact of obesity of reproductive function. Obes Rev, 2007; 8: 6: 515–523.
15. Norman J.E. The adverse effects of obesity on reproduction. Reproduction, 2010; 140: 3:343–345.
16. Practice Committee of American Society for Reproductive Obesity and reproduction: an educational bulletin. Fertil Steril, 2008; 90: 5: suppl: S21–S29.
17. Rachoni D., Teede H. Ovarian function and obesity – interrelationship, impact on women’s reproductive lifespan and treatment options. Mol Cell Endocrinol 2010; 316: 2: 172–179.
18. Pasquali R., Patton L., Gambineri A. Obesity and infertility. Curr Opin Endocrinol Diabet Obes, 2007; 14: 6: 482–487.
19. Chen X, Jia X, Qiao J., Guan Y, Rang J. Adipokines in reproductive function: a link between obesity and polycystic ovary syndrome. J Mol Endocrinol, 2013; 50: 2: R21–37.
20. Hausman G.J., Barb C.R., Lents CA. Leptin and reproductive function. Biochimie, 2012; 94: 10: 2075–2081.
21. The ESHRE Capri Workshop Group. Nutrition and reproduction in women. Hum Reprod Update, 2006; 12: 3: 193–207.
22. Motta A.B. The role of obesity in the development of polycystic ovary syndrome. Curr Pharm Des, 2012; 18: 17: 2482–249.
23. Pasquali R., Gambineri A. Metabolic effects of obesity on reproduction. Reprod Biomed Online, 2006; 12: 5: 542–551.
24. Schneider J.E. Energy balance and reproduction. Physiol Behav, 2004; 81: 289–317.
25. Чернуха Т.Е. Ожирение как фактор риска нарушений репродуктивной системы у женщин // Consilium Medicum, 2007; 9:6: 84–87.
26. Miller W.L., Auchus R.J., Geller D.H. The regulation of 17, 20 lyase activity. Steroids, 1997; 62: 1: 133–142.
27. Pasquali R. Obesity, fat distribution and infertility // Maturitas, 2006; 54: 4: 363–371.
28. Купрашвили М.И. Нарушения эндокринной функции репродуктивной системы у женщин с ожирением и их негормональная коррекция: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007.
29. Pasquali R., Pelusi C., Genghini S., Cacciari M., Gambineri A. Obesity and reproductive disorders in women. Hum Reprod Update, 2003; 9: 4: 359–372.
30. Lopes I.M., Baracat M.C., Simoes Mde J., Simoes R.S., Soares Jr. J.M. Endometrium in women with polycystic ovary syndrome during the window of implantation // Rev i Bras, 2011; 57: 6: 702–709.
31. Avellaira C, Villavencio A., Bacallao K., Gabler F, Wells P., Romero C, Vega M. Expression of molecules associated with tissue homeostasis in secretory endometria from untreated women with polycystic ovary syndrome. Hum Reprod, 2006; 21: 12: 3116–3121.
32. Quezada S., Avellaira C, Johnson M.C., Gabler F., Fuentes A., Vega M. Evaluation of steroid receptors, coregulators, and molecules associated with uterine receptivity in secretory endometria from untreated women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril, 2006; 85: 4: 1017–1026.
33. Jakubowicz D.J., Essah P.A., Seppald M., Jakubowicz S., Geon J.P., Koistinen R., Nestler J.E. Reduced serum glyco insulin-like growth factor-binding protein-1 in women v cystic ovary syndrome during first trimester of pregnan Endocrinol Metabol, 2004; 89: 2: 833–839.
34. Fomes R., Ormazabal P., Rosas C, Gabler F, Vantman D., Romero C, Vega M. Changes in the expression of insulin signaling pathway molecules in endometria from polycystic ovary syndrome women with or without hyperinsulinemia. Mol Med, 2010; 16: 3–4: 129–136.
35. Ormazabal P., Romero C., Gabler F., Quest A.F., Vega M. Decreased phosphorylation of Y<sup>1</sup>caveolin-1 in endometrial tissue of polycystic ovary syndrome patients may be related with an insulin resistant state in this tissue. Horm Metabol Res, 2013; 45: 4: 291–296.
36. Zhang L, Liao Q. Effects of testosterone and metformin on glucose metabolism in endometrium. Fertil Steril, 2010; 93: 7: 2295–2298.
37. Karagiannis A., Harsoulis F. Gonadal dysfunction in systemic diseases. Eur J Endocrinol, 2005; 152: 491–499.
38. Deshpande R.R., Chang M.Y., Chapman J.C Alteration of cytokine production in follicular cystic ovaries induced in mice by neonatal oestradiol injection // Am J Reprod Immunol, 2000; 44: 80–88.
39. The Lancet, Volume 377, Issue 9765, Pages 557–567, 12 February 2011.
40. Манухин И.Б. и соавт. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции. 3-е издание, переработанное. – М.: Гэотар-Медиа, 2013. – Л 4.

Статья поступила в редакцию 16.06.2014

# Особенности гормонального обеспечения аномальных маточных кровотечений в подростковом возрасте в современном социуме и негормональные методы их лечения

**В.А. Дынник<sup>1</sup>, Н.А. Щербина<sup>2</sup>, А.А. Дынник<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН», г. Харьков

<sup>2</sup>Харьковский национальный медицинский университет МЗ Украины

Дана сравнительная характеристика особенностей гормонального статуса девочек-подростков с аномальными маточными кровотечениями (АМК) за последние 10 лет. Показано, что у современных подростков маточные кровотечения (МК) достоверно чаще протекают на гиперэстрогенном фоне. В два раза увеличилось количество пациенток, у которых АМК сопровождаются гиперкортизолиемией. Значительно увеличился удельный вес больных с нормативными значениями ФСГ, но кровотечения в два раза чаще стали формироваться на фоне высокого уровня ЛГ. Выявлено, что у абсолютного большинства больных МК сопровождаются снижением уровня окситоцина. Обсуждаются вопросы негормонального лечения аномальных МК в подростковом возрасте. **Ключевые слова:** аномальные маточные кровотечения, подростковый возраст, гонадотропные и половые гормоны, лечение.

Сохранение и укрепление здоровья детей и подростков – один из самых перспективных вкладов в репродуктивный потенциал общества. От уровня здоровья в подростковом возрасте зависят жизненные планы, профессиональная подготовка, стремление к созданию семьи и рождению детей. В мировом сообществе девочки рассматриваются как действительный резерв воспроизводства, в связи с этим проблема сохранения их общего и репродуктивного здоровья в современных условиях приобретает первостепенную важность [1, 2].

Начиная с подросткового возраста, в жизнь каждой здоровой женщины приходят менструации, т. е. регулярные маточные кровотечения (МК), связанные с циклом созревания яйцеклетки (овуляции). Это совершенно нормальное явление в жизни девочки, если длительность менструального цикла составляет от 21 до 35 дней, длительность менструальных кровотечений 3–7 дней, а общая кровопотеря при менструации в среднем – 25–40 мл. Однако в качестве верхнего предела нормы принято 80 мл, так как именно такая кровопотеря уже приводит к снижению гемоглобина. Исходя из этого, диагноз дисфункциональных маточных кровотечений (ДМК) устанавливается при увеличении длительности кровянистых выделений более 7 дней, кровопотере более 40–80 мл и нарушении цикличности кровянистых выделений [3–5]. МК, которые возникают в подростковом возрасте, носят название «пубертатные маточные кровотечения», или «ювенильные» и связаны с нарушением гормонального гомеостаза и отсутствием органических нарушений половой системы (опухоли, аномалии развития, нарушения в свертывающей системе, тромбоцитопении и т. п.).

В 2011 году FIGO предложило отказаться от использования старой терминологии в отношении МК и предложило использовать новую классификацию, основанную на этиологии кровотечения (классификационная система FIGO

(PALM-COEN) причин аномальных МК у небеременных женщин репродуктивного возраста) [6, 7]. Был введен термин «аномальные маточные кровотечения» (АМК), подразумевающий любое МК, не соответствующее параметрам физиологической менструации женщины репродуктивного возраста. В подростковой гинекологии в последние годы все чаще и чаще стали употреблять также термин «АМК пубертатного периода». Это дает возможность корректной интерпретации данных научных разработок, облегчает взаимопонимание специалистов разных стран и решает проблему различной терминологии.

Среди всех гинекологических заболеваний в ювенильном возрасте МК являются одной из самых тяжелых патологий по своему течению. Потеря крови в возрасте, когда адаптационные механизмы еще до конца не сформированы, представляет реальную угрозу для жизни девочки и значительно быстрее, чем у взрослых, приводит к снижению артериального давления, уровня гемоглобина и как следствие к нарушению функционирования жизненно важных органов и систем [8, 9].

**Цель исследования:** выяснение особенностей гормонального обеспечения аномальных МК в пубертатном возрасте у современных подростков и определение эффективности негормональных методов их лечения.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнена по результатам клинического и параклинического обследования 498 девушек-подростков 11?18 лет с АМК пубертатного периода, которые находились на лечении в отделении детской гинекологии ГУ «ИОЗДП НАМН» с 1999 по 2004 (324) и с 2009 по 2012 год (174). Алгоритм обследования включал определение в сыворотке крови содержания ЛГ, ФСГ методом иммуноферментного анализа на фотометре «Humagreader» (Германия) с использованием стандартных коммерческих наборов фирмы «Human» (Германия). Уровень стероидных гормонов: эстрадиола (Е<sub>2</sub>), тестостерона (Т) и кортизола (К) определяли с использованием Immunotech A Beckman Coulter (Чехия) и «ХОПИБОХ» (Беларусь). Концентрацию окситоцина (От) определяли в плазме крови иммуноферментным методом с помощью стандартных коммерческих наборов «Peninsula Laboratories inc. US».

Негормональное лечение больных предусматривало назначение симптоматических средств (утеротоники, антифибринолитики, общестимулирующие препараты, влияющие на микроциркуляцию, лекарственные травы), физиотерапии, а также препаратов антисеротонинового действия (перитол) и нестероидных противовоспалительных препаратов (мефенаминовая кислота) по методике, разработанной в ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН»

[10,11]. Для статистического анализа использовали пакет прикладных программ «Statgraphics Plus for Windows 5.0» (Manugistic Inc., USA). Уровень достоверных различий принимали при  $P < 0,05$ .

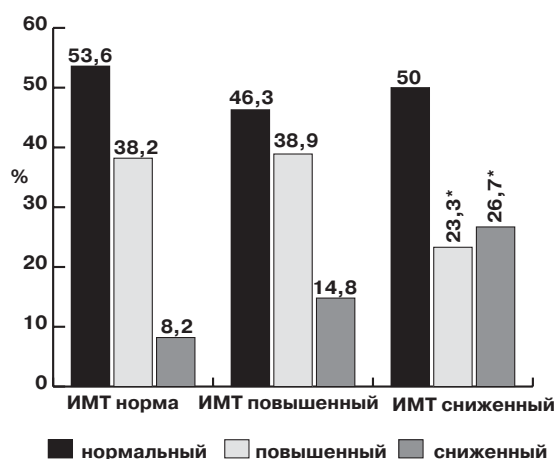
**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Общеизвестно, что одним из ведущих звеньев в формировании и развитии АМК пубертатного периода являются нарушения процессов эстрогенообразования. Данные относительно функционального состояния яичников разнятся. Чаще всего отмечают, что АМК протекают на фоне гипоэстрогении, но описываются и гипер-, и нормоэстрогенные формы МК в ювенильном возрасте. Определенную роль играют нарушения соотношений отдельных фракций эстрогенов [12, 13]. По данным наших исследований еще 7–10-летней давности у подавляющего большинства подростков (69,2–61,4%) АМК возникали на фоне гипоэстрогении, причем почти у 70% из них отмечалось резкое снижение  $E_2$  (менее 0,1 нмоль/л) и только у 6–10% на фоне гиперэстрогении [14, 15]. Однако данные последних лет свидетельствуют о том, что у современных девочек только у 5–9% пациенток кровотечения носят гипоэстрогенный характер и более чем у трети они протекают на фоне гиперэстрогении [16]. На наш взгляд, это связано с тем, что сейчас в пубертатный возраст вступили девочки, рожденные в середине и конце 90-х годов XX ст. Это период больших социально-экономических потрясений, значительной распространенности употребления в пищу гамбургеров, хот-догов, кока-колы и прочих фаст-фудов, продуктов, богатых соей, которая является мощным фитоэстрогеном, полуфабрикатов, которые готовятся с использованием современных интенсивных технологий производства и применением химических, гормональных, анаболических препаратов, которые не нейтрализуются при термической обработке и, попадая в организм человека, вызывают нарушения функционирования различных органов и систем, в том числе эндокринной.

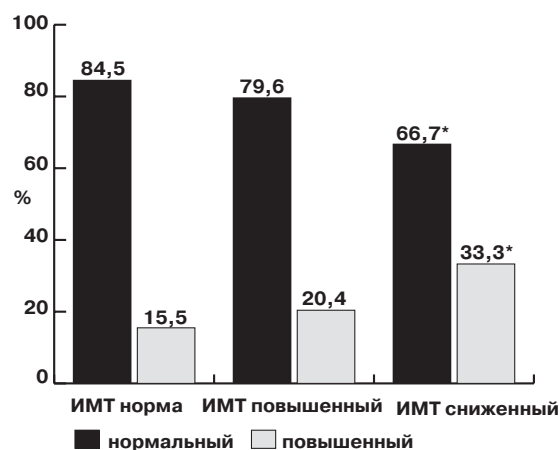
Мы не выявили существенных различий в содержании  $E_2$ , от того впервые возникло кровотечение или носит рецидивирующий характер. Однако уровень  $E_2$  зависел от индекса массы тела – ИМТ (рис. 1).

У девочек с дефицитом массы тела кровотечения все же чаще, чем при нормальной и избыточной массе тела, протекали на фоне гипоэстрогении, хотя это и в 2 раза реже, чем в предыдущие годы. Содержание Т не претерпело существенных изменений за последние 7–10 лет. Как и в прежние годы у абсолютного большинства больных кровотечения продолжают протекать на фоне нормальной продукции Т, не зависящей от того, впервые оно возникло или носит рецидивирующий характер. Однако следует отметить, что хотя средний уровень Т достоверно увеличился по сравнению с предыдущими годами (как при первом эпизоде кровотечения –  $1,75 \pm 0,18$  против  $2,89 \pm 0,11$  нмоль/мл;  $p < 0,0001$ , так и при рецидивах –  $2,11 \pm 0,21$  против  $3,21 \pm 0,23$  нмоль/мл;  $p < 0,0001$ ), однако оставался в пределах физиологических значений. Так же как, и  $E_2$ , уровень Т зависел от ИМТ (рис. 2).

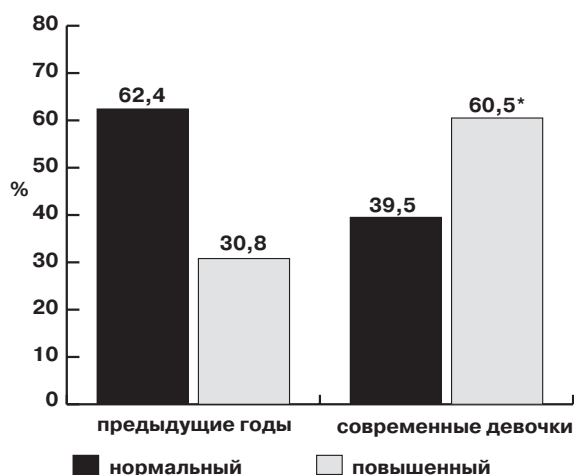
При дефиците массы тела значительно снижался удельный вес подростков с нормальными значениями Т и увеличивался с повышенными его содержанием в сыворотке крови. Среди современных подростков с АМК значительно увеличился удельный вес пациенток с нормативным соотношением  $T/E_2$  (66,2% против 31,1%;  $p < 0,0001$ ). На наш взгляд, это связано с тем, что, с одной стороны, появилось больше гиперэстрогенных форм АМК (за счет этого снизилось количество повышенных значений коэффициента), а с другой – несколько повысились абсолютные значения Т (это обуславливает уменьшение количества сниженных соотношений).



\*  $p < 0,01$  по отношению к аналогичным показателям при другом ИМТ  
**Рис. 1. Уровни  $E_2$  у больных с АМК в период пубертата в зависимости от ИМТ**



\*  $p < 0,01$  по отношению к аналогичным показателям при другом ИМТ  
**Рис. 2. Уровни Т у больных с АМК в период пубертата в зависимости от ИМТ**



\*  $p < 0,001$  по отношению к аналогичному показателю в предыдущие годы  
**Рис. 3. Удельный вес больных с разным уровнем К в крови**

Изменения коснулись и уровня К. 7–10 лет тому назад МК в большинстве случаев протекали на фоне нормальных значений К в сыворотке крови, только у трети регистрировались повышенные его уровни. У современных девочек до



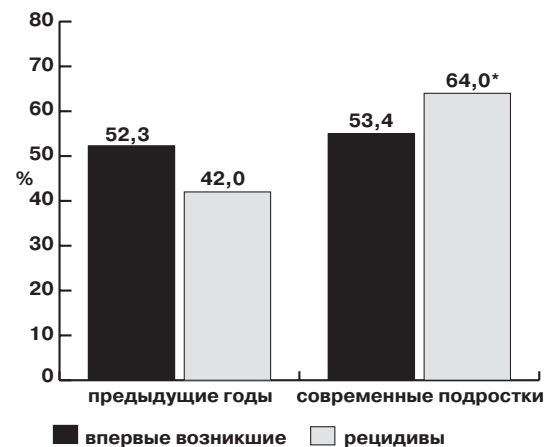
стоверно увеличился удельный вес больных с высокими цифрами К и снизился с нормальными (рис. 3). Это связано, скорее всего, с тем, что К относится к стрессобеспечивающим гормонам, а триггером МК зачастую выступает именно эмоциональный стресс. За последние годы значительно повысился уровень стрессогенных ситуаций среди подростков (конфликты с родственниками, учителями, сверстниками, переживания по поводу личных взаимоотношений). По данным наших исследований, большинство пациенток с АМК (66,7%) испытывали эмоциональный стресс как в школе, так и в семье, что достоверно чаще, чем у сверстников (48,1%;  $p < 0,05$ ).

Характер изменений гонадотропной функции гипофиза также претерпел определенные изменения. Наши данные свидетельствуют о том, что, как и в предыдущие годы, только у трети пациенток кровотечения сопровождались нормогонадотропинемией. Более чем у половины пациенток отмечалась рассогласованность в деятельности гонадотропной системы (десинхронизация их продукции), причем у современных девочек при рецидивах кровотечений это стало происходить достоверно чаще (рис. 4). Значительно увеличился удельный вес больных с нормативными значениями ФСГ, практически в 2 раза (с 40,5% до 79,9%;  $p < 0,01$ ), но кровотечения чаще (в 1,8 раза) стали формироваться на фоне высоких значений ЛГ (22,4% против 12,9%;  $p < 0,05$ ), поэтому коэффициент ЛГ/ФСГ существенно не изменился. Следует отметить, что достоверных различий, от того кровотечения возникло впервые или носит рецидивирующий характер, выявлено не было. Изучение пролактинсинтезирующей функции существенных различий в уровнях пролактина (ПРЛ) в предыдущие годы, и у современных подростков не выявило. Как и в прежние годы у абсолютного большинства больных с АМК содержание ПРЛ колебалось в пределах физиологической нормы (от 70,4% до 73,2%).

Широко известны физиологические и фармакологические свойства нейрогипофизарного гормона От, его участие в регуляции менструального цикла. Он влияет не только на сократительную деятельность матки, но оказывает центральное действие: принимает участие в продукции тропных гормонов, особенно ПРЛ, способствует выработке простагландинов (ПГ), регулирует эстрогенообразование в яичниках, осуществляет контроль за лютеинизацией фолликула. Он является стресслимитирующим гормоном – увеличивает стрессоустойчивость [17]. В результате проведенных нами исследований выяснилось, что средние значения гормона От у больных с АМК были в 1,5–2,3 раза ниже, чем в контроле (при первом эпизоде кровотечения на 34,0%, при рецидивах на 49,0%). Только у трети пациенток он колебался в пределах физиологической нормы (31%). Следует отметить, что нормативные показатели От только в половине случаев совпадали с физиологическими значениями гонадотропинов, ПРЛ, Е<sub>3</sub>. У большинства пациенток наблюдалось снижение уровня От (61,9%) [18].

В последнее время появляются сообщения о том, что использование утеротонических препаратов, а именно От при ДМК малоэффективно, так как повышение сократительной деятельности матки не является патогенетическим способом лечения этих состояний и не дает положительного результата в случае разросшейся слизистой оболочки. Однако убедительных, доказательных данных о нецелесообразности применения От мы не нашли. Вопрос этот остается дискуссионным, так как в приказе МЗ Украины [19] среди препаратов, которые используют при АМК в пубертатном возрасте, на первом месте стоит От.

Действие От реализуется через окситоциновые рецепторы (ОР). Система От–ОР, кроме репродукции, участвует в регуляции расслабления сердца и сосудов, поведенческих функциях (поведение в обществе, формирование материнского чувства, памяти, прием жидкости и пищи, модуляция



\*  $p < 0,01$  по отношению к аналогичному показателю в предыдущие годы

Рис. 4. Десинхронизированный тип продукции гонадотропинов у больных с АМК в период пубертата

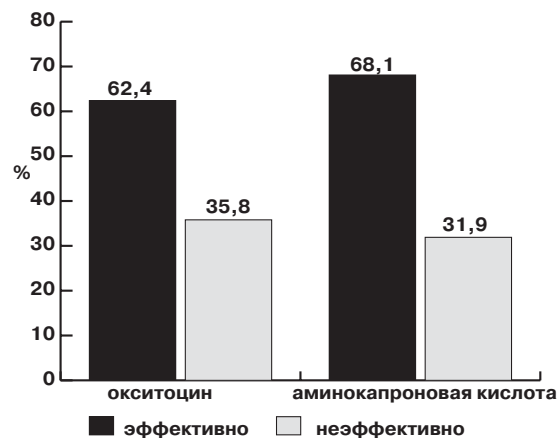
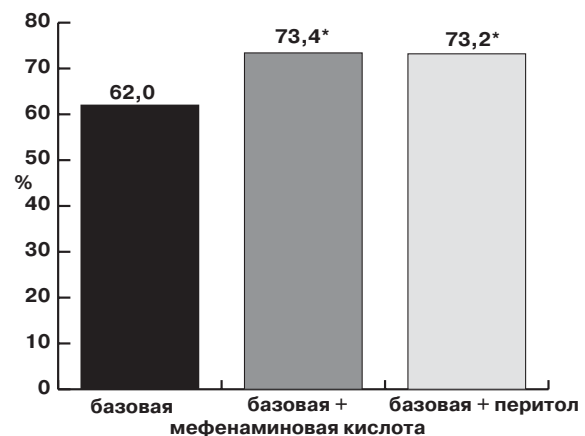


Рис. 5. Эффективность применения От и аминокапроновой кислоты у больных с АМК в период пубертата



\*  $p < 0,01$  по отношению к базовой терапии

Рис. 6. Эффективность симптоматической терапии у больных с АМК пубертатного периода

анорексии). Сравнительно недавно – в 2005 году была открыта психофизиологическая роль От-нейромодулятора, его участие в реализации эмоций. В ходе нескольких экспериментов выяснилось, что От увеличивает степень доверия

к конкретному человеку, оказывает мощное антистрессовое и даже релаксационное действие. Совсем недавно появились публикации о попытках лечения аутизма препаратами От [20, 21].

Назначая От нашим пациенткам, мы рассчитывали не только на его периферическое действие, но и участие в регуляции центральных нарушений (рис. 5). Наиболее эффективным у больных с АМК оказалось введение От внутривенно капельно. Это связано прежде всего с тем, что период полураспада От составляет 3–5 мин, в связи с этим медленное капельное введение способствует большей эффективности за счет увеличения продолжительности действия. Эффективность резко снижается при гиперплазии эндометрия. Практически у 83–92% больных отрицательный эффект был при наличии внутриматочного М-эхо более 10 мм при УЗИ органов малого таза.

Углубление знаний о патогенезе заболеваний представляет несомненный интерес для клиницистов, дает возможность разрабатывать новые и совершенствовать существующие методы лечения. Понимание развития патологических сдвигов – суть их предупреждения.

Харьковская школа детских гинекологов традиционно стоит на позициях разработки и совершенствования негормональных методов лечения. Помимо традиционной негормональной терапии, рекомендованной протоколами МЗ Украины, нами в последние годы успешно используются в лечении АМК такие препараты, как перитол, обладающий антисеротониновыми свойствами, и мифенаминовая кислота, участвующая в обмене ПГ. Нами получены патенты на применение этих препаратов в подростковом возрасте [10, 11].

Дополнительное назначение в комплексе лечебных препаратов мифенаминовой кислоты и перитола приводит к достоверному повышению эффективности негормональной терапии, и, что очень важно, сокращает на 2–3 дня время наступления гемостаза (рис. 6).

Учитывая клинический полиморфизм и патогенетическое многообразие АМК, для назначения адекватной терапии уже на ранних этапах лечения и исходя из принципов инди-

видуального комплексного подхода к его назначению важным, на наш взгляд, было создание прогноза эффективности негормональной терапии. При изучении прогностически значимых анамнестических, клинических и гормональных показателей было установлено, что наиболее важную роль при достижении гемостаза негормональными препаратами играют: отсутствиеотягощенной наследственности, менструальный возраст до года, половое развитие, соответствующее паспортному, дебют заболевания с менархе или в первый год становления функции, продолжительность кровотечения до двух недель, отсутствие анемии, персистирующих фолликулов или кист в яичниках, увеличенного внутриматочного М-эхо при УЗИ органов малого таза, нормальные значения ФСГ, ПГ, К, катехоламинов, нормальный или сниженный уровень ЛГ, От. Учитывая степень информативности перечисленных выше показателей, создана прогностическая таблица, включающая наиболее информативные признаки и позволяющая осуществлять прогнозирование эффективности терапии еще при ее назначении [22].

### ВЫВОДЫ

Все изложенное выше свидетельствует о том, что при выборе метода лечения и разработке рациональных схем терапии следует учитывать как течение самого заболевания, так и его гормональное обеспечение. Достижение гемостаза – это лишь первый этап лечения больных с АМК. Для восстановления гормонального гомеостаза, профилактики рецидивирования кровотечения и восстановления нарушенной менструальной функции необходимо проведение повторных курсов терапии и достаточно продолжительных реабилитационных мероприятий.

Наш же клинический опыт убеждает в том, что использование рационально подобранных негормональных лечебных комплексов позволяет у большинства больных добиться не только гемостатического эффекта, но и положительного влияния на функционирование всего организма и восстановление репродуктивного потенциала.

### Особливості гормонального забезпечення аномальних маткових кровотеч у підлітковому віці в сучасному соціумі і негормональні методи їх лікування В.О. Диннік, Н.А. Щербина, О.А. Диннік

Дана порівняльна характеристика особливостей гормонального статусу дівчат-підлітків з аномальними матковими кровоточами (АМК) за останні 10 років. Показано, що у сучасних підлітків маткові кровотечі (МК) достовірно частіше перебігають на гіперестрогеновому фоні. У два рази збільшилась кількість пацієнток, у яких АМК супроводжуються гіперкортизолемією. Значно збільшилась питома вага хворих з нормативними значеннями ФСГ, проте кровотечі у два рази частіше стали формуватися на тлі високого ЛГ. Виявлено, що в абсолютній більшості пацієнток МК супроводжуються зниженням рівня окситоцину. Обговорюються питання негормонального лікування АМК у підлітковому віці.

**Ключові слова:** аномальні маткові кровотечі, підлітковий вік, гонадотропні і статеві гормони, лікування.

### Peculiarities in the hormonal support of the abnormal uterine bleeding at puberty in the present society and non-hormonal methods of its treatment V.A. Dynnik, N.A. Shcherbina, A.A. Dynnik

The article presents comparative characteristic features of the hormonal status of adolescent girls with abnormal uterine bleeding (AUB) for the last 10 years. It has been shown that in the adolescents of today UB occurs significantly more often against the background of hyperestrogeny. A twofold increase is observed in the number of patients with AUB, accompanied with hypercortisolemia. A significant increase has been registered in a share of patients with normative FSH values, but bleeding begins to form twice more often against the background of high LH levels. In the absolute majority of patients UB has been registered to be accompanied by a decrease in the oxytocin level.

The issues of AUB non-hormonal treatment at puberty are the subject being discussed.

**Key words:** abnormal uterine bleeding, puberty, gonadotropic and sex hormones, treatment.

### Сведения об авторах

**Динник Виктория Александровна** – ГУ «Институт охраны здоровья детей и подростков НАМН», 61153, г. Харьков, пр. 50-летия ВЛКСМ, 52-а; тел.: (0572) 62-71-70

**Щербина Николай Александрович** – Харьковский национальный медицинский университет МЗ Украины, 61032, г. Харьков, ул. Малиновского, 4; тел.: (057) 712-00-82

**Динник Александра Алексеевна** – Харьковский национальный медицинский университет МЗ Украины, 61032, г. Харьков, ул. Малиновского, 4; тел.: (057) 712-00-82, (050) 593-85-42

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антипкін Ю.Г. Наукові та практичні проблеми збереження здоров'я дітей України / Ю.Г. Антипкін // *Врачеб. практика.* – 2007. – № 1. – С. 7–11.
2. Ситуаційний аналіз стану здоров'я дітей та підлітків в Україні / О.О. Дудіна [та ін.] // *Вісн. соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України.* – 2007. – № 4. – С. 32–38.
3. Farrell E. Dysfunctional uterine bleeding / E. Farrell // Reprinted from *Australian Family Physician.* – 2004. – Vol. 33, N 11. – P. 906–908.
4. Menorrhagia II: is the 80-ml blood loss criterion useful in management of complaint of menorrhagia? / P.E. Warner [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2004. – Vol. 190. – P. 1224–1229.
5. Livingstone M. Mechanisms of abnormal uterine bleeding / M. Livingstone, I.S. Fraser // *Human reproduction update.* – 2002. – Vol. 8, N 1. – P. 60–67.
6. FIGO classification system (PALM-COEN) for causes of abnormal uterine bleeding in nongravid women of reproductive age / MG. Munro, HOD Critchley, MS. Broder, IS. Fraser // *Intern J Gynecol Obstet.* – 2011. – Vol. 113. – P. 3–13.
7. Татарчук Т.Ф. Современный менеджмент аномальных маточных кровотечений / Т.Ф. Татарчук, О.Е. Ефименко, Т.В. Шевчук // *Репродуктивная эндокринология.* – 2013. – № 4. – С. 18–27.
8. Маточные кровотечения пубертатного периода // *Акушерство и гинекология: клинические рек.* / Под ред. В.И. Кулакова. – М., 2006. – С. 337–353.
9. Репродуктивное здоровье детей и подростков: проблемы и пути решения // *Основы репродуктивной медицины: практическое рук.* / Под ред. В.К. Чайки. – Донецк, 2001. – С. 457–540.
10. Пат. 41814, UA, А61К31/445. Спосіб лікування ювенільних маткових кровотеч перитолом / В.О. Диннік; заявник і патентовласник ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМНУ», заявл. 25.07.97, опубл. 17.09.99. Бюл. № 8.
11. Пат. 33917, UA, МКВ А61К31/95. Спосіб лікування ювенільних маткових кровотеч мефенаміновою кислотою / В.О. Диннік; заявник і патентовласник ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМНУ». – № u 99042422; заявл. 28.04.99; опубл. 15.02.01. Бюл. № 1.
12. Farrell E. Dysfunctional uterine bleeding / E. Farrell // Reprinted from *Australian Family Physician.* – 2004. – Vol. 33, N 11. – P. 906–908.
13. Чернуха Г.Е. Дисфункциональные маточные кровотечения / Г.Е. Чернуха // *Consilium medicum.* – 2002. – Т. 4, № 10. – С. 5–8.
14. Диннік В.О. Особливості гормонального забезпечення хворих з пубертатними матковими кровотечами / В.О. Диннік // *Педіатрія, акушерство та гінекологія.* – 2005. – № 2. – С. 105–107.
15. Диннік В.О. Характеристика гормонального статусу дівчат із вперше виниклими пубертатними матковими кровотечами / В.О. Диннік // *Експериментальна і клінічна медицина.* – 2006. – № 1. – С. 154–157.
16. Диннік О.О. Особливості вмісту стероїдних гормонів у хворих на пубертатні маткові кровотечі в сучасних умовах / О.О. Диннік // *Педіатрія, акушерство та гінекологія.* – 2012. – № 3. – С. 86–89.
17. Окситоцин: современные представления о механизме действия и клиническом использовании / А.П. Мельников, В.А. Петрухин, В.А. Колесникова, Б.А. Слободянюк // *Российский вестник акушера гинеколога.* – 2009. – № 4. – С. 19–26.
18. Диннік В.О. Роль окситоцину у формуванні пубертатних маткових кровотеч / В.О. Диннік // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія.* – 2010. – № 4. – С. 39–43.
19. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги: наказ № 582 від 15.12.2003 / МОЗ України. – К., 2003. – 10 с.
20. Oxytocin, sexually dimorphic features of the social brain and autism / H. Yamasue [et al.] // *Psychiatry Clin. Neurosci.* – 2009. – Vol. 63. – P. 129–140.
21. Oxytocin and social perception: Oxytocin increases perceived facial trustworthiness and attractiveness / A. Theodoridou [et al.] // *Hormones and Behavior.* – 2009. – Vol. 56. – P. 128–132.
22. Пат. 37008, UA, МПК А 61 В 10/00. Спосіб лікування пубертатних маткових кровотеч з попереднім прогнозуванням його ефективності / В.О. Диннік; заявник і патентовласник ДУ «Інститут охорони здоров'я дітей та підлітків АМНУ». – № u 200808183; заявл. 17.06.08; опубл. 10.11.08. Бюл. № 21.

Статья поступила в редакцию 29.05.2014

Н О В О С Т И М Е Д И Ц И Н Ы

МЕДИКИ: АУТИЗМ У РЕБЕНКА МОЖНО ВЫЯВИТЬ ЕЩЕ НА СТАДИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Педиатры уверены: аутизм можно диагностировать еще в утробе с помощью обычного УЗИ. У детей с расстройствами аутистического спектра аномально быстро растут мозг и тело в начале второго триместра (где-то на 20-й неделе беременности). И сканирование обязательно это выявит.

Данное открытие дает надежду на разработку диагностических тестов нового поколения и эффективной тера-

пии, передает Meddaily. Если диагноз поставят еще на стадии внутриутробного развития, то нет никакой необходимости ждать до 3-4 лет, когда обычно появляются симптомы. К этому моменту уже потеряны ценные годы, которые можно потратить на обучение.

Исследование проводилось на базе результатов сканирований. Они делались, начиная с декабря 2008 года. Специа-

листов особенно интересовали УЗИ 40 детей, у которых впоследствии выявили аутизм, и 140 здоровых детей. В расчет принимали также возраст матерей и прочие факторы.

Эксперты надеются добавить в составленную базу данных больше информации об УЗИ, чтобы получить более полную картину.

Источник:

<http://www.rosbalt.ru/>

# Клинические особенности течения хронического гепатита С у беременных на фоне ВИЧ-инфекции

А.В. Бдюлева

Национальная медицинская академия последиplomного образования имени П.Л. Шупика МЗ Украины, г. Киев

В статье представлены сравнительные результаты клинического течения хронического гепатита С во время беременности у женщин с моноинфицированием и с сочетанием хронического вирусного гепатита С и ВИЧ-инфекции. Полученные данные свидетельствуют, что у женщин с микстинфицированием клинические симптомы гепатита С более выражены на протяжении всей беременности. А следовательно, репликация вируса в крови и высокая вирусная нагрузка приводят к более высокой перинатальной трансмиссии гепатита С, чем в группе женщин с моноинфекцией.

**Ключевые слова:** ВИЧ-инфекция, хронический вирусный гепатит С, беременность, перинатальная трансмиссия.

Ежегодно в Украине растет доля ВИЧ-инфицированных женщин, вовлеченных в эпидемический процесс (с 20,6% в 2000 г. до 43–47% в 2013 г.). ВИЧ-инфицированные женщины в возрасте 20–30 лет составляют 62,3%, в возрасте 15–20 лет 19,4% и в возрасте 30–40 лет 13,1% [1, 8]. Пути передачи ВИЧ и вирусного гепатита С (ВГС) во многом очень схожи. Случаи коинфекции ВИЧ и ВГС, по данным разных источников, встречаются примерно в 30–70%. Рекомендации, касающиеся ведения беременных с ВИЧ и ВГС во многом близки. Однако лечение гепатита С противопоказано при беременности, так как один из препаратов (рибавирин) вызывает пороки развития, а другой (интерферон, пегинтерферон) может привести к нарушениям со стороны ЦНС у ребенка в раннем возрасте (до 2 лет).

Важным моментом является планирование беременности, перед которым женщина проходит комплекс обследований, в том числе на наличие ВИЧ. У ВИЧ-позитивных пациенток должны быть взяты дополнительные пробы на наличие гепатита С. При выявлении коинфекции ВИЧ с ВГС пациентке назначают комплексное этиопатогенетическое лечение (гепатит С потенциально излечим, а прогрессирование ВИЧ-инфекции можно остановить) [2, 7]. К сожалению, количество запланированных беременностей в разных странах колеблется в пределах 15–32%, и о наличии коинфекции ВИЧ или/и ВГС женщина впервые узнает уже в период беременности.

Как и в случае с ВИЧ, ребенок может инфицироваться ВГС от матери в период беременности или родов. Этот риск увеличивается в 3,5 раза, если мать имеет коинфекцию ВИЧ и ВГС. Однако независимо от того, инфицирована ли мать гепатитом С, высокоактивная антиретровирусная терапия (ВААРТ) значительно снижает риск передачи ВИЧ от матери ребенку и может снизить риск передачи ВГС [3, 9].

ВААРТ у женщин с хроническим гепатитом С на фоне ВИЧ-инфекции назначают на начальном этапе заболевания, когда риск ВИЧ-ассоциированных и/или СПИД-индикаторных заболеваний является низким, переносимость терапии будет лучшей, что поможет добиться стойкой вирусной супрессии как на первичном, так и на последующих режимах ВААРТ, а также для предотвращения передачи ВИЧ будущему ребенку во время беременности и родов. Это так называемая химиопрофилактика перинатального заражения, которая позволяет снизить риск заражения с 35–40% до 2–5%,

а по другим источникам до 0,5–2,0% [4, 11]. Поздняя постановка на учет и поздно начатая ВААРТ – основные факторы риска вертикальной передачи ВИЧ [5, 10].

Более очевидным фактором, усложняющим лечение ВИЧ-инфекции у беременных с гепатитом С, является гепатотоксичность антиретровирусных препаратов. Однако положительный эффект ВААРТ значительно превышает риски развития побочных эффектов, связанных с печенью [8, 13]. К тому же лечение ВИЧ-инфекции, как правило, назначают с учетом наличия ВГС – специалисты подбирают наименее гепатотоксичные препараты. Кроме того, ВААРТ опосредованно усиливает иммунную систему, а чем она сильнее, тем более способна снизить негативное воздействие ВГС на печень [8, 10, 12].

Несмотря на значительное число научных сообщений, нельзя считать все вопросы данного научного направления полностью решенными. По нашему мнению, в первую очередь это касается клинического течения гепатита С у беременных с ВИЧ-инфекцией. Не полностью решены вопросы влияния ВААРТ на течение гепатита С во время беременности у ВИЧ-инфицированных женщин.

**Цель исследования:** изучение клинического течения гепатита С у ВИЧ-инфицированных беременных.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели нами проведен анализ историй течения беременности 121 пациентки. I группу составили 56 беременных с хроническим ВГС на фоне ВИЧ-инфекции, II группу (сравнения) составили 65 пациенток, инфицированных только хроническим гепатитом С. Исследование проводили на базе Киевского городского центра репродуктивной и перинатальной медицины за период 2010–2013 гг.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Анализируя результаты исследования, следует отметить, что большинство женщин в обеих группах были молодого возраста – от 20 до 30 лет (90%), средний возраст пациенток I группы составил  $25,21 \pm 3,1$  года; в группе II несколько выше –  $27,78 \pm 4,3$  года, но различия статистически незначимы. Это свидетельствует, что ВИЧ-инфицирование и инфицирование гепатитом С происходит у женщин молодого возраста, и учитывая их высокий социальный, сексуальный и репродуктивный потенциал, возникает беспокойство как по развитию эпидемий ВИЧ-инфекции и гепатита С, так и возможных негативных социально-экономических и демографических последствий для общества.

В таблице представлена частота первичной диагностики хронического вирусного гепатита С (ХВГС) и ВИЧ-инфекции при беременности.

Из данных таблицы следует, что среди беременных с ХВГС у 46 (70,8%) гепатит был впервые диагностирован во время беременности. Это, вероятно, связано с отсутствием клинических проявлений гепатита С на ранних стадиях бо-



Частота первичной диагностики ВИЧ-инфекции и ХВГС во время беременности

Группы (n)	ВИЧ во время беременности		ВИЧ вне беременности		ХВГС во время беременности		ХВГС вне беременности	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
ХВГС (65)	-	-	-	-	46	70,8	19	29,2
ВИЧ+ХВГС (56)	34	60,7	22	39,3	15	26,8	41	73,2

лезни, латентным течением. В основной группе сочетание ХВГС и ВИЧ-инфекции во время беременности было диагностировано только у 15 (26,8%) женщин, при этом в 100% случаев в их анамнезе было указание на внутривенное употребление наркотических средств.

Во время беременности у женщин с сочетанием ВИЧ-инфекции и ХВГС ВИЧ-инфекция выявлена у 34 (60,7%) Это еще раз доказывает необходимость обследования женщин на этапе прегравидарной подготовки для прогнозирования осложнений беременности с учетом инфекционной патологии, а также для снижения перинатальной передачи ВИЧ-инфекции и гепатита С.

Самой частой жалобой, предъявляемой беременными с ХВГС и с сочетанием ХВГС и ВИЧ-инфекции, был астенический синдром, частота его встречаемости в группе пациенток с ХВГС составила 78,5% (51 женщина), а у пациенток с ХВГС на фоне ВИЧ-инфекции – 83,9% (47 женщин). Следует отметить, что в обеих группах выраженность этих синдромов была одинаковой на протяжении всей беременности.

Астенический синдром у пациенток с ХВГС – основной синдром, на который женщина может обратить внимание врача. Выраженность данного синдрома, как правило, достаточна, при этом больные отмечают значительную утомляемость и снижение работоспособности, явно неадекватные повседневным физическим нагрузкам. Как показывает практика, если нет других симптомов или синдромов, характеризующих поражение печени, астенический синдром у беременных с ХВГС не получает должной интерпретации или этиологической расшифровки. Однако необходимо учесть, что астенический синдром является часто ведущей жалобой и у здоровых беременных, часто затрудняет диагностику основного заболевания.

Частота цитолитического синдрома (повышения уровня трансаминаз сыворотки крови) составила 85,4% (48 женщин) в группе беременных с ХВГС на фоне ВИЧ-инфекции, и 23,1% (15 женщин) только инфицированных ВГС. При этом следует отметить, что цитолитическая активность в группе моноинфекции отличалась по триместрам, наибольшая цитолитическая активность наблюдалась в I триместре.

Многие авторы отмечают положительное влияние беременности на течение гепатита С вследствие физиологической иммуносупрессии, которая возникает при беременности, ослабевает аутоиммунный компонент в развитии повреждения печеночной ткани, который запускает ВГС. Видимо, вследствие этих моментов, можно интерпретировать такую зависимость цитолитического синдрома от триместра беременности при моноинфицировании.

Гепатоспленомегалия – третий по своей частоте синдром у пациенток с ХВГС. В группе пациенток с сочетанием ХВГС и ВИЧ-инфекции его частота составила 35,7% (20 пациенток) и существенно не отличалась по триместрам. В то время, как в группе женщин с моноинфекцией этот синдром встречался в 4 раза реже.

Гепатоспленомегалия у пациенток с хроническим гепатитом достаточно своеобразный синдром: увеличение печени и селезенки носит при этом невыраженный характер, обращает на себя внимание консистенция печени и селезенки, – мягкоэластическая с закругленным краем, при пальпации

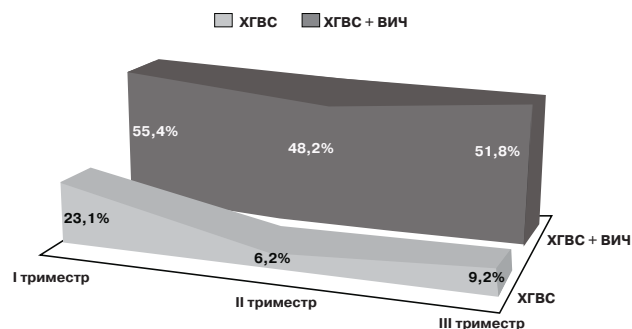
обычно безболезненная. Выраженность гепатоспленомегалии нарастает по мере прогрессирования заболевания, является клиническим эквивалентом активности заболевания и отражает реакцию ретикулоэндотелиальной системы на персистенцию вируса.

Мезенхимально-воспалительный синдром – клинко-лабораторный синдром, который диагностировался нами в группах пациенток на основании повышения уровня тимоловой пробы, диспротеинемии, субфебрилитета, повышения уровня воспалительных белков. Частота этого синдрома в группе беременных с ХВГС на фоне ВИЧ-инфекции составила 30,4% (17 пациенток), при этом в группе с моноинфекцией данный синдром наблюдался только у одной пациентки.

Холестатический синдром мы диагностировали на основании клинических проявлений (кожного зуда), изменений лабораторных показателей (повышения уровня щелочной фосфатазы и гамма-глутаминтранспептидазы) у пациенток с ХВГС на фоне ВИЧ-инфекции. Частота его составила 17% (у 10 пациенток), а в группе с моноинфекцией данный синдром встречался в 4,6% случаев (3 пациентки) и наблюдался только в I триместре.

Синдром печеночно-клеточной недостаточности диагностировали по ряду симптомов: снижение уровня ПТИ, альбуминов, холестерина, фибриногена в сыворотке крови и признаков геморрагического синдрома. В нашей работе данный синдром был диагностирован у 1 пациентки с ХВГС на фоне ВИЧ-инфекции.

Анализируя изложенное выше, наибольшая частота синдромов, характеризующих собственно поражение печени, была у беременных с ХВГС на фоне ВИЧ-инфекции, за исключением одного синдрома – астенического. Выраженность астенического синдрома в нашем наблюдении была практически одинакова как у беременных с ХВГС, так и у беременных с сочетанием ВГС и ВИЧ-инфекции. Скорее всего, это можно объяснить тем, что астенический синдром достаточно часто наблюдается у беременных и не может в данном случае рассматриваться как специфический синдром для ХВГС. Следует отметить, что у пациенток с моноинфекцией (ХВГС) наличие данных синдромов было более выражено в I триместре. А в группе с микст-инфицированием (ХВГС+ВИЧ) такой зависимости не отмечалось (рисунок).



Частота цитолитической активности по триместрам в исследуемых группах беременных

Выраженная клиническая симптоматика гепатита С во время беременности у женщин с ВИЧ-инфекцией свидетельствует об активности гепатита С, а, следовательно, о репликации вируса в крови, о высокой вирусной нагрузке и о возможности вертикальной передачи гепатита С. Механизмы прогрессирования ХВГС во время беременности у женщин с ВИЧ-инфекцией могут включать в себя как прямые эффекты вируса, так и иммунологические нарушения, в частности усиления апоптоза или подавление специфического ответа Т-клеток в отношении ВГС. ВИЧ вызывает усиление секреции цитокинов, которые усиливают воспаление и фиброз печени. Препараты, применяемые во время беременности для профилактики перинатальной трансмиссии ВИЧ-инфекции, также являются гепатотоксичными и могут способствовать прогрессированию поражения печени. Однако проведение ВААРТ во время беременности снижает активность ВИЧ-инфекции и опосредованно (путем уменьшения выраженности иммуносупрессии) активность репликации ВГС.

### Выводы

1. Средний возраст в I группе составил  $25,21 \pm 3,1$  года; в группе II несколько выше –  $27,78 \pm 4,3$ , но различия статистически незначимы. Это свидетельствует о том, что ВИЧ-инфицирование и инфицирование гепатитом С происходит у женщин молодого возраста, и учитывая их высокий социаль-

ный, сексуальный и репродуктивный потенциал, возникает беспокойство как по развитию эпидемий ВИЧ-инфекции и гепатита С, так и возможных негативных социально-экономических и демографических последствий для общества.

2. Среди беременных с ХВГС у 46 (70,8%) гепатит был впервые диагностирован во время беременности. Выявление ВИЧ-инфекции во время беременности у женщин при сочетании ВИЧ-инфекции и ХВГС составило 34 (60,7%). Это еще раз доказывает необходимость обследования женщин на этапе прегравидарной подготовки для прогнозирования осложнений беременности с учетом инфекционной патологии, а также для снижения перинатальной передачи ВИЧ-инфекции и гепатита С.

3. Наличие выраженной клинической симптоматики гепатита С во время беременности у женщин с ВИЧ-инфекцией свидетельствует об активности гепатита С, а, следовательно, о репликации вируса в крови, о высокой вирусной нагрузке и о возможности вертикальной передачи гепатита С.

Установленные особенности клинического течения гепатита С во время беременности у женщин с ВИЧ-инфекцией требуют дальнейшего изучения для разработки лечебно-профилактических мероприятий, направленных на снижение активности гепатита С у ВИЧ-инфицированных пациентов во время беременности, и опосредованно снизить перинатальную трансмиссию гепатита С.

### Клінічні особливості перебігу хронічного гепатиту С у вагітних на тлі ВІЛ-інфекції

**А.В. Бдюлева**

У статті представлені порівняльні результати клінічного перебігу хронічного гепатиту С під час вагітності у жінок з моноінфікуванням і з поєднанням хронічного вірусного гепатиту С та ВІЛ-інфекції. Отримані дані свідчать, що у жінок з міст-інфікуванням клінічні симптоми гепатиту С більше виражені протягом усієї вагітності. Тобто, реплікація вірусу в крові та високе вірусне навантаження призводять до більш високої перинатальної трансмісії гепатиту С, ніж у групі жінок з моноінфекцією.

**Ключові слова:** ВІЛ-інфекція, хронічний вірусний гепатит С, вагітність, перинатальна трансмісія.

### Clinical features of chronic hepatitis C in pregnant on the background of HIV

**A.V. Bdyuleva**

Presenting comparative results of the clinical course of chronic hepatitis C during pregnancy in women with mono-infection with a combination of chronic hepatitis C and HIV infection. The findings showed that women with the mixed infection with clinical symptoms of hepatitis C are more pronounced during pregnancy, indicating that the activity of hepatitis C, and hence on the replication of the virus in the blood of a high viral load and a higher perinatal transmission of hepatitis C than in the group mono-infection.

**Key words:** HIV infection, chronic hepatitis C, pregnancy, perinatal transmission.

### Сведения об авторе

**Бдюлева Анна Викторовна** – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: anna\_bd@mail.ru

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Давидюк І.О. Клініко-діагностичні особливості перебігу хронічного гепатиту С у осіб, які інфіковані вірусом імунодефіциту людини. Автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.13 / І.О. Давидюк; Вінниць. мед. ун-т ім. М.І. Пирогова МОЗ України, ДУ «Ін-т епідеміології та інфекц. хвороб ім. Л.В. Громашевського НАМН України. – К., 2013. – 16 с.
2. Жилка Н.Я. Медико-соціальне обґрунтування системи профілактики передачі ВІЛ-інфекції від матері до дитини: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.02.03, 14. 01.\*1 / Н.Я. Жилка; ДУ Ін-т стратегіч. досліджень, Нац. мед. академ. післядиплом. освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України. – К., 2011. – 39 с.
3. Кириченко Т.С. Клініко-лабораторна характеристика ВІЛ/ХГС ко-інфекції на фоні призначення антиретровірусної терапії / Т.С. Кириченко, Т.І. Коваль // Вісник ВНДЗУ. – 2011. – № 10. – С. 168 – 171.
4. Клінічний протокол діагностики та лікування вірусного гепатиту С у дорослих, хворих на ВІЛ-інфекцію / [В.Ф. Марієвський, А.О. Боброва, С.М. Антопяк та ін.]. – К., 2009. – 41 с.
5. Клинико-организационное руководство по профилактике передачи ВИЧ-инфекции от матери к ребенку. Институт Здоровья Семьи. – Москва, 2009. – 75 с.
6. Хронический гепатит С у ВИЧ-инфицированных пациентов / С.В. Моисеев, Г.М. Кожевникова, В.Г. Абдурахманов [и др.] // Клини. фармакология и терапия. – М., 2011. – Том 20, № 4. – С. 62 – 68.
7. Хронічний гепатит С у хворих на ВІЛ-інфекцію / О.С. Андросова, І.О. Давидюк, А.О. Гаврилюк, М.В. Семанів // Вісн. морфології. – Вінниця, 2012. – Том 18, № 1. – С. 123 – 128.

8. Чемич М.Д. Клініко-епідеміологічні особливості ВІЛ-інфекції / М.Д. Чемич, А.І. Поддубна // Вісник Сум ДУ. Серія Медицина. – 2009. – № 2. – С. 173–184.
9. Шахгильдян В.И. Спектр, особенности клинического течения, диагностика оппортунистических и сопутствующих заболеваний у ВИЧ-инфицированных больных инфекционного стационара г. Москвы / В.И. Шахгильдян, Т.Е. Васильева, А.Б. Перегудова // Тер. Архив. – 2008. – № 80. – С. 10 – 18.
10. Anand A. Knowledge of HIV status, sexual risk behaviors and contraceptive need among people living with HIV in Kenya and Malawi / A. Anand, R.W. Shiraishi // AIDS. – 2009. – Vol. 23. – P. 1565 – 1573.
11. Attia S. Sexual transmission of HIV according to viral load and antiretroviral therapy: systematic predicts risk of heterosexual HIV-1 transmission / S. Attia, M. Egger, M. Muller // AIDS. – 2009. – Vol. 23. – P. 1397 – 1404.
12. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection // Hepatology. – 2011.
13. Getting to zero/ 2011 – 2015 Strategy. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS) [Electronic resource] – Access mode: [http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2010/JC2034\\_UNAIDS\\_Strategy\\_en.pdf](http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2010/JC2034_UNAIDS_Strategy_en.pdf). – Title from screen.

Статья поступила в редакцию 05.06.2014

# Хронический цервицит и ВПЧ-инфекция в репродуктивном возрасте. Пути снижения диагностической и лечебной агрессии

Т.С. Качалина, Н.М. Шахова, О.В. Качалина, Д.Д. Елисеева

ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздравсоцразвития России

Акушерство, гинекология и репродукция. 2012; N4: с.6-12

В работе обоснована актуальность проблемы ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки в репродуктивном возрасте. В процессе наблюдения 170 пациенток были предложены подходы к совершенствованию методов вторичной профилактики рака шейки матки (РШМ) путем оптимизации неинвазивной диагностики ВПЧ-ассоциированных цервицитов как ранних предраковых показателей. Учитывая рост заболеваемости РШМ в репродуктивном возрасте, рассмотрены варианты тактики ведения пациенток с папилломавирусной инфекцией (ПВИ) на основе комплементарного использования традиционных методов и новых оптических технологий – оптической когерентной томографии (ОКТ) на диагностическом этапе и фотодинамической терапии (ФДТ) в качестве лечебного метода. В работе обоснована целесообразность применения свечей Полижинакс на разных этапах ведения пациенток с хронической ПВИ и новой модификации ОКТ (скорость получения изображений – 8–10 кадров в секунду), которая позволяет определить размер основного и резервуарного очагов инфекции, что максимально исключает случайные биопсии и, в свою очередь, позволяет в динамике оценивать поверхность эктоцервикса после лечения. Авторы полагают, что использование предлагаемой тактики при хронических цервицитах, ассоциированных с ВПЧ, позволит оптимизировать диагностический процесс, исключив необоснованные травматизации шейки матки, а также обосновать щадящее лечебное воздействие у женщин репродуктивного возраста.

**Ключевые слова:** папилломавирусная инфекция (ПВИ), вирус папилломы человека (ВПЧ), Полижинакс, оптическая когерентная томография, ОКТ, ВПЧ-ассоциированные заболевания шейки матки, фотодинамическая терапия (ФДТ).

В работе обоснована актуальность проблемы ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки в репродуктивном возрасте. В процессе наблюдения 170 пациенток были предложены подходы к совершенствованию методов вторичной профилактики рака шейки матки (РШМ) путем оптимизации неинвазивной диагностики ВПЧ-ассоциированных цервицитов как ранних предраковых показателей. С учетом роста заболеваемости РШМ в репродуктивном возрасте рассмотрены варианты тактики ведения пациенток с папилломавирусной инфекцией (ПВИ) на основе комплементарного использования традиционных методов и новых оптических технологий – оптической когерентной томографии (ОКТ) на диагностическом этапе и фотодинамической терапии (ФДТ) в качестве лечебного метода. В работе обоснована целесообразность применения капсул Полижинакс на разных этапах ведения пациенток с хронической папилломавирусной инфекцией (ПВИ) и новой модификации ОКТ (скорость получения изображений – 8–10 кадров в секунду), которая позволяет определить размер основного и резервуарного очагов инфекции, что максимально исключает случайные

биопсии и позволяет в динамике оценивать поверхность эктоцервикса после лечения. Авторы полагают, что использование предлагаемой тактики при хронических цервицитах, ассоциированных с ВПЧ, позволит оптимизировать диагностический процесс, исключив необоснованные травматизации шейки матки, а также обосновать щадящее лечебное воздействие у женщин репродуктивного возраста.

Инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), являются одной из самых распространенных причин обращения женщин к гинекологу.

Среди вирусных ИППП наибольшего внимания заслуживает возрастающая заболеваемость ПВИ, инфицированность сексуально активного населения планеты которой составляет 20–60% [6]. У 94,9% женщин, страдающих ИППП, выявляется ДНК вируса папилломы человека (ВПЧ). За последнее десятилетие число инфицированных ВПЧ, по данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ, 2004), увеличилось более чем в 10 раз и составляет 23,5% населения. Проблема диагностики и лечения заболеваний, ассоциированных с ВПЧ за последнее десятилетие, является актуальной в связи с резким ростом заболеваемости, значительной контагиозностью и высоким онкогенным потенциалом данного возбудителя в разных возрастных группах. Частота инфицирования ВПЧ в возрастной группе 16–29 лет составляет 45–81%, однако эти цифры не регистрируют субклинические и латентные формы инфекции. Субклинические формы – плоские кондиломы, вирусные цервициты и вагиниты – являются причиной частых обращений больных к врачам с жалобами на дискомфорт, обусловленный зудом, жжением, обильными выделениями, рецидивирующим бактериальным вагинозом и кандидозом. В большинстве случаев у таких пациенток возникают обострения клинических симптомов перед каждой менструацией [8]. Латентное течение ПВИ характеризуется отсутствием клинических и морфологических изменений при обнаружении ДНК-вируса. У 5–15% пациенток ВПЧ вызывает хроническое воспаление шейки матки (ВПЧ-ассоциированный цервицит), реже – вульвы и влагалища. Наиболее часто неблагоприятное течение и исход ПВИ шейки матки отмечается среди женщин с сочетанной вирусно-бактериальной, вирусно-грибковой инфекцией нижнего отдела генитального тракта. Кроме того, при таких сочетаниях наблюдается затяжное течение заболевания с большим числом рецидивов.

ВПЧ является доказанным экзогенным этиопатогенетическим фактором в развитии цервикальной интраэпителиальной неоплазии (ЦИН), а у 15–20% – РШМ, поэтому некоторые авторы (Ann Roman, Helena Spartz, Darron R. Brown, 2012) рассматривают ВПЧ-ассоциированный цервицит как ранний показатель предракового состояния. Частота прогрессии ЦИН в более высокую степень или инвазивный рак колеблется в очень широких пределах от 1,4% до 60%. В настоящее время не существует ни одного метода прогнозирования течения и времени длительности ЦИН у конкрет-

ной больной. Поэтому лечебная тактика должна быть адекватна на начальных этапах естественного процесса развития данной патологии.

За последние 20 лет количество больных РШМ *in situ* и инвазивным раком в позднем подростковом возрасте и в начале третьей декады жизни диагностируется чаще (Philip J. DiSaia, 2011). Так, в группе женщин до 30 лет рост заболеваемости РШМ за период с 1993 по 2002 г. составил 150%. Медиана возраста больных РШМ *in situ* снизилась с 40 до 28 лет, она на 10–15 лет меньше аналогичного показателя у пациенток с инвазивным раком.

Тем не менее, некоторые исследователи утверждают, что ДНК ВПЧ убиквитарная и распространена повсеместно, и вероятность ее обнаружения в женских половых органах достаточно высока. По их мнению, даже ВПЧ высокого канцерогенного риска обычно вызывают умеренные транзиторные цитологические изменения и редко ведут к ЦИН высокой степени или инвазивному раку.

Подобные научные противоречия привели к проблеме отсутствия единого подхода к диагностике и лечению ВПЧ-ассоциированных заболеваний шейки матки в нашей стране. Практикующие врачи определяют тактику ведения таких пациенток, основываясь на личных предпочтениях, выбирая между длительным консервативным лечением и хирургической агрессией. В обоих случаях велик процент тактических ошибок из-за отсутствия новых диагностических технологий и недостаточной эффективности методов выявления цервикальной патологии. Подобные ошибки в первом случае зачастую влекут прогрессирование, осложнение процесса, возникновение онкологической ятрогенной патологии либо, при излишней онкологической настороженности врача, приводят к неоправданному радикализму и трудностям в осуществлении репродуктивного потенциала пациенток. К примеру, статистический анализ результатов гистологического исследования фрагментов шейки матки, полученных после эксцизий, показал необоснованность данной тактики в 80% случаев среди врачей районных больниц Нижегородской области и 18,5% – среди врачей областной клинической больницы Нижнего Новгорода.

Актуальность данной проблемы диктует необходимость внедрения в практику новых диагностических технологий и щадящих методов лечения у пациенток репродуктивного возраста.

**Цель исследования:** повысить эффективность неинвазивных методов диагностики ВПЧ-ассоциированных цервицитов и обосновать дифференцированную тактику лечения данной патологии у женщин репродуктивного возраста.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследовано 170 пациенток в возрасте от 17 до 46 лет с ПВИ. Пациентки, у которых в процессе обследования были диагностированы интраэпителиальные поражения высокой степени тяжести (HSIL) в соответствии с классификацией Бетесда, из дальнейшего исследования были исключены.

Все пациентки, вошедшие в исследование, по результатам обследования на ВПЧ с типированием и определением вирусной нагрузки, были разделены на 3 группы: ВПЧ высокого канцерогенного риска были выявлены в 53% случаев; ВПЧ низкого канцерогенного риска – в 16%; ДНК ВПЧ не было обнаружено у 31% пациенток.

Всем пациенткам было проведено комплексное обследование, включающее несколько этапов диагностики: оптическая когерентная томография с кольпоскопией (ОКТ-кольпоскопия), оценка биоты нижнего отдела половых органов с назначением при необходимости этиотропного лечения и восстановлением лактофлоры, повторная ОКТ-кольпоскопия, жидкостная цитология, иммуноцитохимическое определение он-

комаркера p16ink4a, определение онкобелка E7 ВПЧ 16-го и 18-го типов, биопсия шейки матки, выскабливание канала шейки матки по показаниям. ОКТ-кольпоскопия включает в себя расширенную кольпоскопию с применением традиционных тестов и использованием терминологии, принятой в г. Рио-де-Жанейро в 2011 г., и параллельное ОКТ-сканирование с помощью «скоростной» модификации прибора ОКТ-1300У (ИПФ РАН, ООО «Биотехмед», Н. Новгород). Для получения изображения зонд приставляли к кольпоскопически визуализируемой зоне интереса и фиксировали легким прижатием на 5–7 с. Сбор и отражение данных на мониторе компьютера осуществляли в режиме реального времени с использованием программ, входящей в комплект ОКТ-установки.

Оценка биоты нижнего отдела половых органов осуществлялась с помощью качественного ПЦР-анализа на абсолютные патогены и исследования биоценоза урогенитального тракта методом «Фемофлор» с последующим восстановлением вагинального биоценоза с применением капсул Полижинакс на первом этапе.

Полижинакс выпускается «Лабораторией Иннотек Интернациональ» (Франция) в виде влагалитических капсул; является комплексным препаратом, в состав которого входят 2 антибиотика бактерицидного действия – неомицин и полимиксин В, а также противогрибковый антибиотик нистатин и гель диметикон.

Неомицин (в одной капсуле содержится 35 000 МЕ), являясь аминогликозидом широкого спектра действия, активен в отношении большинства грамположительных и грамотрицательных кокков, грамположительных палочек, таких, как коринебактерии и *Mycobacterium tuberculosis*, грамотрицательных бактерий, в частности *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Proteus vulgaris*.

Полимиксин В (в одной капсуле содержится 35 000 МЕ) – полипептидный антибиотик, активен в основном в отношении таких грамотрицательных бактерий, как *Pseudomonas aeruginosa*, исключая *Proteus* и *Neisseria*, а также *in vitro* в отношении *Ureaplasma urealyticum*. Большинство анаэробных микробов устойчивы к этим двум антибиотикам.

Нистатин (в одной капсуле содержится 100 000 МЕ) оказывает *in vitro* и *in vivo* фунгицидное и фунгистатическое действие на грибы рода *Candida*, а также на грибы родов *Histoplasma*, *Coccidioides*, *Cryptococcus*. Гель диметикон является активным компонентом препарата с функцией распространения основных его элементов по всей поверхности влагалитца, он также обладает успокаивающим, защитным действием на воспаленную слизистую оболочку влагалитца.

Для цитологического исследования материала забирали из канала шейки матки, переходной зоны и экзоцервикса с помощью одноразовой цервикальной щеточки cyto-brush, а при III типе зоны трансформации – с помощью щеточки cervix-brush. Оценку результатов цитологического исследования производили согласно классификационной системе Папаниколау в соотношении с классификациями Бетесда и ЦИН. Иммуноцитохимическое определение онкомаркеров p16ink4a и E7 ВПЧ 16-го и 18-го типов, гистологическое исследование проводили по общепринятой методике. Забор материала для морфологической оценки осуществляли с помощью биопсийной петли для радиоволновой хирургии.

В качестве одного варианта лечения применяли ФДТ, в основе которой лежит фотохимическая реакция введенного в организм фотосенсибилизатора, в нашем исследовании – Фотодитазина и лазерного излучения определенной длины волны в аэробных условиях. В результате этой реакции выделяются активные формы кислорода, разрушающие пораженные клетки. ФДТ позволяет не только выполнить локальную деструкцию патологических очагов эпителия, где произошла



клиническая манифестация ПВИ, но и воздействовать на резервуар ВПЧ в латентном состоянии или недиагностированной субклинической форме, который остается в окружающих тканях и может являться основой для дальнейшего развития онкопатологии. Всем пациенткам назначался комплексный препарат Полижинакс по 1 капсуле 6 дней до и по 1 капсуле 6 дней после процедуры ФДТ с целью профилактики воспалительных осложнений при отхождении некрозов.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст обследованных пациенток составил от 17 до 46 лет (средний возраст – 29 лет). Большинство женщин находилось в возрастной группе до 30 лет (69%), что подтверждает многочисленные данные международных и отечественных исследований о том, что у женщин молодого возраста ВПЧ-ассоциированная патология встречается чаще, однако и в зрелом возрасте является актуальной проблемой.

При первом визите всем пациенткам проводилась ОКТ-кольпоскопия. Согласно общим положениям по кольпоскопической классификации Рио-де-Жанейро неадекватная картина отмечалась в 87% случаев из-за проявлений воспаления, контактных кровотечений, рубцовых деформаций, III типа зоны трансформации. При ОКТ-зондировании влагалищной порции шейки матки у 66% пациенток были получены изображения в соответствующей желто-коричневой палитре, где оттенки желтого соответствуют большей, а оттенки коричневого – меньшей оптической плотности. Данные изображения были отнесены к доброкачественным из-за наличия субэпителиальных включений, нормальной скорости угасания сигнала и четкой двуслойности изображения, где верхний слой имеет меньшую оптическую плотность, чем нижний. Кроме доброкачественности, изображения отражали интенсивность воспалительного процесса эктоцервикса: явное усиление, ветвистость сосудистого рисунка, отек стромы, оцениваемый с помощью сниженной скорости угасания оптического сигнала.

В остальных 23% случаев были получены сомнительные изображения, характеризующиеся двуслойностью с одинаковой оптической плотностью слоев, либо наличием оптически более плотного верхнего слоя, либо с локусами злокачественного (быстроугасаемого) сигнала.

У 75% пациенток наблюдалась сопутствующая патология шейки матки, из них у 70% женщин ПВИ протекала на фоне эктопии либо эктропиона, рубцовая деформация цервикса отмечалась в 13% случаев, эндометриоз шейки матки – в 8%, полипы канала шейки матки – у 3,5% обследованных пациенток.

Генитальные кондиломы как клиническая форма течения ПВИ были выявлены у 9,5% пациенток, в 3,5% случаев были диагностированы кондиломы шейки матки, в 5% – вульвы и влагалища. Частота встречаемости данной патологии при беременности составила 62,5% случаев.

Лечение генитальных кондилом являлось обязательным этапом ведения пациенток с ВПЧ-ассоциированными цервицитами. С профилактической целью на 6 дней пациенткам перед лечебными манипуляциями назначали капсулы Полижинакс, обладающие не только выраженными антибактериальными и фунгицидными свойствами, но и успокаивающим, репаративным действием на воспаленную слизистую оболочку.

Выбор метода определяли в зависимости от вида образований, их размера, обширности поражения, необходимости гистологического исследования; осуществляли криодеструкцию либо эксцизию и деструкцию с помощью аппарата радиоволновой хирургии «Сургитрон».

На втором этапе диагностического исследования устанавливали этиологию воспалительного процесса.

По нашим данным, ПВИ чаще всего сочетается с уреоплазмозом (в 35% случаев) и кандидозом (в 10% случаев), в

7,5% случаев у пациенток с ПВИ был обнаружен микоплазмоз, в 5% – гонорея и цитомегаловирус, в 2,5% – трихомоназа и хламидиоз. В 30% случаев ВПЧ-инфекция протекала на фоне дисбаланса за счет снижения количества лактобактерий, а в 32,5% случаев – на фоне анаэробного дисбиоза.

Все пациентки получали соответствующую этиотропную терапию с последующим восстановлением лактофлоры влагалища и контролем эффективности лечения через 3–4 нед после его окончания. В качестве местного лечения использовали препарат Полижинакс.

Нами были обследованы 90 ВПЧ-позитивных пациенток с нарушением влагалищного биоценоза.

Клиническое и лабораторное исследование пациенток осуществляли до начала терапии Полижинаксом, через 12 дней и через 3–4 нед после окончания лечения.

Оценку эффективности терапии препаратом проводили по 3 критериям: 1) оценка общего состояния и самочувствия пациенток; 2) оценка клинических данных (по данным анамнеза и гинекологического осмотра); 3) оценка лабораторных бактериоскопических данных.

По результатам обследования и лечения выявлено общее улучшение состояния и купирование симптомов вагинита у абсолютного большинства пациенток (94%). Отмечено изменение клинической картины и субъективных ощущений: изменение характера бели, уменьшение раздражения, зуда, жжения. По данным гинекологического осмотра также отмечено улучшение состояния слизистой оболочки влагалища – уменьшение отечности и гиперемии. У большинства пациенток отмечен положительный бактериологический эффект препарата: подавление патогенной микрофлоры, в том числе грибов рода *Candida* (по данным бактериоскопии).

После проведенного восстановления биоценоза нижнего отдела половых органов и соответственно после купирования признаков воспаления на третьем диагностическом этапе проводили повторную ОКТ-кольпоскопию.

Слабовыраженные поражения эпителия шейки матки, то есть тонкий ацетобелый эпителий с неровными нечеткими краями, нежная пунктация и нежная мозаика (I степень по классификации Рио-де-Жанейро) были зарегистрированы в 84,5% случаев.

Кольпоскопические поражения II степени встречались в 8%, из них 4,7% пришлось на грубую мозаику и грубую пунктацию, а 3,3% случаев – на симптом «поражения в поражении». Кольпоскопических данных, подозрительных на инвазию, выявлено не было.

На третьем диагностическом этапе ОКТ-кольпоскопия имела прицельный характер: щуп ставили на зону максимальных кольпоскопических изменений для оценки ее оптической плотности и поиска злокачественных ОКТ-локусов.

Следующим этапом оптической диагностики было сопоставление кольпоскопических и ОКТ-границ, «поиск кольпоскопически замаскированных изменений» эпителия и субэпителиальных структур, которые могут быть расценены как резервуар инфекции.

Следующим важнейшим диагностическим шагом являлось контролируемое ОКТ-кольпоскопией прицельное цитологическое исследование, производимое методом жидкостной цитологии.

По результатам нашего исследования, у 87% пациенток цитологический мазок был отнесен к LSIL по классификации Бетесда, из них 59,7% – мазки типа ASCUS, то есть II класс мазка по Папаниколу, что соответствует признакам ПВИ по системе ЦИН, а 27,3% мазков были отнесены к III классу по Папаниколу или к ЦИН I. У 13% женщин была выявлена нормальная цитологическая картина.

Четвертый диагностический этап – иммуноцитохимическое определение онкобелков p16ink4a и E7 ВПЧ 16-го и 18-

го типов. Повышенный уровень экспрессии маркера p16ink4a, характерный для дисплазии многослойного плоского эпителия, был отмечен у 14,28% обследованных женщин. У 87,5% p16ink4a-позитивных пациенток цитологически была выявлена ЦИН I, негативная реакция у оставшихся 12,5% пациенток может свидетельствовать как о ложнопозитивных данных жидкостной цитологии и ложнонегативных данных определения онкомеркера p16ink4a, так и о реактивном характере дисплазии. Е7-положительные пациентки составляют, по нашим данным, 78,33% среди женщин, страдающих ВПЧ-ассоциированными цервицитами. У 30,77% пациенток с цитологически подтвержденной ЦИН I онкобелок Е7 16-го и 18-го типов ВПЧ был отрицательным, что может свидетельствовать о том, что ВПЧ находился в клетке в эпсомальной форме либо ЦИН I развилась на фоне других высокоонкогенных типов ВПЧ.

Гистологическое исследование должно быть заключительным диагностическим этапом, так как этот метод является инвазивным, травматичным и может нарушить репродуктивные планы пациентки. Показаниями к проведению биопсии пациенткам с ВПЧ-ассоциированными цервицитами, по нашему мнению, являются: наличие злокачественных ОКТ-локусов при отсутствии данных за HSIL по данным жидкостной цитологии; LSIL без положительной динамики при проведении патогенетической терапии и динамическом наблюдении 18–24 мес; планирование сеанса ФДТ; возраст пациентки более 35 лет; невозможность дальнейшего наблюдения. При III типе зоны трансформации обязательным является выскабливание канала шейки матки. Биопсия должна быть ОКТ-кольпоскопически ориентированной и максимально щадящей, поэтому в нашем исследовании мы применяли методы радиоволновой хирургии, что позволяло контролировать размер иссекаемого участка, глубину биопсии, получать образцы с минимальными коагуляционными повреждениями.

При выборе тактики дальнейшего ведения пациентки были разделены на три группы, в зависимости от конкретной клинической ситуации и согласно совокупности полученных результатов на этапах диагностики.

Сорока процентам пациенток, у которых имело место сочетание доброкачественного типа ОКТ, кольпоскопических изменений I степени, LSIL, p16ink4a-негативной реакции, была определена тактика активного динамического наблюдения после курса противовирусной и иммуномодулирующей терапии при Е7-отрицательной реакции или нескольких курсов – при Е7-положительной реакции, в том числе и в группе планирующих беременность женщин.

Восемнадцать процентам пациенток при наличии злокачественных ОКТ-локусов, кольпоскопических изменений I–II степени, LSIL, p16ink4a-негативной или позитивной реакции было выполнено прицельное гистологическое исследование, ФДТ, далее тактика ведения пациенток соответствовала 1-й группе.

Всем пациенткам через 10 дней после процедуры ФДТ с профилактической целью назначали капсулы Полижинакс. Гель диметикон способствует ускорению процессов заживления многослойного плоского эпителия эктоцервикса после отхождения некрозов.

В 42% случаев при персистирующей субклинической ПВИ более 18–24 мес тактика ведения пациенток соответствовала 2-й группе.

Ни у одной пациентки 2-й и 3-й групп не было отмечено возможных воспалительных осложнений после ФДТ.

Всем небеременным больным с ВПЧ-ассоциированным цервицитом проводили противовирусное и иммуномодулирующее лечение и вакцинацию квадριвалентной вакциной с целью профилактики повторного инфицирования.

ОКТ-кольпоскопия на первом диагностическом этапе позволяет в режиме реального времени исключить инвазивную патологию шейки матки, оценить интенсивность воспалительного процесса и морфофункциональные особенности поверхностных и подповерхностных слоев исследуемой ткани. Таким образом, ОКТ повышает информативность кольпоскопии.

На втором диагностическом этапе ОКТ-кольпоскопия, при наличии адекватной кольпоскопической картины, позволяет после лечения осуществлять динамический контроль по всей поверхности эктоцервикса, определить истинные размеры изменений и обнаружить резервные очаги ВПЧ, что важно при планировании светового пятия при ФДТ, оценить локусы максимальных изменений с целью прицельного забора материала для цитологического или гистологического исследования, а также проводить ОКТ-контроль после ФДТ.

Применение капсул Полижинакс целесообразно на втором этапе обследования пациенток с хроническим экзоцервицитом на фоне ПВИ для санации влагалища и достижения адекватной кольпоскопической картины, необходимой для осуществления третьего этапа ведения пациенток с данной патологией.

ФДТ показана в случае персистенции в субклинической ПВИ более 18–24 мес или при обнаружении резервуарных очагов с помощью ОКТ-кольпоскопии. После ФДТ обосновано назначение 12-дневного курса капсул Полижинакс для ускорения процессов эпителизации шейки матки и отторжения некрозов.

По нашему мнению, использование предлагаемой тактики при хронических цервицитах, ассоциированных с ВПЧ, позволит оптимизировать диагностический процесс, исключить неадекватные травматизации шейки матки, а также обосновать щадящее лечебное воздействие у женщин репродуктивного возраста.

### **Хронічний цервіцит та ВПЛ-інфекція в репродуктивному віці. Шляхи зниження діагностичної та лікувальної агресії** **Т.С. Качалина, Н.М. Шахова, О.В. Качалина, Д.Д. Єлісєєва**

У роботі обґрунтовано актуальність проблеми ВПЛ-асоційованих захворювань шийки матки в репродуктивному віці. У процесі спостереження 170 пацієнток були запропоновані підходи до вдосконалення методів вторинної профілактики раку шийки матки (РШМ) шляхом оптимізації неінвазивної діагностики ВПЛ-асоційованих цервіцитів як ранніх передракових показників. Враховуючи зростання захворюваності РШМ у репродуктивному віці, розглянуті варіанти тактики ведення пацієнток з папіломавірусною інфекцією (ПВІ) на основі комплементарного використання традиційних методів і нових оптичних технологій-оптичної когерентної томографії (ОКТ) на діагностичному етапі та фотодинамічної терапії (ФДТ) як лікувального методу. У роботі обґрунтовано доцільність застосування свічок Поліжинакс на різних етапах ведення пацієнток з хронічною ПВІ і нової модифікації ОКТ (швидкість отримання зображень – 8–10 кадрів в секунду), яка дозволяє визначити розмір основного і резервуарного вогнища інфекції, що максимально виключає випадковий біопсії і, в свою чергу, дозволяє в динаміці оцінювати поверхню ектоцервикса після лікування. Автори вважають, що використання запропонованої тактики при хронічних цервіцитах, асоційованих з ВПЛ, дозволить оптимізувати діагностичний процес, виключивши необґрунтовані травматизації шийки матки, а також обґрунтувати щадне лікувальний вплив у жінок репродуктивного віку.

**Ключові слова:** папіломавірусна інфекція (ПВІ), вірус папіломи людини (ВПЛ), Поліжинакс, оптична когерентна томографія, ОКТ, ВПЛ-асоційовані захворювання шийки матки, фотодинамічна терапія (ФДТ).

## Chronic cervicitis and HPV-infection in reproductive period. routes to decrease diagnostic and treatment aggression

T.S. Kachalina, N.M. Shakhova, O.V. Kachalina, D.D. Eliseyeva

In present work urgency of the problem of HPV-associated cervical disease in reproductive age is justified. While monitoring 170 patients new approaches of improvement of cervical cancer secondary prevention methods were proposed. These methods optimize non-invasive diagnostics of HPV-related precancerous cervicitis as its early indicators. Taking into account increase in incidence of cervical cancer in reproductive age, various tactics of patients with human papilloma virus infection (HPV) follow up based on complementary usage of traditional methods and new optical technologies – optical coherence tomogra-

phy (OCT) in the diagnostic phase and photodynamic therapy (PDT) as a treatment method were considered. We justify the expediency of treatment with Polygynax suppository at different therapy stages of patients with chronic HPV and use of new modification of OCT (speed imaging 8–10 frames per second), which allows to determine the size of the tank and the main foci of infection that maximally eliminates random biopsy and allows to assess surface of ectocervix after treatment in dynamics. The authors suppose that the use of the proposed tactics in chronic cervicitis associated with HPV, will optimize the diagnostic process by eliminating unjustified cervical trauma, as well as to justify sparing therapeutic effect in women of reproductive age.

**Key words:** HPV infection, human papilloma virus (HPV), Polygynax, optical coherence tomography (OCT), HPV associated cervical disease, photodynamic therapy (PDT).

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аглар Б.С., Броцман Г.Л., Шпирцер М. Клиническая кольпоскопия. Иллюстрированное руководство / Пер. с англ. под общей ред. В.Н. Прилепской. – М., 2012.
2. Барышников А.Н., Новиков В.В. Программированная клеточная смерть (апоптоз). Клиническая онкогематология: руководство для врачей. – М., 2007; 99–106.
3. Бауэр Г. Цветной атлас по кольпоскопии. – М., 2007; 288 с.
4. Дамиров М.М. Радиоволновые, криогенные и лазерные технологии в диагностике и лечении в гинекологии. – М., 2011.
5. Дисаи Ф.Дж., Крисман У.Т. Клиническая онкогинекология в 3 томах. Том 1. Перевод Е. Новикова, 2011.
6. Краснопольский В.И., Шипулина О.Ю., Мельник Т.Н., Михеева И.В., Серова О.Ф., Зароченцева Н.В., Беляя Ю.М. Инфицированность вирусом папилломы человека среди девочек-подростков в Московской области // Российский вестник акушера-гинеколога, 2010; 5: 46–49.
7. Кузнецова И.А. Диагностические возможности оптической когерентной томографии в оценке состояния шейки матки. Дисс. ... канд. мед. наук, 2003; 157 с.
8. Прилепская В.Н., Костава М.Н. Возможности терапии папилломавирусной инфекции // РМЖ, 2009; 17 (1): 16–19.
9. Роговская С.И. Практическая кольпоскопия. – М., 2011.
10. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция у женщин и патология шейки матки / 2-е изд., испр. и доп., М., 2011.

11. Роговская С.И., Аколова Е.С., Коган Е.А. Совершенствование лечебно-диагностических подходов к ВПЧ-инфекции гениталий // РМЖ, 2011; 20: 1238.
12. Роговская С.И. Папилломавирусная инфекция нижних отделов гениталий: клиника, диагностика, лечение: Дисс. ... д-ра мед. наук, 2003.
13. Серов В.Н. Изучение эффективности Полижинакса в лечении неспецифических бактериальных и грибковых кольпитов. – АГ-инфо, 2003.
14. Kanodia S., Fahey L.M., Kast W.M. Mechanisms used by human papillomavirus to escape the host immune response. Curr. Cancer. Drug. Targets. 2007; 7: 79–89.
15. Moscicki A.B., Ma Y. et al. The role of sexual behavior and HPV persistence in predicting repeated infections with new HPV types. Cancer. Epidemiol. Biomarkers. Prev. 2010 Aug.; 19 (8): 2055–2065.
16. Schiffman M., Castle P.E. The promise of global cervical-cancer prevention. N. Engl. J. Med. 2005; 353: 2101–2104.
17. Schiffman M.H., Kiviat N.B. et al. Accuracy and interlaboratory reability of human papillomavirus DNA testing By Hybrid Capture. J. Clin. Microbiol. 1995; 33: 545 p.
18. Wright T.C., Cox J.T. et al. American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. 2001 consensus guidelines for the management of women with cervical intraepithelial neoplasia. Am. J. Obstet. Gynaecol. 2003 Jul; 189 (1): 295–304.

## ПОЛІЖИНАКС вагінальні капсули ПОЛІЖИНАКС ВІРГО емульсія для інтравагінального введення, в капсулах

**Склад.** діючі речовини: 1 вагінальна капсула містить неоміцину сульфат 35 000 МО, поліміксин В сульфат 35 000 МО, ністатин 100 000 МО;

**Фармакотерапевтична група.** Протимікробні та антисептичні засоби для застосування у гінекології. Код АТС G01A A50\*\*.

**Показання.** Лікування вагітні, спричиненого чутливими до препарату мікроорганізмами, у тому числі:

- бактеріальний вагініт, спричинений банальною піогенною мікрофлорою;
- рецидивуючий неспецифічний вагініт;
- вагініт, спричинений грибами роду Candida;
- вагініт, спричинений змішаною інфекцією.

З метою профілактики інфекційних ускладнень Поліжинакс рекомендується перед початком будь-якого хірургічного втручання на статевих органах, перед аборт, встановлення внутрішньоматкового засобу, перед і після діатермокоагуляції шийки матки, перед проведенням внутрішньоматкових та внутрішньоуретральних обстежень, перед пологами.

**Поліжинакс Вірго.** Лікування вагітні, вульвовагініту, цервіциту бактеріального, грибкового або змішаного, що спричинені чутливою до компонентів препарату флорою у незапліднених дівчат.

**Протипоказання.** Підвищена чутливість до одного з компонентів препарату, застосування сперміцидів під час лікування, використання діафрагми та латексних контрацептивів.

**Спосіб застосування та дози.** Поліжинакс. Дорослим застосовувати інтравагінально ввечері перед сном 1 капсулу на добу. Курс лікування – 12 діб, профілактичний курс – 6 діб. Не припиняти лікування під час менструації. Поліжинакс Вірго. Одна капсула ввечері перед сном протягом 6 днів поспіль. Необхідно надіратися загостреній кінець капсули ножицями. Після цього вміст капсули вводять інтравагінально. Не припиняти лікування під час менструації.

**Побічні реакції.** При застосуванні препарату в рекомендованих дозах ризик виникнення небажаних ефектів є мінімальним. Побічні ефекти аміноглікозидів виявляються дуже рідко при їх вагінальному застосуванні. При локальному застосуванні препарату алергічні реакції (анафілактичний шок, кропив'янка), реакції місцевого подразнення та контактний дерматит бувають у поодиноких випадках.

**Застосування у період вагітності або годування груддю.** В клінічній практиці не відмічено мальформативних та фетотоксичних ефектів Поліжинаксу. Моніторинг вагітності щодо дослідження всіх можливих побічних впливів недостатній, щоб виключити всі ризики. Тому застосування в період вагітності можливе лише за призначенням лікаря в тих випадках, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода/дитини. В період лактації застосовувати з обережністю за

показаннями. При необхідності призначення препарату у період годування груддю, грудневигодування припиняють.

**Діти.** У дитячій практиці застосовується спеціальна лікарська форма – Поліжинакс Вірго.

**Особливості застосування.** Щоб уникнути передавання захворювання, пацієнтку необхідно попередити про користь окремих засобами особистої гігієни (мочалкою, рушником тощо), носіння білизни з натуральної бавовни. Під час лікування не користуватись гігієнічними тампонами, не використовувати контрацептивні ковпачки та презервативи з латексу та сперміциди. Для запобігання повторного зараження потрібне одночасне лікування статевого партнера.

**Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.** Препарат може блокувати дію місцевих сперміцидних контрацептивів. Слід мати на увазі, що Поліжинакс при одночасному застосуванні з латексним презервативом підвищує ризик розриву останнього.

**Фармакологічні властивості.** Фармакодинаміка. Властивості препарату складаються з властивостей, притаманних окремим складовим: неоміцину сульфат – аміноглікозидний антибіотик, що чинить бактеріцидну дію шляхом блокування функції бактеріальних рибосом у широкого спектра грампозитивних та грамотрибульних мікроорганізмів: *Corynebacterium* spp., *Staphylococcus* spp., *Mycobacterium tuberculosis*, *Enterococcus faecium*, *Escherichia coli*, *Enterobacter aerogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Prototheca vulgaris* тощо; поліміксин В сульфат – антибіотик поліпептидної природи, що діє бактеріцидно відносно переважно грамотрибульної флори, особливо *Pseudomonas aeruginosa*; чутливими є також штами *E. coli*, *Shigella*, *Klebsiella*, *Pasteurella*, *Serratia*, *Staphylococcus* spp., *Enterobacter*, *Salmonella*, *Haemophilus*, *Bordetella*. Поліміксин В порушує осмотичну резистентність мембран бактерій, є також активним відносно збудників, які перебувають у стадії спокою – поліенний антибіотик, що діє фунгіцидно або фунгістатично шляхом зв'язування ергостеролу цитоплазматичної мембрани грибів. Проявляє активність відносно *Candida* spp., *Histoplasma* spp., *Coccidioides* spp., *Cryptococcus* spp., *Aspergillus*, *Blastomyces dermatidis*. Резистентність до діючих речовин Поліжинаксу розвивається рідко та повільно.

Диметилполісілоксан (диметикон 1000), що міститься у препараті як допоміжна речовина, є органічною сполукою з високою молекулярною масою, що має обволікаючі властивості, протизапальну, репаративну та протисвербіжну дію, покращує трофічні процеси у слизовій оболонці піхви, а також запобігає проникненню активних компонентів препарату у слизову оболонку.

**Термін придатності.** 2 роки. Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.  
**Виробник.** Завод Іннотера Шузі, Франція. INNOTHERA CHOUZY, France.  
Реєстраційні посвідчення № UA/10193/01/01, UA/7254/01/01

# Роль комбинированных антибактериальных средств в комплексном лечении воспалительных заболеваний женских половых органов смешанной этиологии

Б.Г. Коган<sup>1</sup>, Г.Д. Гордеева<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Медицинский центр «Хелси энд Хэппи», г. Киев

<sup>2</sup>Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

В статье представлены результаты применения комбинированного антибактериального препарата Орципол (WORLD MEDICINE) при воспалительных заболеваниях женских половых органов смешанной этиологии, а также вагинальных капсул Биоселак (ROTAPHARM) для профилактики дисбиотических осложнений антибиотикотерапии. У 50 пациенток при наличии показаний к антибактериальной терапии использовали Орципол и Биоселак в комплексе лечебных мероприятий при цервицитах, аднекситах смешанной этиологии. Изучение динамики клинического статуса, лабораторных анализов, данных ультразвукового сканирования у исследуемых больных в процессе лечения и после него позволило установить высокую эффективность данной комбинации. У всех больных было достигнуто клиническое выздоровление (исчезновение симптомов обострения заболевания), частота элиминации возбудителей составила 92,0%.

**Ключевые слова:** цервицит, аднексит, микст-инфекции, лечение, профилактика дисбиоза влагалища, Орципол, Биоселак.

Высокая частота воспалительных заболеваний женских половых органов (ВЗЖПО) и их осложнений приводит к серьезным проблемам как в аспекте здоровья, репродуктивной функции, так и снижения качества жизни. Однако несмотря на большое количество научных исследований и практических рекомендаций, ВЗЖПО продолжают лидировать в структуре гинекологической заболеваемости [8, 9], что диктует необходимость поиска новых и усовершенствования существующих средств лечения данной патологии.

Основным этиологическим фактором ВЗЖПО являются инфекционные агенты, а также одну из ведущих ролей играет снижение иммунитета [6]. В связи с успехами микробиологии современные представления об этиологии гинекологических воспалительных заболеваний существенно изменились, утратила свое значение концепция об одном возбудителе заболевания. В настоящее время установлено, что в развитии ВЗЖПО важное значение имеют микробные ассоциации, повышающие вирулентность микроорганизмов, обладающие более выраженными патогенными свойствами, чем монокультуры.

По данным большинства исследователей последнего десятилетия, ВЗЖПО относят к смешанным полимикробным инфекциям, важнейшими возбудителями которых являются ассоциации грамположительных и грамотрицательных аэробных и анаэробных бактерий [1, 5]. Многих из этих микроорганизмов относят к условно-патогенным, которые являются представителями нормальной аутофлоры влагалища. Кроме того, возросла роль возбудителей инфекций, передающихся половым путем, среди которых важное место принадлежит хламидиям, уреоплазмам, микоплазмам. Особое значение

имеют смешанные инфекции (бактериально-хламидийные, бактериально-мико-уреаплазменные) [11]. Трудности диагностики трихомонадной инвазии иногда не позволяют в достаточной мере оценить частоту данного возбудителя в структуре микст-инфекций.

Таким образом, в ассоциацию возбудителей ВЗЖПО часто входят представители аутофлоры (Staphylococcus spp., Streptococcus spp., Clostridium spp., Listeria spp., Bacteroides spp., Mycobacterium spp., Haemophilus influenzae, Acinetobacter spp., Actinomyces spp., Corynebacterium spp., Enterococcus spp., Gardnerella vaginalis, Pseudomonas spp. и др.) [11]. Практически все микроорганизмы, входящие в состав влагалищного биоценоза, включая анаэробную флору, могут принимать участие в воспалительном процессе. Главную роль играют наиболее вирулентные микробы семейства Enterobacteriaceae (наиболее часто E. coli) и Staphylococcus spp. [2].

Весьма важное место занимают сексуально трансмиссивные инфекции – гонококки, хламидии, микоплазмы, трихомонады, которые способны поражать неповрежденный эпителий влагалища, канала шейки матки, эндометрия, маточных труб. При этом подготавливаются условия для инвазии менее вирулентных условно-патогенных микроорганизмов. Лечение, направленное только против одного, хотя и основного возбудителя, создает условия для развития хронических, рецидивирующих воспалительных заболеваний.

Микст-инфекция является важной проблемой, которая вносит значительные коррективы в понимание патогенеза ВЗЖПО и в тактику выбора антимикробной терапии. Недооценка значимости микробных ассоциаций может ухудшить результаты лечения урогенитальной инфекции. При наличии микст-инфекции во влагалище могут формироваться новые микробиоценозы, в которых происходит селекция персистирующих штаммов, создаются условия для хронизации процесса [1]. Смешанные инфекции или инфекции, развивающиеся на фоне влагалищного дисбактериоза, наблюдаются у трети пациенток с воспалительными заболеваниями влагалища [5].

Разнообразие возбудителей ВЗЖПО, необходимость применения сложных методов забора материала для бактериологического диагноза (лапароскопии), а также сложных микробиологических исследований для обнаружения облигатных анаэробов и многих микробов, передающихся половым путем, приводит к тому, что до начала антибактериальной терапии отсутствует бактериологический диагноз. Исходя из этого, антибактериальная терапия должна быть активной в отношении всех потенциальных возбудителей (грамположительных и грамотрицательных анаэробных и аэробных микробов, инфекций, передающихся половым путем).

Требования ВОЗ к препаратам для лечения половых инфекций предусматривают: эффективность не ниже 90%, низ-



кую токсичность и хорошую переносимость, медленное развитие устойчивости возбудителя к применяемым лекарственным средствам, возможность снижения кратности приема, а также возможность перорального применения [10].

Для лечения ВЗЖПО в амбулаторных условиях рационально использование пероральных антибактериальных препаратов с широким спектром действия. Учитывая широкий спектр возможных возбудителей, в структуру которых, как правило, входят анаэробные микробы, схемы лечения с включением антибиотиков и имидазолов являются наиболее рациональными и апробированными. В эти схемы включают два, иногда больше отдельных препаратов. Появившиеся в последние годы комбинированные антибактериальные средства позволяют проводить лечение одним препаратом, значительно повышают эффективность лечения, снижают лекарственную нагрузку на организм.

Приведенным выше свойствами обладает комбинированный антибактериальный препарат Орципол, одна таблетка которого содержит активные вещества: ципрофлоксацин (в форме гидрохлорида) – 582 мг; орнидазол – 500 мг.

Ципрофлоксацин активен в отношении грамположительных и грамотрицательных патогенов, включая штаммы, резистентные к пенициллинам, цефалоспорином и аминогликозидам. Орнидазол – синтетический препарат группы нитроимидазола с антибактериальным (антианаэробным) и противопаразитарным действием.

Спектр действия Орципола соответствует входящим в его состав орнидазолу и ципрофлоксацину: *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. (включая штаммы *S. pyogenes*), *Enterococcus* spp., *Enterobacter* spp., *H. Influenzae*, *Legionella* spp., *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Salmonella* spp., *Proteus* spp., *Shigella* spp., *N. gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *Bacteroides fragilis*, *Clostridium* spp., *Eubacterium* spp., *Fusobacterium* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Peptococcus* spp., *Gardnerella vaginalis*, а также *Trichomonas vaginalis* и др.

При различных неблагоприятных воздействиях (снижение иммунного статуса, гормональные нарушения, стрессовые ситуации, развитие гинекологических заболеваний инфекционного и неинфекционного генеза) в половом тракте происходят качественные и количественные изменения микрофлоры [2]. Одним из факторов нарушения биоценоза влагалища является нерациональная антибиотикотерапия. Эффективность лечения ВЗЖПО зависит не только от качества этиотропной терапии и элиминации возбудителя, а и от восстановления и нормализации влагалищного биоценоза. Основными средствами, которые служат этой цели, являются пробиотики [7].

Перечень пробиотиков, предлагаемых для коррекции влагалищных дисбиотических состояний, достаточно широк. Однако разработка новых пробиотических препаратов, позволяющих эффективно восстановить флору влагалища, в частности после антибиотикотерапии, продолжается до настоящего времени.

Одними из эффективных пробиотиков являются препараты, содержащие лактобациллы. В состав вагинальных капсул Биоселак входят *Lactobacillus rhamnosus* 573 – около 10 млрд (не менее 100 млн) КОЕ, действие которых проявляется быстрым снижением рН влагалища, активным подавлением роста и размножения болезнетворных бактерий, восстановлением равновесия микрофлоры влагалища.

**Цель исследования:** изучение эффективности комбинированного антибактериального препарата Орципол (WORLD MEDICINE) при лечении ВЗЖПО и вагинальных капсул Биоселак (ROTAPHARM) при восстановлении и поддержании нормальной микрофлоры влагалища после антибиотикотерапии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для достижения поставленной цели проведено обследование и лечение 50 больных с различной локализацией воспалительного процесса в женских половых органах: хронический эндоцервицит в стадии обострения – 27, хронический аднексит в стадии обострения – 23. Необходимо отметить, что у 39 пациенток (78,0%) наблюдались сопутствующие заболевания влагалища: хронический рецидивирующий кольпит – у 22; бактериальный вагиноз – у 4; эрозия шейки матки (эктопия призматического эпителия) – у 13.

Лечение проводили в амбулаторных условиях. У 6 пациенток до начала лечения извлечены внутриматочные контрацептивные средства.

Всем пациенткам проведены гинекологические и общеклинические исследования (общий анализ крови с лейкоцитарной формулой), бактериоскопия отделяемого из влагалища, канала шейки матки и мочеиспускательного канала, кольпоскопия. У всех женщин проведен бактериологический посев отделяемого из канала шейки матки и мочеиспускательного канала. Всем пациенткам проведено специальное обследование, которое включало диагностику с использованием полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Кроме того, проводили ультразвуковое сканирование органов малого таза трансвагинальным методом. При ультразвуковом исследовании (УЗИ) основное внимание уделялось обследованию придатков матки: оценивали величину и структуру яичников, наличие признаков спаечного процесса, патологических образований придатков матки, наличие жидкости в позадаточном пространстве.

Диагноз подтверждался данными клинического, лабораторного, бактериологического, ультразвукового исследования.

Антибактериальная терапия была применена у больных с ВЗЖПО в комплексе лечебных мероприятий по следующим показаниям:

- клинические признаки эндоцервицита (гиперемия наружного зева и патологические выделения из влагалища и канала шейки матки);
- обострение воспалительного процесса по субъективным данным (появление боли, патологических выделений) и объективным признакам (повышение температуры тела, изменения в гемограмме);
- выявление во влагалищной, цервикальной среде сапрофитной флоры в высоком титре (свыше  $10^5$  КОЕ/мл) и специфической (хламидии, уреоплазмы, микоплазмы, трихомонады) флоры;
- у 5 больных были диагностированы конгломератные воспалительные «опухоли» придатков матки. Поскольку у данной группы пациенток тубоовариальные образования были обнаружены впервые, был установлен негнойный характер процесса, больные были в возрасте до 35 лет, решено было подвергнуть их консервативному комплексному лечению с применением комбинированной антибактериальной терапии.

Комбинированный антимикробный препарат Орципол назначали по 1 таблетке 2 раза в сутки каждые 12 ч. После клинического улучшения лечение по данной схеме продолжалось не менее 2–3 сут.

Курс лечения 7 дней – в острой стадии при легком течении, 14 дней – при подостром течении, вялотекущем, рецидивирующем воспалении, а также при обнаружении смешанной инфекции с хламидиями, микоплазмами, трихомонадами. При выявлении инфекций, передающихся половым путем (ИППП), одновременно проводили лечение полового партнера по указанной схеме в течение 14 дней.

Высокая частота бактериальной обсемененности половых органов женщин, страдающих ВЗЖПО, наличие сопут-

ствующих воспалительных и дисбиотических процессов влагалища и канала шейки матки, определяют необходимость использования при этой патологии комбинированных антибактериальных препаратов. Включение Орципола в комплексное лечение ВЗЖПО обосновано современными представлениями о структуре возбудителей данной патологии, роли неклостридиальной анаэробной флоры и частоты ИППП.

В комплексе лечебных мероприятий применяли также: иммунокорректоры (циклоферон, лавомакс), витамины. Для профилактики кандидоза назначали нистатин по общепринятой методике или флуконазол. Для профилактики кишечного дисбактериоза назначали пероральные пробиотики по общепринятой методике.

Для профилактики или лечения вагинального дисбактериоза после окончания курса антибактериальной терапии назначали влагалищные капсулы Биоселак – по 1 капсуле во влагалище на ночь в течение 10 дней.

Лечение считали эффективным при наличии клинического выздоровления (улучшении общего состояния, исчезновении болевого синдрома), а также исчезновении изменений в половых органах, характерных для обострения процесса, нормализации лабораторных показателей и данных УЗИ. По этим критериям эффективность лечения оценивали как хорошую или частичную. Отсутствие признаков клинического выздоровления или нормализации лабораторных показателей оценивали как отсутствие эффекта.

Контрольное исследование для выявления процента элиминации возбудителей проводили методом бактериологического посева, а также ПЦР.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Известно, что в настоящее время большинство ВЗЖПО сопровождается малосимптомным течением. При оценке клинических данных установлено, что основным клиническим признаком ВЗЖПО являлась эпизодическая или хроническая тазовая боль, патологические влагалищные выделения. Стадия обострения характеризовалась усугублением болевого синдрома: усилением интенсивности боли с иррадиацией в пояснично-крестцовую область, нижние конечности, наружные половые органы. Некоторые больные жаловались только на патологические (серозные, гнойные) выделения из половых органов.

У 32 больных наблюдалась нормальная и у 18 – субфебрильная температура тела. Клинические анализы крови и мочи обнаруживали незначительные отклонения от нормы или оставались в пределах нормы. Выраженность клинических проявлений обострения хронического воспалительного процесса придатков матки (главным образом болевого синдрома) и степень объективных изменений (лабораторных данных) часто не сочетались.

Это подтверждает мнение о том, что на начальных этапах развития большинство инфекций (в частности, хламидиоз, микоплазмоз, микст-инфекции), вызывающих ВЗЖПО, протекают бессимптомно или субманифестно [8]. При отсутствии лечения у таких больных формируются хронические эндометриты, эндометриозы, аднекситы.

Сексуально трансмиссивная инфекция (гонококки, хламидии, микоплазмы), поражая половые органы, проникая через неповрежденные тканевые барьеры, подготавливают условия для внедрения эндогенной сапрофитной микрофлоры.

Восстановление тканей в очаге воспаления и завершенность воспалительного процесса может быть полной и неполной. В последнем случае в сформированной рубцовой ткани могут оставаться осумкованные или депонированные жизнеспособные микробы. При благоприятных условиях они могут

снова начать размножаться и вызвать новое обострение воспалительного процесса.

Кроме того, при наличии неполной регенерации слизистых оболочек женского полового тракта (эрозии, псевдоэрозии, эктропионы и т.п.) отсутствует целостный физиологический барьер, стоящий на пути внедрения микробов. Тогда в верхние отделы женских половых органов начинает постоянно поступать флора влагалища, с которой иммунной системе приходится постоянно бороться. В таких ситуациях при неблагоприятных условиях (переохлаждении, абортах, стрессах и т.п.) иммунные барьеры прорываются, что вызывает клинику обострения заболевания.

У всех 50 больных методом микроскопии отделяемого из канала шейки матки и мочеиспускательного канала установлено большое количество лейкоцитов – от 30–50 до покрывающих все поле зрения (что является критерием воспалительного процесса), наличие грамположительной и грамотрицательной бактериальной флоры. Данные бактериологического исследования и методов ПЦР представлены в табл. 1.

У всех больных выявлены ассоциации возбудителей: смешанные бактериальные (в различных комбинациях) – у 21 (42,0%), хламидийно-бактериальные – у 6 (12,0%), микоплазмы и бактерии – у 18 (36,0%), хламидии, микоплазмы и бактерии – у 2 (4,0%), трихомонады и бактерии у 2 (4,0%), трихомонады, хламидии и бактерии – у 1 (2%).

Полученные результаты согласуются с данными литературы [8, 9] о полиэтиологичности ВЗЖПО в современных условиях.

Применение комбинированной антибактериальной терапии Орциполом в комплексном лечении больных с ВЗЖПО оказалось вполне успешным.

Частота клинического выздоровления в исследуемой группе, согласно представленным выше критериям, составила 100%. У всех больных исчезли клинические симптомы обострения заболевания: улучшилось общее состояние, исчезли патологические выделения из половых путей, в мазках из канала шейки матки и влагалища нормализовалось количество лейкоцитов, нормализовалась температура тела, исчез или уменьшился болевой синдром, при бимануальном исследовании отмечалось уменьшение придатков матки. Эти результаты подтверждены УЗИ. Клинические анализы крови и мочи находились в пределах нормы (табл. 2).

Частота элиминации выявленных возбудителей (ассоциаций хламидий, микоплазм, трихомонад, сапрофитной флоры) при контрольных исследованиях составила 92,0%. При этом

Таблица 1

#### Микроорганизмы, выявленные у обследованных больных

Микроорганизмы	Бактериологическое исследование	ПЦР
<i>Escherichia coli</i>	37	
<i>Enterobacter faecalis</i>	21	
<i>Staphylococcus aureus</i>	28	
<i>Streptococcus pyogenes</i>	17	
<i>Streptococcus agalactiae</i>	27	
<i>Streptococcus viridans</i>	12	
<i>Proteus mirabilis</i>	12	
<i>Haemophilus influenzae</i>	9	
<i>Chlamydia trachomatis</i>		9
<i>Mycoplasma hominis</i>	-	19
<i>Mycoplasma genitalis</i>		1
<i>Trichomonas vaginalis</i>	-	2

Результаты лечения при оценке клинических данных

Эффективность	Хорошая	Частичная	Отсутствует	Всего
Число больных	46	4	0	50
%	92,0	8,0	0	100

Результаты лечения при оценке данных бактериологических исследований, ПЦР

Микроорганизмы	До лечения (число больных)	После лечения (число больных)	% элиминации микроорганизмов
Сапрофитная флора	21	2	90,5
Микоплазмы+бактерии	18	0	100
Хламидии+бактерии	6	0	100
Хламидии+ микоплазмы+бактерии	2	1	50
Трихомонады+бактерии	2	0	100
Хламидии + трихомонады + бактерии	1	1	0
Всего	50	4	92,0

сапрофитные микробы не высевались у 90,5% больных. Вполне успешной оказалась элиминация ассоциации микоплазмы + бактерии, хламидии + бактерии, трихомонады + бактерии. У 2 больных с высокой степенью инфицированности (хламидии + микоплазмы + трихомонады + бактерии) не достигнута элиминация всех возбудителей, что потребовало назначения дополнительного антибактериального лечения (табл. 3).

Побочных эффектов, требующих прекращения лечения, не наблюдали. Следует отметить положительные свойства Орципола: кроме высокой антимикробной эффективности, наблюдали хорошую переносимость, отсутствие токсических эффектов. Удобной является таблетированная форма препарата для приема 2 раза в сутки.

После применения влагалищных капсул Биоселак микроскопия урогенитальных мазков позволила установить, что ни у одной больной не развились признаки влагалищного дисбактериоза или кандидоза. Что позволяет констатировать эффективное профилактическое действие Биоселака после антибиотикотерапии.

### ВЫВОДЫ

Установление точного бактериологического диагноза при воспалении женских половых органов, особенно маточ-

ных труб, часто затрудняется сложностью получения материала для культивирования. Достаточно часто практические врачи сталкиваются с множеством проблем, которые не позволяют точно идентифицировать возбудителей заболевания, в частности представителей анаэробной флоры. В этих ситуациях применение комбинированной антибактериальной терапии с включением препаратов известного действия на аэробных и анаэробных возбудителей, сексуально трансмиссивных инфекций является важным фактором успешного лечения. Согласно нашим исследованиям, комбинированный антибактериальный препарат Орципол (ципрофлоксацин+орнидазол) в комплексе лечебных мероприятий при воспалительных заболеваниях женских половых органов является рациональным и эффективным методом лечения. У всех женщин с воспалительными заболеваниями половых органов (эндоцервициты, аднекситы) удалось достичь клинического выздоровления. Высокий процент элиминации возбудителей (92,0%), достигнутый при использовании Орципола, позволяет рекомендовать указанный препарат для лечения воспалительных заболеваний женских половых органов. Рациональным является также применение вагинальных капсул Биоселак как пробиотика, эффективных для профилактики влагалищного дисбактериоза после антибиотикотерапии.

### Роль комбінованих антибактеріальних засобів у комплексному лікуванні запальних захворювань жіночих статевих органів змішаної етіології Б.Г. Коган, Г.Д. Гордєєва

У статті представлені дані про результати застосування комбінованого антибактеріального препарату Орципол (WORLD MEDICINE) при запальних захворюваннях жіночих статевих органів змішаної етіології, а також вагінальних капсул Біоселак (ROTAPHARM) для профілактики дисбіотичних ускладнень антибіотикотерапії. У 50 пацієнток за наявності показань до антибактеріальної терапії використовували Орципол і Біоселак у комплексі лікувальних заходів при цервіцитах, аднекситах змішаної етіології. Вивчення динаміки клінічного статусу, лабораторних аналізів, даних ультразвукового сканування у досліджуваних хворих у процесі лікування і після нього дозволило встановити високу ефективність даної комбінації. У всіх хворих було досягнуто клінічне одужання (зникнення симптомів загострення захворювання), частота елімінації збудників склала 92,0%.  
**Ключові слова:** цервіцит, аднексит, міст-інфекції, лікування, профілактика дисбіозу піхви, Орципол, Біоселак.

### Role of combined antibacterial agents in treatment of inflammatory diseases of the female genital organs of mixed etiology B.G. Kogan, G.D. Gordeeva

The article presents the results of the combined antimicrobial Orsipol (WORLD MEDICINE) in inflammatory diseases of the female genital organs of mixed etiology, as well as vaginal capsules Bioselak (ROTAPHARM) for the prevention of antibiotic dysbiotic complications. In 50 patients with indication for antibiotic therapy and Bioselak Orsipol used in the complex of therapeutic measures in cervicitis, adnexitis mixed etiology. Studying the dynamics of clinical status, laboratory analyzes, data from ultrasound scans of patients studied in the course of treatment and after it possible to establish the high efficacy of this combination. All patients had achieved clinical cure (disappearance of symptoms of acute illness), the frequency of elimination of pathogens was 92.0%.

**Keywords:** cervicitis, adnexitis, mixed infections, treatment, prevention of dysbiosis vagina Orsipol, Bioselak.

## Сведения об авторах

**Коган Борис Григорьевич** – Клиника «Хелси энд Хэппи», 01033, г. Киев, ул. Саксаганского, 39-а; тел.: (044) 255-14-05, (050) 410-02-04

**Гордеева Галина Дмитриевна** – Национальный медицинский университет имени А.А.Богомольца, 01601, г. Киев, бульвар Т.Г.Шевченко, 13; тел.: (044) 501-02-03

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бениук В.О., Щерба О.А. Особливості функціонального стану слизової оболонки піхви та шийки матки за умов мікст-інфекції // Здоровье женщины. – 2013. – № 3 (79). – С. 71–75.
2. Вдовиченко Ю.П., Гопчук Е.Н. Применение комплексного препарата Бион 3 в гинекологической практике после антибиотикотерапии // Здоровье женщины. – 2010. – № 7 (53). – С. 62–66.
3. Герасимова Т.В., Гопчук Е.Н. Эффективная антибиотикотерапия – современные аспекты применения комбинированных препаратов в практике гинеколога // Здоровье женщины. – 2012. – № 6. – С. 46–48.
4. Грищенко О.В., Лахно И.В. Преодоление антибиотикорезистентности у пациенток с воспалительными заболеваниями органов малого таза // Здоровье женщины. – 2012. – № 6. – С. 129–131.
5. Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р. Возможность применения комплексных препаратов в лечении вульвовагинитов полимикробной этиологии // Здоровье женщины. – 2013. – № 6 (82). – С. 101–102.
6. Краснопольский В.И. Реабилитация больных с воспалительными заболеваниями внутренних половых органов (диагностика и коррекция аутоиммунных нарушений) // Росвест. Акушера-гинеколога. – 2005. – № 2. – С. 77–82.
7. Мазанкова Л.Н., Шевелева С.А., Лыкова Е.А. Пробиотики на современном этапе – клинические подходы и области применения. Пособие для врачей. – М., 2005. – 40 с.
8. Никонов А.П., Асцатурова О.Р. Инфекции в акушерстве и гинекологии // Практическое руководство по диагностике и антимикробной химиотерапии. – М., 2003. – 143 с.
9. Яглов В.В., Прилепская В.Н. Воспалительные заболевания органов малого таза в практике акушера-гинеколога // Гинекология. – 2007. – Т. 9, № 3. – С. 57–61.
10. Department of health and human services, Centers for Disease Control and Prevention. Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2006. Morbidity and Mortality Weekly Report 2006; 55: RR-11.
11. Mehta A., Talwalkar J., Shetty C.V. et al. Microbial flora of the vagina // Microecology and therapy. – 2005. – № 23. – P. 1–7.

Статья поступила в редакцию 13.06.2014



# Оценка факторов эндотелиальной дисфункции при синдроме задержки роста плода

**М.В. Макаренко**

Городской родильный дом №5, г. Киев

Проведено исследование 115 беременных, у 95 из которых (основная группа) наблюдался синдром задержки роста плода (СЗРП) и 20 женщин – с физиологическим течением беременности (контрольная группа). По степени развития СЗРП беременные были разделены на следующие группы: 1-я – 45 рожениц с СЗРП первой степени, 2-я – 30 рожениц с СЗРП второй степени, 3-я – 20 рожениц с СЗРП третьей степени. У беременных с СЗРП определяли содержание факторов эндотелиальной дисфункции в периферической венозной крови. Выяснено, что при СЗРП происходит достоверное повышение содержания эндотелина-1 и снижение цГМФ. Причем, достоверность различий повышалась пропорционально степени выраженности СЗРП.

**Ключевые слова:** факторы эндотелиальной дисфункции, СЗРП.

По современным представлениям, эндотелий – активный эндокринный орган, самый большой в организме, диффузно рассеянный по всем тканям. Эндотелий синтезирует субстанции, важные для контроля свертывания крови, регуляции тонуса сосудов и артериального давления, фильтрационной функции почек, сократительной активности сердца, метаболического обеспечения мозга [1]. Он контролирует диффузию воды, ионов, продуктов метаболизма. Функции эндотелия складываются как баланс противоположно действующих начал: усиление – ослабление сосудистого тонуса, агрегация – дезагрегация клеток крови, пролиферация и апоптоз сосудистых клеток. В результате нарушения функции эндотелиальные клетки продуцируют аномальные количества прокоагулянтов, вазоконстрикторов, что приводит к изменению баланса между тромбогенными и тромборезистентными свойствами сосудистой стенки в сторону увеличения тромбогенного потенциала [2]. Оценка факторов эндотелиальной дисфункции (ЭД) сводится к определению состояния эндотелий-зависимой вазодилатации, изменение которой происходит вследствие снижения синтеза оксида азота (NO) [3].

Не вызывает сомнения роль эндотелина в патологии маточно-плацентарного кровообращения, и как следствие этого формирование синдрома задержки развития плода (СЗРП) [4].

Регуляция тонуса плацентарных сосудов обеспечивается работой внутриклеточных систем, регулирующих концентрацию ионов кальция в гладкомышечных клетках. Активация этих систем вазоактивными медиаторами, циркулирующими в плацентарном кровотоке, приводит к высвобождению эндотелиальных факторов релаксации (простоциклина

и NO) и констрикции (эндотелина) [5]. Вазоактивные медиаторы, высвобождаемые при агрегации тромбоцитов к поверхности сосудов, связываются с рецепторами на эндотелии и стимулируют синтез NO. Под влиянием NO в гладкомышечных клетках происходит активация гуанилатциклазы – фермента, который обеспечивает накопление цГМФ. Под влиянием цГМФ происходит выход ионов кальция из клетки и ее расслабление. Ряд медиаторов (тромбоксан, ангиотензин-Н, фактор активации тромбоцитов и другие), связываясь с соответствующими рецепторами на поверхности эндотелия вызывают приток ионов кальция в клетку [6].

**Цель исследования:** оценка функции эндотелия путем изучения содержания эндотелина-1 и 3'-5'-гуанозинмонофосфата (цГМФ) в периферической венозной крови у беременных с СЗРП различной степени тяжести.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 115 беременных, из которых 95 были с СЗРП и составили основную группу. Группу контроля составили 20 женщин с физиологическим течением беременности.

В зависимости от степени задержки роста плода женщины основной группы были разделены на 3 клинические группы. 1-ю группу составили 45 рожениц с СЗРП первой степени, 2-ю группу – 30 рожениц с СЗРП второй степени, 3-ю группу – 20 рожениц с СЗРП третьей степени.

Все наблюдавшиеся женщины были в возрасте от 20 до 31 года (средний возраст обследуемых составлял 25,6±2,4 года). Срок гестации беременных 1-й, 2-й и 3-й групп составил от 24 до 31 нед.

Для характеристики состояния механизмов эндотелий-зависимой вазорелаксации определялось содержание эндотелина-1 (ЭТ-1) и цГМФ в периферической венозной крови у беременных с СЗРП различной степени тяжести.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Уровень цГМФ можно рассматривать как маркер активности эндотелиального фактора роста (ЭФР), который оценивается косвенным способом по содержанию цГМФ [4].

Результаты сравнительного исследования уровней ЭТ-1 у беременных с СЗРП представлены в таблице.

Можно предположить, что ЭТ-1, обладая констрикторным действием, вовлечен не только в механизм нарушения состояния гемодинамики в системе мать–плацента–плод, а также непосредственно влияет на состояние плаценты, в частно-

**Показатели факторов эндотелиальной дисфункции в плазме крови у беременных с СЗРП и в контрольной группе (M±m)**

Эндотелины	Контрольная группа (n=20)	Основная группа (n=95)		
		1-я группа (n=45)	2-я группа (n=30)	3-я группа (n=20)
ЭТ-1, (нг/л)	6,6±0,16	9,2±0,28*	11,1±1,23**	18,1±0,70***
цГМФ (нмоль/л)	8,9±0,17	6,2±0,53*	5,4±0,01*	3,2±0,01**

Примечание: \* – достоверность различия между основной группой и контролем с уровнем значимости P<0,05; \*\* – P<0,01; \*\*\* – P<0,001.

сти изменения гемодинамики на уровне спиральных артерий плацентарного ложа, что также является пусковым механизмом развития ишемии плаценты, фетоплацентарной недостаточности, гипоксии и гипотрофии плода. Исследование данных механизмов может быть существенным для прогнозирования развития СЗРП и определения степени его тяжести.

Как следует из данных таблицы, при СЗРП происходит достоверное повышение содержания ЭТ-1 и снижение цГМФ. Причем, достоверность различий повышалась пропорционально степени выраженности СЗРП: при первой степени – 9,2 ( $P < 0,05$ ), при второй – 11,1 ( $P < 0,01$ ), при третьей – 18,1 ( $P < 0,001$ ).

ЭТ-1 может индуцировать молекулярные и клеточные изменения, которые ведут к развитию нарушений сосудистого тонуса и стимуляции легких цепей миокина в организованные, контрактильные единицы [5].

Повышение концентрации ЭТ-1 в плазме при СЗРП могут индуцировать спазм сосудов через эндотелиновые рецепторы типа А, экспрессированных на гладкомышечных клетках миометрии. В этих зонах очаговой пролиферации мюгенных элементов наблюдаются повреждения сосудистой стенки, приводящие к дегерметизации сосудов [6]. Вазоконстриктор ЭТ-1 обладает пролиферативными свойствами, предрасполагает к развитию вазоспазма, тромбообразования, процессов пролиферации, ведущих к ишемии и гипоксии мышечных клеток, в том числе и в миометрии, что является этиопатогенетическим фактором развития СЗРП.

Таким образом, развитие СЗРП сопровождается нарушением эндотелиальной функции. ЭТ-1 индуцирует молекулярные и клеточные изменения, которые ведут к развитию нарушений нормального функционирования плаценты и способствует развитию СЗРП.

Концентрация в крови уровня цГМФ при СЗРП также достоверно изменялась. Однако в отличие от ЭТ-1, происхо-

дило его снижение, пропорционально степени тяжести СЗРП (таблица), что, по-видимому, обусловлено прогрессирующим ЭД при указанной патологии.

Возможно, развитие эндотелиальной дисфункции при СЗРП связано с тем, что в результате гидролиза фосфонозитидов образуются продукты, вызывающие мобилизацию кальция в цитозоль из внутриклеточных структур [7]. Вследствие увеличения концентрации кальция в цитозоле клеток происходит высвобождение эндотелина, что приводит к сокращению гладкомышечных клеток. Вазопрессорная активность эндотелина наиболее выражена в присутствии макрофагов. При увеличении синтеза эндотелина происходит спазм миомеральных и плодовых сосудов и «отграничение» материнского кровотока от фетального. Спазм сосудов вызывает повреждение эндотелия сосудов, в результате чего индуцируются процессы свободнорадикального окисления. Свободные радикалы кислорода – супероксидный радикал, пероксид водорода, гидроксильный радикал и синглетный кислород высвобождаются при агрегации нейтрофильных гранулоцитов [8]. Действуя локально, продукты свободнорадикального окисления способны инактивировать действие эндотелиальных факторов релаксации на плацентарный кровоток, а также провоцировать высвобождения эндотелина и вазоспазм. Это все приводит к недостаточному кровоснабжению точности трофобласта, что служит основным фактором, приводящим к развитию фетоплацентарной недостаточности и СЗРП.

## ВЫВОДЫ

Таким образом, роль эндотелина в развитии осложнений беременности несомненна, а работы по его изучению в области акушерства и гинекологии немногочисленны. Это дает возможность дальнейшего изучения эндотелина в данной области.

## Оцінка чинників ендотеліальної дисфункції при синдромі затримки росту плода М.В. Макаренко

Проведено дослідження 115 вагітних, у 95 з яких (основна група), спостерігався синдром затримки росту плода (СЗРП) і 20 жінок – з фізіологічним перебігом вагітності (контрольна група). За ступенем розвитку СЗРП вагітні були розділені на такі групи: 1-а – 45 породілей з СЗРП першого ступеня, 2-га – 30 породілей з СЗРП другого ступеня, 3-я – 20 породілей з СЗРП третього ступеня. Вагітним із СЗРП визначали вміст факторів ендотеліальної дисфункції в периферійній венозній крові. З'ясовано, що при СЗРП відбувається достовірне підвищення вмісту ендотеліну-1 і зниження цГМФ. Причому, достовірність відмінностей підвищувалася пропорційно ступеню вираженості СЗРП.

**Ключові слова:** фактори ендотеліальної дисфункції, СЗРП.

## Estimation of factors of endothelial dysfunction at syndrome of fetus retardation of growth M.V. Makarenko

Research is conducted 115 pregnant, at 95 from which (basic group), observed by the syndrome of fetus retardation of growth (SFRG) and 20 women - with the physiological flow of pregnancy (control group). On the degree of development of SFRG the pregnant were divided into next groups: 1 – 45 parturient woman with SFRG of the first degree, 2 – 30 parturient woman with SFRG of the second degree, 3 – 20 parturient woman with SFRG of the third degree. The pregnant with SFRG maintenance of factors of endothelial dysfunctions in peripheral venous blood. It is found out that there is a reliable increase of endothelin-1 at SFRG-1 and decrease of 3'-5' – guanosinemonophosphate (GMPh). Validity of differences increase proportionally degrees of intensity of SFRG.

**Key words:** factors of endothelial dysfunctions, SFRG.

## Сведения об авторе

Макаренко Михаил Васильевич – Киевский городской родильный дом №5, 03027, г. Киев, пр. Краснозвездный 2; тел.: (044) 275-90-88

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Жбіна П.І. Роль апоптозу в патогенезі старіння //Клінічна геронтологія. – 2002. – № 4. – С. 3–10.
- Бойчук С.В. Апоптоз //Казанський медичний журнал. – 2000. – № 3. – С. 217–222.
- Супряга О.М. Роль ендотеліальної дисфункції в генезі гіпертензивних состояний беремених //Журнал акушерства і гинекології. – 1995. – № 6. – С. 5–9.
- Бондаренко Г.Г. Програмована смерть //Перинатологія і педіатрія. – 2001. – № 2. – С. 45–47.
- Задорожна Т.Д., Лук'янова І.С. Структурні особливості апоптозу в плаценті //Журнал АМН України. – № 3, том 3. – 1997. – С. 498–503.
- Бондаренко Г.У., Лук'янова І.С. Апоптоз в плаценті // Перинатологія і педіатрія. – 2001. – № 3. – С. 56–59.
- Задорожна Т.Д., Бондаренко Г.І. Апоптічний індекс у структурах плаценти першого триместру вагітності з фізіологічним перебігом //Перинатологія і педіатрія. – 2002. – № 1. – С. 26–28.
- Блощинская И.А., Петричко Т.А., Давидович И.М. Вазорегулирующая функция сосудистого эндотелия при физиологической беременности и гестозе //Журнал акушерства и женских болезней. – 2003. – № 1. – С. 26–31.

Статья поступила в редакцию 22.05.2014

# Инфекционная патология у новорожденных, вызванная стрептококками группы В

П.Н. Веропотвелян<sup>1</sup>, И.В. Гужевская<sup>2</sup>, Н.П. Веропотвелян<sup>1</sup>, Т.Т. Нарытник<sup>2</sup>

<sup>1</sup>ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», г. Кривой Рог

<sup>2</sup>Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, г. Киев

На основании данных литературы рассмотрены результаты исследований по эпидемиологии, профилактике, лечению инфекционных заболеваний у новорожденных, вызванных стрептококками группы В. Изложена современная тактика врача по проведению доказанной эффективной профилактической антибактериальной терапии у матери в родах и у новорожденных.

Данная проблема является актуальной и требует дальнейшего изучения, направленного на снижение неблагоприятных акушерских исходов течения беременности и родов, а также улучшение прогноза для плода и новорожденного с целью снижения частоты развития дизадаптационных явлений и реализации инфекции в ранний неонатальный и постнатальный периоды.

**Ключевые слова:** стрептококк группы В, инфекционно-воспалительное заболевание новорожденных, профилактика, лечение.

Инфекционные заболевания, вызванные стрептококком группы В, являются частой причиной осложненного течения беременности, родов, послеродового периода (невываивания, многоводия, плацентарной дисфункции, преждевременных родов, воспалительных процессов в родах и в послеродовой период).

Особую тревогу вызывает риск анте- и интранатального инфицирования плода. Рассматриваются данные литературы, свидетельствующие об инфекционном поражении новорожденных, вызванном стрептококком группы В.

Еще в 1874 г. Т. Бильрот в тканях при рожистом воспалении впервые обнаружил стрептококки, но до настоящего времени данная проблема остается актуальной.

American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice, 2011 [7], содержит данные о роли стрептококка группы В в этиологии инфекционно-воспалительных заболеваний (ИВЗ), характеризующихся высокой смертностью новорожденных от сепсиса, менингита и пневмонии, независимо от социально-экономического потенциала страны.

Как отмечают В. Зубков, И. Рюмина и соавторы [9], в настоящее время остаются нерешенными вопросы профилактики заболеваний новорожденных, вызванных стрептококком группы В. *Streptococcus agalactiae* относится к стрептококкам группы В, которые являются грамположительными инкапсулированными факультативными анаэробами, не образующими спор. Главным фактором вирулентности *S. agalactiae* является полисахаридная капсула.

Из белковых факторов патогенности особо отмечают С5α-пептидазу, β-гемолизин, С-протеины (α и β), гиалуронидазу, Sir-белок, САМР-фактор (В-белок), а также комплекс протеаз, гемолизин, адгезины и др.

По данным А. Shuchat и соавторов [8], во влагалищном содержимом стрептококки группы В являются частью нормальной флоры и могут быть обнаружены у 5–35% всех беременных. Примерно у 20% пациенток (4,6–40%) встречается бессимптомная колонизация влагалища.

В литературе не выявлено достоверных данных о влиянии беременности на частоту носительства стрептококка группы В (СГВ).

В Америке, принимая во внимание актуальность проблемы, было внедрено руководство на профилактике инфекций, вызванных СГВ у новорожденных, которое позволило сократить число неонатальных инфекций, вызванных СГВ на 80% [8].

М. Yudin и соавторы [1] сообщают, что за период 1993–2008 гг. в тех странах, где в родах используют антибактериальную профилактику инфекции, вызванной СГВ, частота развития менингита у детей сократилась на 80%.

S. Beal, S. Dancer, A. Van den Hoogen [2, 3] отмечают, что, согласно регистрации и проводимых в Европе, Канаде, Австралии и других странах профилактики по принятым протоколам СГВ-инфекции у беременных и новорожденных позволило значительно снизить заболеваемость и летальность.

В России согласно различным исследованиям, носящим локальный характер, распространенность инфекций, вызванных СГВ, колеблется от 7% до 15%, а риск колонизации новорожденных составляет от 0,2% до 0,9%, при этом частота развития сепсиса варьирует от 0,5 до 15 случаев на 1000 живорожденных [9].

Приведенные результаты исследования И. Николаева (2012) свидетельствуют, что частота носительства *S. agalactiae* в урогенитальном тракте у пациенток репродуктивного возраста составляет 12,7% [4].

Риск передачи новорожденному СГВ при инфицировании матери колеблется в пределах 42–72%, а при отсутствии инфицирования – только 8% [5].

В. Зубков, И. Рюмина, В. Тютюник, Н. Кан [9] информируют, что примерно у 2/3 инфицированных новорожденных, родившихся у матерей – носителей стрептококка, не развиваются ИВЗ в неонатальный период, но они также могут быть бессимптомными носителями инфекции.

В акушерской практике установлен высокий уровень вертикальной передачи СГВ от матери – новорожденному, тем не менее реальная частота клинической стрептококковой инфекции у ребенка первых 7 дней жизни составляет 1,3–3 на 1000 родившихся живыми, после 7 дней жизни 1–1,7 на 1000. На каждые 100 инфицированных новорожденных приходится один случай ИВЗ.

Нельзя сбрасывать со счетов, что потенциальным источником инфекции может быть не только мать ребенка, но и медицинский персонал.

Так, примерно 16–47% персонала акушерского стационара являются носителями стрептококковой инфекции.

По мнению S. Beal, S. Dancer [3], возможна передача инфекции от новорожденного новорожденному, риск нозокомиального инфицирования новорожденных СГВ составляет 13–43%.

P. Gerard и соавторы, J. Verani и соавторы [6, 10] приводят Международную классификацию болезней 10-го пересмотра.

Р 23.3 Врожденная пневмония, вызванная стрептококками группы В.

P 36.0 Сепсис новорожденного, обусловленный стрептококком группы В.

G 00.2 Менингит, вызванный стрептококком группы В.

Пути передачи стрептококка группы В от матери ребенку:

– трансплацентарный – этот путь наиболее характерен для генерализованной инфекции, что приводит к развитию септицемии и мультиорганным поражениям;

– аспирационный – аспирация инфицированной околоплодной жидкости в интранатальный период (чаще у детей с экстремально низкой массой тела);

– воздушно-капельный – при наличии острой инфекции у окружающих ребенка людей;

– контактно-бытовой – при нарушении санитарно-гигиенических правил.

**R. Ungerer и соавторы [11] считают, что несмотря на различные пути передачи возбудителя, основным источником инфицирования новорожденных СГВ является мать.**

Как известно, инфицирование плода чаще происходит интранатально при прохождении через родовые пути, время инфицирования во многом определяет время клинической манифестации заболевания. В основном приводит к развитию ранней стрептококковой инфекции вертикальный путь передачи СГВ, с манифестацией клинической картины в ранний неонатальный период [9].

D. Zaleznik и соавторы [12] сообщают, что у новорожденных фактором риска развития стрептококковой инфекции являются неонатальные стрептококковые инфекции у ранее рожденных детей, бактериурия *S. agalactiae* у матери во время беременности, лихорадка в родах, безводный период от 18 ч и более.

Риск инфицирования новорожденных при колонизации СГВ матери, по данным R. Nandyal, 2008 [13], составляет 50%, а при отсутствии стрептококка у матери до и во время беременности – в пределах 8%.

Предрасполагающими факторами к возникновению стрептококкового сепсиса у новорожденных являются: низкая масса тела при рождении; недоношенность; хориоамнионит; внутриматочная инфекция; повышение температуры тела у роженицы; безводный промежуток более 12–18 ч (критический период – 24 ч); развитие ИВЗ у детей при прошлых родах. В то же время интактные плодные оболочки; родоразрешение путем кесарева сечения не исключают вероятность инфицирования новорожденного. **Недоношенные дети, родившиеся в срок гестации менее 35–37 нед, имеют более высокий риск развития заболевания в связи с отсутствием у них специфических материнских антител [9].**

Необходимо акцентировать внимание врачей на то, что у подавляющего большинства новорожденных, колонизированных СГВ, заболевание не развивается.

У заболевших детей СГВ-инфекция в основном протекает тяжело, по типу острого генерализованного заболевания – сепсиса, проявляется в течение первых часов жизни и нередко имеет катастрофическое течение.

У новорожденных начальные симптомы заболевания: атипичные дыхательные расстройства, изменение цвета кожных покровов, тахикардия, отсутствие прибавки массы тела и другие симптомы. Состояние новорожденного резко ухудшается, развивается геморрагический синдром с кровоизлияниями в кожу и слизистые оболочки, появляются кровянистые выделения изо рта, гематурия, мелена.

Клинически у таких детей повышается температура тела, наблюдается апноэ, «шоковое» легкое, пальпируется увеличенная печень и селезенка.

Определяются особенности течения и исходов ранней и поздней СГВ-инфекции новорожденных. M. Carlough, K. Crowell [14] выявляли, что в 90% случаев с ранним началом сепсис развивается в течение 24 ч после рождения и в

основном проявляется пневмонией (26%), диагностируется респираторный дистресс-синдром (13%), реже – менингит (11%).

S. Luck и соавторы [15] отмечают, что в 60% случаев генерализованная форма заканчивается летально в течение первых часов и дней жизни ребенка.

На практике чаще на 2-й неделе жизни ребенка проявляется локализованная форма стрептококковой инфекции с тяжелым течением (менингит или пневмония). Некоторые авторы [15] указывают, что при этой форме стрептококковой инфекции прогноз лучше, чем в случаях генерализованного инфекционного заболевания. В 20–30% случаев развитию менингита предшествуют симптомы поражения верхних дыхательных путей.

B. Apgar и соавторы [16] в некоторых случаях наблюдали появление СГВ-инфекции: отит, конъюнктивит, артрит, поражения кожи и остеомиелит.

По данным W. Benitz и соавторов [17], при СГВ, вызванном у детей с поздними клиническими проявлениями сепсиса, летальность составляет 4–6%. Отмечена высокая летальность при менингите, около 30%, а у половины выживших детей развиваются такие осложнения, как перивентрикулярная лейкомаляция, гидроцефалия, глухота, судорожный синдром, выраженная задержка развития.

K. Chen и соавторы [18] отмечают, что риск неблагоприятного исхода стрептококкового менингита выше у детей, у которых наблюдались судороги, нарушение сознания, септический шок, содержание белка в спинномозговой жидкости  $\geq 300$  мг, содержание глюкозы  $< 20$  мг/дл. Культуральный метод с использованием селективных сред является основным методом диагностики бессимптомной колонизации СГВ мочеполовых путей и пищеварительного тракта. В связи с тем, что у большинства инфицированных новорожденных (99%) не выявлены симптомы заболевания, факт колонизации стрептококков группы В нужно устанавливать культуральным методом.

Забор материала для бактериального исследования проводят из следующих локусов: пуповинный остаток, зев, наружный слуховой проход, прямая кишка. А также определяют наличие грамположительных кокков в амниотической жидкости, аспирате желудка и трахеи. Диагностика сепсиса, менингита, пневмонии новорожденного, вызванных СГВ, основана на выделении возбудителя из крови и спинномозговой жидкости. **Следует помнить о том, что ложноотрицательные результаты могут быть вызваны погрешностью при взятии материала, транспортировке в лабораторию, проведении антибактериальной терапии.** В связи с этим диагностика заболевания, основанная только на выделении возбудителя в культуре крови, имеет ряд существенных недостатков, затрудняет использование этого метода в клинической практике [9].

На современном уровне в данный период для подтверждения этиологической роли СГВ широко применяют методы полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени, латекс-агглютинацию. K. Oganyan, R. Vromiker [19, 20] отмечают, что последний обладает меньшей чувствительностью и специфичностью и в последние годы практически не используют, в то время как метод ПЦР для диагностики ИВЗ у новорожденных становится клинически важными в диагностике инфекций, вызванных СГВ [9]. S. Beal, S. Dancer [3] также отмечают, что чувствительность и специфичность метода ПЦР составляет 71–90% соответственно.

Методы специфической иммунопрофилактики СГВ-инфекции, согласно данным литературы [9], до настоящего времени не разработаны.

Профилактическое введение антибактериальных препаратов матери в родах является основным способом про-



филактики неонатальной инфекции, вызванной стрептококком группы В.

Целесообразно отметить тот факт, что СГВ природно чувствителен к пенициллинам, так как этот микроорганизм не имеет механизмов выработки резистентности к  $\beta$ -лактамазе. G. Виопосоге и соавторы [21], а также другие исследователи [22, 23] указывают, что для профилактики и лечения инфекций, вызванных СГВ, используют препараты пенициллинового ряда.

Важность профилактики инфекций, вызванных СГВ, обусловлено тяжестью заболевания и высокой летальностью новорожденных.

В. Зубков и соавторы [9] считают, что целесообразно проводить скрининг всех беременных в последнем триместре на колонизацию стрептококком группы В, так как это открывает возможность целенаправленной антибактериальной профилактики во время родов. Материалом для комбинированного исследования может служить мазок из влагалища и аноректальной области.

**Неэффективно с профилактической целью назначение антибиотиков до родов беременным, колонизированным СГВ, потому, что при половом контакте наступает реколонизация, а возбудитель, кроме того, сохраняется в прямой кишке, где кишечная флора, продуцирующая  $\beta$ -лактамазу, разрушает пенициллин.**

Закономерным является проведение терапии в тех случаях, когда что при прошлых родах установлен факт инфицирования новорожденного или обнаружена СГВ-бактериурия при любом сроке беременности.

R. Berner [24] рекомендует с началом родовой деятельности введение пенициллина G 5 000 000 ЕД, внутривенно, затем по 2 500 000–3 000 000 ЕД каждые 4 ч до конца родов или ампициллина 2 г внутривенно, затем каждые 4 ч до конца родов.

W. Thomas, C. Speer [27] считают что при несвоевременном излитии околоплодных вод антибактериальную терапию необходимо назначать сразу после установления диагноза и продолжать до рождения ребенка (в случае задержки родов может быть ограничено до 7 сут).

Антибиотикопрофилактика не рекомендуется при плановом кесаревом сечении до начала родов при целом плодном пузыре. В литературе приведены различные мнения относительно необходимости проведения профилактики стрептококковой инфекции у новорожденного в случае только его контаминации без клинических проявлений.

P. Рооз, Т. Wiswell и соавторы [28, 29] считают, что учитывая тяжелое течение заболеваний, вызванных стрептококком группы В, и высокую вероятность неблагоприятного исхода новорожденным, родившимся у инфицированных матерей, назначают антибактериальную терапию в случае положительных

результатов исследования смывов из наружного слухового канала, слизистой оболочки зева, пуповинного остатка, мекония.

Тем не менее, другие исследователи J. Verani и соавторы, M. Van Dyke и соавторы [10, 23] считают целесообразным назначение антибактериальных препаратов новорожденному при отсутствии клинических проявлений заболевания, только по результатам микробиологического исследования.

Препараты пенициллиновой группы также являются препаратами выбора при лечении ИВЗ, вызванных стрептококком группы В, у новорожденных.

S. Kenyon и соавторы [31] не рекомендуют назначение Ко-амоксиклава для использования у новорожденных из-за высокого риска развития некротизирующего энтероколита, особенно у недоношенных детей.

Ряд исследователей [25, 32] назначают ампициллин 100 мг/кг 2 раза в день параллельно с гентамицином.

S. Kenyon и соавторы, J. Cloherty [33, 34] также рекомендуют назначение ампициллина 200–300 мг/кг 2 раза в день или пенициллин G 250 000–450 000 МЕ/кг в день при инфекции, вызванной СГВ.

В работе J. Verani, L. McGee, S. Schrag [10], посвященной лечению инфекций, вызванных СГВ (2010), рекомендуется также всем новорожденным с симптомами сепсиса проведение всестороннего диагностического обследования, включающего люмбальную пункцию и, кроме того, проведение эмпирической антимикробной терапии ампициллином в сочетании с гентамицином.

H. Садова и соавторы [35], согласно данным литературы, протоколов ВОЗ и другой документации, рекомендуют проводить лечение заболеваний, вызванных СГВ, у новорожденных бензилпенициллином 50 мг/кг 2 раза детям до 7 дней или ампициллином 50–100 мг/кг 2–3 раза в день.

S. Schrag и соавторы [36] при инфекционных заболеваниях, вызванных СГВ, указывают, что продолжительность монотерапии составляет не менее 10 сут, при СГВ-неосложненных менингитах – не менее 14 сут, при СГВ-артритах и остеомиелитах – 3–4 нед, при СГВ-эндокардите и СГВ-вентрикулите – не менее 28 дней. Терапию менингита следует продолжать еще в течение 15 дней после санации спинномозговой жидкости в связи с возможностью рецидивов.

Несмотря на то что, согласно литературным данным, частота инфекций, вызванных стрептококком группы В, снижается и эффективность профилактической антимикробной терапии у матери в родах доказана, данная проблема не теряет своей актуальности. Исходя из полученных результатов изученной литературы, назрела необходимость дальнейшего изучения данной проблемы с целью разработки современных методов диагностики, профилактики и лечения ИВЗ у новорожденных, вызванных стрептококком группы В.

### Інфекційна патологія у новонароджених, спричинена стрептококами групи В

**П.М. Веропотвелян, І.В. Гужевська, М.П. Веропотвелян, Т.Т. Наритник**

На підставі даних літератури розглянуті результати досліджень з епідеміології, профілактики, лікування інфекційних захворювань у новонароджених, що спричинені стрептококами групи В. Викладена сучасна тактика лікаря щодо проведення доведеної ефективної профілактичної антибактеріальної терапії у матері в пологах і новонародженого. Дана проблема є актуальною і потребує подальшого вивчення, що спрямоване на зниження несприятливих акушерських наслідків перебігу вагітності і пологів, а також на покращення прогнозу для плода і у новонародженого зі зниженою частотою розвитку дезадаптаційних явищ і реалізації інфекції в ранній неонатальний та постнатальний періоди.

**Ключові слова:** стрептокок групи В, інфекційно-запальні захворювання новонароджених, профілактика, лікування.

### Infectious diseases in the newborn, caused by Group B streptococcal

**P.N. Veropotvelyan, I.V. Guzhevskaya, M.P. Veropotvelyan, T.T. Narytnik**

Results were considered on the basis of literature data the of studies on the epidemiology, prevention, and treatment of infectious diseases in the newborn caused by streptococcus group B. Described the modern medical use of tactics proved effective preventive antibiotic therapy to the mother and baby in childbirth.

This problem is urgent and requires further study to reduce adverse obstetric outcomes in pregnancy and delivery, as well as improve the prognosis for the fetus and newborn with reduced incidence of disadaptation phenomena and implementation of infection in the early neonatal and postnatal period.

**Key words:** group B streptococcus, an infectious-inflammatory disease of the newborn, prevention, treatment.

Сведения об авторах

**Веропотвелян Петр Николаевич** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua

**Гужевская Ирина Витальевна** – Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (050) 394-95-50. E-mail: gujevskaja.i@ukr.net

**Веропотвелян Николай Петрович** – ОКУ «Межобластной центр медицинской генетики и пренатальной диагностики», 50000, г. Кривой Рог, пл. Освобождения, 3а; тел.: (0564) 92-36-09. E-mail: genetika@ukrpost.ua

**Нарытник Татьяна Теодоровна** – Национальный медицинский университет им. А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (050) 547-33-66. E-mail: naritniktt@bigmr.net

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Yudin M.H., Van Schalkwyk J., Van Eyk N., Boucher M., Castillo E., Cormier B. et al.; Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada. Antibiotic therapy in preterm premature rupture of the membranes. *J. Obstet. Gynaecol. Can.* 2009; 31(9): 863–74.
2. Van den Hoogen A., Gerards L.J., Verboon-Macolek M.A., Fleer A., Krediet T.G. Long-term trends in the epidemiology of neonatal sepsis and antibiotic susceptibility of causative agents. *Neonatology.* 2010; 97(1): 22–8.
3. Beal S., Dancer S. Antenatal prevention of neonatal group B streptococcal infection. *Gynaecol. Perinat. Pract.* 2006; 6: 218–25.
4. Николаева И.В. Стрептококковая инфекция у новорожденных и грудных детей // *Лечащий врач*, 2012; 1: 36–9.
5. Prevention of Perinatal group B streptococcal disease: a public health perspective. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm. Rep.* 1996; 45(RR-7): 1–24.
6. Gerard P., Verghote-D’Hulst M., Bachy A., Duhaut G. Group B streptococcal colonization of pregnant women and their neonates. Epidemiological study and controlled trial of prophylactic treatment of the newborn. *Acta Paediatr. Scand.* 1979; 68: 819–23.
7. American College of Obstetricians and Gynecologists Committee on Obstetric Practice. ACOG Committee Opinion No. 485: Prevention of early-onset group B streptococcal disease in newborns. *Obstet. Gynecol.* 2011; 117(4): 1019–27.
8. Schuchat A., Zywicki S.S., Dinsmoor M.J., Mercer B., Romaguera J., O’Sullivan M.J. et al. Risk factors and opportunities for prevention of early-onset neonatal sepsis: a multicenter case-control study. *Pediatrics.* 2000; 105(1, Pt1): 21–6.
9. Зубков В.В., Рюмина И.И., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е. Профилактика и лечение инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных, вызванных стрептококком группы В // *Журнал акушерство и гинекология*, 2013. – № 6. – С. 28–33.
10. Verani J.R., McGee L., Schrag S.J. Prevention of perinatal group B streptococcal disease – revised guidelines from CDC, 2010. *MMWR Recomm. Rep.* 2010; 59(RR-10): 1–36.
11. Ungerer R.L.S., Lincetto O., McGuire W., Saloojee H., Gulmezoglu A.M. Prophylactic versus selective antibiotics for term newborn infants of mothers with risk factors for neonatal infection. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2004; (4): CD003957.
12. Zaleznik D.F., Rench M.A., Hillier S., Krohn M.A., Platt R., Lee M.L. et al. Invasive disease due to group B streptococcus in pregnant women and neonates from diverse population groups. *Clin. Infect. Dis.* 2000; 30(2): 276–81.
13. Nandyal R.R. Update on group B streptococcal infections: perinatal and neonatal periods. *J. Perinat. Neonatal Nurs.* 2008; 22(3): 230–7.
14. Carlough M.C., Crowell K. How should we manage infants at risk for group B streptococcal disease? *J. Fam. Pract.* 2003; 52: 406–9.
15. Luck S., Torny M., d’Agapeyeff K., Pitt A., Heath P., Breathnach A., Russell A.B. Estimated early-onset group B streptococcal neonatal disease. *Lancet.* 2003; 361(9373): 1953–4.
16. Apgar B.S., Greenberg G., Yen G. Prevention of group B streptococcal disease in the newborn. *Am. Fam. Physician.* 2005; 71(5): 903–10.
17. Benitz W.E., Gould J.B., Druzin M.L. Risk factors for early-onset group B streptococcal sepsis: estimation of odds ratios by critical literature review. *Pediatrics.* 1999; 103: 77.
18. Chen K.T., Puopolo K.M., Eichenwald E.C., Onderdonk A.B., Lieberman E. No increase in rates of early-onset neonatal sepsis by antibiotic-resistant group B streptococcus in the era of intrapartum antibiotic prophylaxis. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2005; 192(4): 1167–71.
19. Оганян К.А. Течение и исход беременности при колонизации мочеполового тракта женщин стрептококками группы В и D: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб.; 2008.
20. Bromiker R., Ernest N., Meir M.B., Kaplan M., Hammerman C., Schimmel M.S., Schlesinger Y. Correlation of bacterial type and antibiotic sensitivity with maternal antibiotic exposure in early-onset neonatal sepsis. *Neonatology.* – 2013; 103(1): 48–53.
21. Buonocore G., Bracci R., Weindling M., eds. *Neonatology: a practical approach to neonatal diseases.* Springer; 2012. 1380 p.
22. Cezarino B.N. Yas sepsis by nested-PCR of residual urine samples. *Braz. J. Microbiol.* 2008; 39: 21–4.
23. Van Dyke M.K., Phares C.R., Lynfield R., Thomas A.R., Arnold K.E., Craig A.S. et al. Evaluation of universal antenatal screening for group B streptococcus. *N. Engl. J. Med.* 2009; 360(25): 2626–36.
24. Berner R. Infektionen durch Gruppe-B-Streptokokken in der Neonatalperiode. *Monatsschr. Kinderheilkd.* 2003; 151: 373–83.
25. Seidel H.M., Rosenstein B.J., Pathak A., McKay W.H., eds. *Primary care of the newborn.* Saunders Elsevier Publ.; 2006: 366–7.
26. Regan J.A., Klebanoff M.A., Nugent R.P., Eschenbach D.A., Blackwelder W.C., Lou Y. et al. Colonization with group B streptococci in pregnancy adverse outcome. *VIP Study Group. Am. J. Obstet. Gynecol.* 1996; 174(4): 1354–60.
27. Thomas W., Speer C.P. Chorioamnionitis: important risk factor or innocent bystander for neonatal outcome? *Neonatology.* 2011; 99: 177–87.
28. Рооз Р., Генцель-Боровичени О., Проките Г. Неонатология. Практические рекомендации: Пер. с нем. Минск: Медицинская литература; 2011. 592 с.
29. Wiswell T.E., Baumgart S., Gannon C.M., Spitzer A.R. No lumbar puncture in the evaluation for early neonatal sepsis: will meningitis be missed? *Pediatrics.* 1995; 95: 803–6.
30. Козлов В.В., Веселов А.В. Амоксициллин/сульбактам – новый представитель ингибиторозащищенных бета-лактамов. *Клиническая микробиология и антимикробная терапия.* 2006; 8(2): 173–85.
31. Kenyon S., Taylor D.J., Tarnow-Mordi W. Broad-spectrum antibiotics for preterm, prelabour rupture of fetal membranes: the ORACLE I randomised trial. *Lancet.* 2001; 357: 979–88.
32. Chung M.Y., Ko D.J., Chen C.C., Huang C.B., Chung C.H., Chen F.S., Hwang K.P. Neonatal group B streptococcal infection: a 7-year experience. *Chang Gung Med. J.* 2004; 27(7): 501–8.
33. Kenyon S., Boulvain M., Neilson J.P. Antibiotics for preterm rupture of membranes. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2003; (2): CD001058.
34. Cloherty J.P., Eichenwald E.C., Stark A.R., eds. *Manual of neonatal care.* Philadelphia, PA: Lippincott Williams & Wilkins; 2008. – 285 p.
35. Садова Н.В., Заплатников А.Л., Шипулина О.Ю., Пиксадова О.В., Фомина С.Г., Подкопаев В.Н. Перинатальная инфекция, вызванная стрептококками группы В. *Русский медицинский журнал.* 2010; 18(1): 25–7.
36. Schrag S., Gorwitz R., Fultz-Butts K., Schuchat A. Prevention of perinatal group B streptococcal disease. Revised guidelines from CDC. *MMWR Recomm. Rep.* 2002; 51(RR-11): 1–22.

Статья поступила в редакцию 23.04.2014

# Профілактика перинатальної патології у жінок із захворюваннями печінки і травного тракту

**І.В. Дорошенко**

Київський міський пологовий будинок № 5

Результати проведених досліджень свідчать, що застосування вдосконаленого алгоритму лікувально-профілактичних заходів дозволяє усунути наявні порушення з боку гомеостазу; нормалізувати стан системного імунітету і гемостазу, а також функціональний стан печінки і фетоплацентарного комплексу. У сукупності це дає можливість істотно понизити рівень перинатальних ускладнень і поліпшити безпосередні результати розродження жінок із патологією печінки і травного тракту, проводити ефективну профілактику перинатальної патології у жінок із захворюваннями печінки і травного тракту.

**Ключові слова:** перинатальна патологія, захворювання печінки і травного тракту.

На сьогодні перинатальна патологія є однією з основних проблем сучасного акушерства, оскільки її частота є найвищою в Європі, а використовувані лікувально-профілактичні методики недостатньо ефективні [1–4]. Серед різних факторів такої негативної тенденції є високий рівень екстрагенітальної патології, яка є однією з головних причин материнських і перинатальних втрат на сучасному етапі [2, 4]. Ріст соматичної захворюваності за останнє десятиліття пов'язують з погіршенням економічного стану основної маси населення, зміною екологічної ситуації в країні, змінами якості харчування тощо [1, 3].

У структурі соматичної захворюваності протягом останнього десятиліття серед жінок репродуктивного віку, в тому числі і під час вагітності, відбувся істотний ріст захворювань печінки і травного тракту [1–4], що зумовлено цілим комплексом медичних і соціальних проблем. Не викликає сумнівів той факт, що патологія органів травлення негативно впливає на клінічний перебіг вагітності і пологів, а також на перинатальні наслідки розродження, а серед основних моментів такої негативної тенденції виділяють порушення функціонального стану печінки і жовчовивідних шляхів, також білкового, ліпідного і вуглеводного обміну, що в сукупності призводить до порушень в системі мати–плацента–плід і розвитку перинатальної патології [2].

Незважаючи на значне число наукових публікацій в даному науковому напрямку, не можна вважати всі наукові завдання цілком вирішеними. На нашу думку, одним з основних наукових завдань є зв'язок між клінічним перебігом захворювань печінки і травного тракту під час вагітності і розвитком перинатальної патології, а також розроблення ефективних методів зниження перинатальної патології. Нечисленні публікації з даної теми є найчастіше суперечливими і носять фрагментарний характер. Усе це свідчить про актуальність вибраного наукового напрямку.

**Мета дослідження:** зниження частоти перинатальної патології в жінок з хронічною патологією печінки і травного тракту на підставі вивчення основних клінічних, ехографічних, ендокринологічних, імунологічних, біохімічних, мікробіологічних і морфологічних змін, а також удосконалення алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставлених в роботі завдань на першому етапі досліджень проведений клініко-статистичний аналіз 272 історій пологів жінок з хронічними захворюваннями печінки і травного тракту за матеріалами двох пологових будинків м. Києва (№ 1 і 5) за останні 10 років (2004–2013).

На другому етапі було проведено клініко-функціональне і лабораторне обстеження 150 пацієнток, яких було розподілено на три групи:

1-а група – 50 пацієнток з хронічною патологією печінки і травного тракту, яким проводили загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи;

2-а група – 50 пацієнток з хронічною патологією печінки і травного тракту, яким застосовували вдосконалений нами алгоритм;

3-я група (контрольна) – 50 першородящих без екстрагенітальної патології.

Загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи проводили згідно з протоколами МОЗ України.

Удосконалений нами алгоритм лікувально-профілактичних заходів включав такі моменти:

– використання аденометіоніну (гептрал) протягом 14 днів;

– вживання комплексу ультрафлори для корекції мікробіоценозу кишечника протягом 30 днів;

– комплекси амінокислот (глутаргін, цитрааргінін, бетаргін) протягом 30 днів.

Наведений вище комплекс використовували в такі терміни вагітності: 7–8 тиж; 21–22 тиж і 31–32 тиж вагітності.

У комплекс проведених досліджень були включені клінічні, біохімічні, ендокринологічні, ехографічні, кардіографічні, морфологічні та статистичні методи.

Для оцінювання клінічних результатів проведених досліджень була розроблена спеціальна карта, до якої занесли основні особливості преморбідного фону, клінічного перебігу вагітності, пологів, післяпологового та неонатального періоду, а також результати додаткових методів дослідження.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У вагітних у структурі патології печінки і травного тракту переважають хронічний гепатохолецистит (57,3%) в порівнянні з хронічним гастродуоденітом (16,8%); жовчонкам'яною хворобою (9,0%); виразковою хворобою шлунка і дванадцятипалої кишки (8,3%); гострим вірусним гепатитом (4,6%); захворюваннями кишечника (2,0%) та гострим панкреатитом (2,0%).

Клінічний перебіг вагітності у жінок з патологією печінки і травного тракту характеризується значною частотою гестаційної анемії (53,2%); плацентарної дисфункції (45,9%); прееклампсії (29,3%); передчасного розриву плодової оболонки (27,4%) і аномалій пологової діяльності (12,0%), а також передчасних пологів (7,4%) і перенесеної

вагітності (2,4%). При цьому, спочатку розвивається анемія (26,6 тиж), потім прееклампсія (28,4 тиж) і плацентарна дисфункція (30,2 тиж)

Під час оцінювання перинатальних результатів розродження жінок з патологією печінки і травного тракту необхідно відзначити високу частоту сумарних перинатальних втрат (25,8%) за рахунок значної питомої ваги недоношеної (7,4%) і перенесеної вагітності (2,4%), асфіксії середнього (10,3%) і важкого ступеня (4,1%), а також реалізації інтраамніального інфікування (5,5%).

Плацентарна дисфункція у жінок з хронічною патологією печінки і травного тракту розвивається після 30 тиж вагітності і характеризується ехографічними змінами плаценти (гіпо- і гіпертрофія, а також набряк плаценти); затримкою розвитку плода за асиметричним варіантом (зменшення всіх розмірів голівки і кінцівок) і дисгормональними порушеннями (зниження концентрації естріолу, хоріонічно-гонадотропіну і плацентарного лактогену).

Порушення гомеостазу у вагітних з патологією печінки і травного тракту характеризуються наявністю клітинної імуносупресії (починаючи з II триместра), гіперкоагуляцією (у III триместрі), порушеннями стану білкового, вуглеводного, жирового обміну, а також змінами зовнішньосекреторної, детоксикаційної і ферментативної функції печінки після 20 тиж вагітності.

Зміни порушення мікробіоценозу кишечника є більш вираженими в порівнянні зі статевими шляхами, особливо в

плані наявності зниження вмісту біфідо- і лактобактерій при одночасному збільшенні кількості ентерококів, клібсіел, протея, ентеробактерів і грибів роду *Candida*, а також появи цитробактера, псевдомонад, епідермальних золотавих стафілококів.

Використання вдосконаленого алгоритму діагностичних і лікувально-профілактичних заходів дозволяє знизити частоту основних акушерських ускладнень: гестаційної анемії (із 58,0% до 30,0%); плацентарної дисфункції (із 44,0% до 28,0%); прееклампсії (із 32,0% до 18,0%) і передчасних пологів (з 8,0% до 2,0%), що призводить до поліпшення і перинатальних результатів розродження: сумарні втрати знизилася з 40,0% до 20,0% за рахунок зменшення частоти недоношеності (з 8,0% до 4,0%), асфіксії новонароджених легкого ступеня (із 16,0% до 8,0%) і реалізації інтраамніального інфікування (із 10,0% до 2,0%) (із 10,0% до 2,0%).

## ВИСНОВКИ

Таким чином, як свідчать результати проведених досліджень, застосування вдосконаленого алгоритму лікувально-профілактичних заходів дозволяє усунути наявні порушення з боку гомеостазу; нормалізувати стан системного імунітету і гемостазу, а також функціональний стан печінки і фетоплацентарного комплексу. У сукупності це дозволяє істотно знизити рівень перинатальних ускладнень і безпосередні результати розродження жінок із патологією печінки і травного тракту.

## Профилактика перинатальной патологии у женщин с заболеваниями печени и пищеварительного тракта И.В. Дорошенко

Результаты проведенных исследований свидетельствуют, что использование усовершенствованного алгоритма лечебно-профилактических мероприятий позволяет устранить имеющиеся нарушения гомеостаза; нормализовать состояние системного иммунитета и гемостаза, а также функциональное состояние печени и фетоплацентарного комплекса. В совокупности это дает возможность существенно снизить уровень перинатальных осложнений, улучшить непосредственные результаты родоразрешения женщин с патологией печени и пищеварительного тракта, проводить эффективную профилактику перинатальной патологии у женщин с заболеваниями печени и пищеварительного тракта.

**Ключевые слова:** перинатальная патология, заболевания печени и пищеварительного тракта.

## Preventive maintenance perinatal pathologies at women with diseases of liver and gastroenteric path I.V. Doroshenko

Results of the spent researches testify that use of advanced algorithm of treatment-and-prophylactic actions allows to eliminate available infringements of a homeostasis; to normalise condition of system immunity and hemostasis, and also functional condition of a liver and fetoplacental complex. In aggregate it allows to lower essentially level perinatal complications and direct results of delivery women with pathology of liver and gastroenteric path. Use of advanced algorithm of treatment-and-prophylactic actions allows to eliminate homeostasis infringements; to normalise a condition of system immunity and hemostasis, and also a functional condition of liver and fetoplacental complex. It allows to carry out effective preventive maintenance perinatal pathologies at women with diseases of liver and gastroenteric path.

**Key words:** perinatal pathology, diseases of liver and gastroenteric path.

## Сведения об авторе

Дорошенко Ирина Васильевна – Киевский городской родильный дом № 5, 03027, г. Киев, пр. Краснозвездный, 2.  
E-mail: idoroshenko@ukr.net

## СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Логинов А.С. Передовые рубежи гепатологии // Терапевтический архив. – 2012. – № 2. – С. 3–6.  
2. Хазанов А.И. К вопросу о клини-

ческом значении функциональных проб печени у беременных женщин // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопрокто-

логии. – 2011. – № 5. – С. 29–34.  
3. Хазанов А.И. Функциональная диагностика болезней печени. – М.: Мед., 2008. – С. 264–270.

4. Burroughs A.K. Pregnancy and liver disease // Forum ( Genova). – 2013. – Jan-Feb. – Vol. 8, N 1. – P. 42–58.

Статья поступила в редакцию 14.05.2014



# Особливості підготовки та проведення циклів допоміжних репродуктивних технологій у жінок із безпліддям та надлишковою масою тіла

Ю.Ф. Чернописька

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

Робота присвячена підвищенню частоти настання вагітності на підставі розроблення та впровадження алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів з використанням удосконаленої програми контрольованої стимуляції яєчників у жінок із ановуляторним безпліддям та надлишковою масою тіла.

Розширено дані про роль надлишкової маси тіла у розвитку порушень репродуктивної функції. Уточнено порівняльні аспекти порушень ендокринологічного статусу і оваріальної функції в жінок з безпліддям при надлишковій масі тіла.

Змінено підхід до діагностичних заходів та ведення пацієнток із ановуляторним безпліддям та надлишковою масою тіла на активну адаптовану комплексну діагностичну та терапевтичну підготовку до контрольованої стимуляції яєчників та її проведення.

Доведено ефективність розробленої комплексної підготовки до контрольованої стимуляції яєчників після детального аналізу та прогнозування ймовірних результатів із урахуванням особливостей ендокринно-ліпідного обміну. Отримано підвищення частоти настання вагітності зі зменшенням економічного навантаження на жінок при ановуляторному безплідді та надлишковій масі тіла.

**Ключові слова:** ановуляторне безпліддя, надлишкова маса тіла, ендокринний та ліпідний гомеостаз, психоемоційний стан, маркери оваріального резерву, медикаментозна корекція.

Серед причин демографічної кризи, що спостерігається сьогодні в Україні, усе більшу роль відіграє безпліддя подружньої пари. Частота жіночого безпліддя в нашій країні становить 18–27% [1–4]. При значних успіхах сучасної медицини, діагностики та лікування безпліддя існують аспекти, які потребують вирішення [2]. При частоті 15–27% безплідний шлюб впливає на демографічні показники значно більше, ніж невиношування та перинатальні втрати разом [5, 8]. Вчасно проведене лікування та реабілітація збільшує шанси настання вагітності [4, 7].

Поряд із проблемою безпліддя протягом останніх років спостерігається значне збільшення кількості людей з ожирінням. Експерти ВООЗ оцінюють ожиріння як неінфекційну пандемію XXI сторіччя [4, 6]: у 2008 р. приблизно 1,5 млрд дорослого населення планети мали надлишкову масу тіла, а до 2015 р. очікується збільшення кількості осіб з даною патологією приблизно до 2,3 млрд, включаючи підлітків і молодь (С.Ю. Чубрієва, 2009; R.K. Simmons et al.: WHO, 2010; Р.М. Ахмедова, 2011; Д.Е. Хапачева, 2011). В Україні близько 30% працездатного населення мають зайву масу тіла й 25% – ожиріння [4]). У жінок з ожирінням в 5–6 разів частіше виникають порушення менструального циклу, частота безпліддя в 3 рази вище [2].

Зважаючи на необхідність вирішення, оптимізації методів діагностики та лікування безпліддя при надлишковій масі тіла при існуванні принципово різних підходів до корекції цієї патології, актуальним є розроблення стандартизовано

ваного підходу до вибору способу відновлення репродуктивної функції у жінок даної категорії.

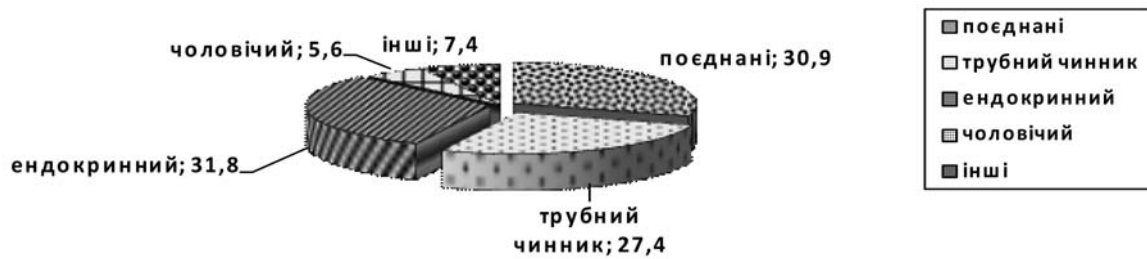
**Мета дослідження:** підвищення ефективності лікування безпліддя у жінок із надлишковою масою тіла в програмах допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) шляхом оптимізації діагностичних та лікувальних заходів.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Згідно з поставленою метою і завданнями роботи дослідження проводили в декілька етапів. На I етапі виконано ретроспективний аналіз 1426 амбулаторних карт жінок із безпліддям після лапароскопічних операцій з метою оцінки частоти ановуляторного безпліддя на базі кафедри акушерства та гінекології № 1 Українського державного інституту репродуктології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, у Буковинському центрі репродуктивної медицини (м. Чернівці) та в Клініці генетики репродукції медицини «Вікторія». Усім пацієнткам проводили загальне клінічне дослідження, що включало збір даних анамнезу, визначення характеру менструального циклу, репродуктивної функції, загальне об'єктивне дослідження і гінекологічний огляд, визначення типу статури, конституціонального характеру розподілу підшкірної жирової клітковини, ІМТ (маса тіла/зріст, кг/м<sup>2</sup>). При зборі анамнезу пацієнток звертали увагу на спадковість, перенесені дитячі інфекції, алергічні реакції, соматичні, гінекологічні, онкологічні і психічні захворювання.

На II етапі з метою поглибленого дослідження взаємозв'язків гіпоталамо-гіпофізарно-яєчничкової та автокринно-паракринної системи вісцеральної жирової тканини були сформовані основні групи: 49 жінок з безпліддям при надлишковій масі тіла, які лікувались традиційно, склали I групу, 41 жінка з безпліддям при надлишковій масі тіла, які лікувались альтернативно, склали II групу та 50 соматично здорових пацієнток – контрольна група.

Надлишкову масу тіла встановлювали згідно з критеріями Міжнародної федерації діабету (International Diabetes Federation, 2006). Безпліддя при синдромі полікістозних яєчників (СПКЯ) діагностували відповідно до Роттердамських критеріїв (Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group, 2003). У своїй роботі дотримувалися критерію ожиріння, обчислюючи ІМТ, що є показником відношення маси тіла (кг) до зросту (м<sup>2</sup>) (G. Bray, 1978; F.A. Leidenberger et al., 1995). Якщо ІМТ дорівнював 27–29,9 кг/м<sup>2</sup>, це класифікували як передожиріння, 30–34,9 – як ожиріння I ступеня, 35–39,9 – II ступеня, 40 і більше – III ступеня. Домінантний тип розподілу жирової тканини визначали за відношенням об'єму талії (ОТ) до об'єму стегон (ОС): ОТ/ОС > 0,85, абдомінальний тип визначений у 45%, гіноїдний (ОТ/ОС < 0,85) – у 55%. Нами проведено оцінювання показників ліпідного спектра крові: загальний холестерин (ЗХ), тригліцериди (ТГ), холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) (ферментативний метод, біохімічний



Мал. 1. Чинники безпліддя

аналізатор «Konelab 60/60i», Фінляндія). Розрахунковим методом визначали: холестерин ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) (W.T. Friedewald, 1972) та коефіцієнт атерогенності (КА) (А.Н. Клімов, 1994). Дослідження вуглеводного обміну включало пероральний глюкозо-толерантний тест (ГТТ) з визначенням у сироватці крові натще, на 60-й та 120-й хвилині глюкози (біохімічний метод) і імунореактивного інсуліну (імунферментний метод) та розрахунком індексів НОМА, Caro та Matsuda.

Психоемоційний стан пацієнток оцінювали за шкалою «SF-36 Health Status Survey» (1993).

Анатомо-функціональний стан жирової тканини визначали методом вмісту ліпопротеїнів у сироватці крові. Методом УЗ-сканування, окрім визначення товщини і структури ендометрія, також визначали стан фолікулярного апарату, наявність або відсутність жовтого тіла, його розміри. На 5–7-й і 10–14-й день менструального циклу до проведення гістероскопії, визначали фолікулогенез в природному циклі, а також під час проведення програми ЗІВ і ПЕ (під час індукції овуляції), з метою визначення фолікулогенезу з підбором відповідних доз медикаментів у рамках програм ДРТ.

Розроблена анкета обстеження пацієнток. Надалі обстеженим жінкам були застосовані: клінічні, лабораторні (культуральний; полімеразна ланцюгова реакція (ПЛР) методи визначення в сироватці крові концентрації гормонів (Е<sub>2</sub>, ЛГ, ФСГ, П, Т, Прл, ГТГ, Т<sub>3</sub>, Т<sub>4</sub>, fT<sub>3</sub>, fT<sub>4</sub>, АТ-ТПО, АМГ, інгібін В) імунферментним методом; оцінку показників ліпідного спектру крові: ЗХ, ТГ, ЛПВЩ (ферментативний метод, біохімічний аналізатор «Kanilab 20», Японія). Розрахунковим методом визначали: ЛПНЩ (W.T. Friedewald, 1972) та КА (А.Н. Клімов, 1994). Дослідження вуглеводного обміну включало ГТТ з визначенням у сироватці крові натще, на 60-й та 120-й хвилинах глюкози (біохімічний метод) і імунореактивного інсуліну (імунферментний метод) та розрахунком індексів НОМА; інструментальні (ультразвукова діагностика (УЗД) на апараті «Hawk» тип 2102 SN 2004–1849096 (Данія) та LOGIQ P5/A5 pro SN 70922 SUO (США) за загальноприйнятими методиками (М.Н. Буланов, 2010). Лапароскопію та гістероскопію проводили під ендотрахеальним наркозом за традиційною методикою з використанням обладнання фірми «Karl Storz» (Німеччина).

Подружні пари були обстежені відповідно до протоколу з надання акушерської та гінекологічної допомоги, затвердженого наказом МОЗ України № 582 від 15.12.2003 р.

На II етапі була розроблена, науково обґрунтована та впроваджена комплексна схема діагностично-лікувальних заходів, що включала специфічні ультразвукові та гормонально-метаболічні дослідження з наступною терапевтичною корекцією виявлених змін.

На заключному, III етапі, оцінено дієвість розробленої комплексної схеми терапевтичних заходів для підвищення ефективності лікування безпліддя при надлишковій масі тіла.

Для статистичного оброблення отриманих результатів використовували метод варіаційної статистики з обчисленням

середньої арифметичної (М), середньої похибки середньої величини (m) та вірогідності (p). Достовірність параметричних величин оцінювали за вірогідністю критерію Стьюдента, а непараметричних – із застосуванням методу кутового перетворення Фішера. Різницю між величинами чисел вважали достовірною у разі p<0,05. Отримані в результаті клінічних досліджень дані опрацьовані методом варіаційної статистики з використанням статистичних програм «Біостатистика 9» та «STATGRAFICS» для NB SONY VPCSB. Математичні методи дослідження були виконані згідно з рекомендаціями О.П. Мінцера (2008).

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

На I етапі проведено ретроспективний аналіз 2832 амбулаторних карт жінок із безпліддям після лапароскопічних операцій з метою оцінки частоти ановуляторного безпліддя при надлишковій масі тіла (мал. 1). Відзначено, що в обстежених жінок діагностовано такі види безпліддя: поєднане – 30,9%; трубного походження – 23,9%; ендокринного – 31,8%; чоловіче – 5,6%; інші (в тому числі імунологічне та неясного генезу) – 7,8%.

У нашому дослідженні брали участь 140 жінок фертильного віку із них 50 соматично здорових пацієнток з реалізованою репродуктивною функцією ввійшли до контрольної групи та 90 жінок із діагнозом безпліддя при надлишковій масі тіла склали основну групу, яку в подальшому для оцінювання ефективності проведеного лікування було розподілено на I групу – 49 жінок, які проліковані традиційно, та II групу – 41 жінка, яка пролікована альтернативно.

Провели проспективний аналіз діагностично-лікувальних заходів на всіх етапах надання допомоги 90 безплідним подружнім парам, які попередньо лікувались від безпліддя (від 2 до 10 років), згідно з рекомендаціями ВООЗ та Наказів МОЗ України № 582 від 15.12.2003 р. та № 676 від 31.12.2004 р.

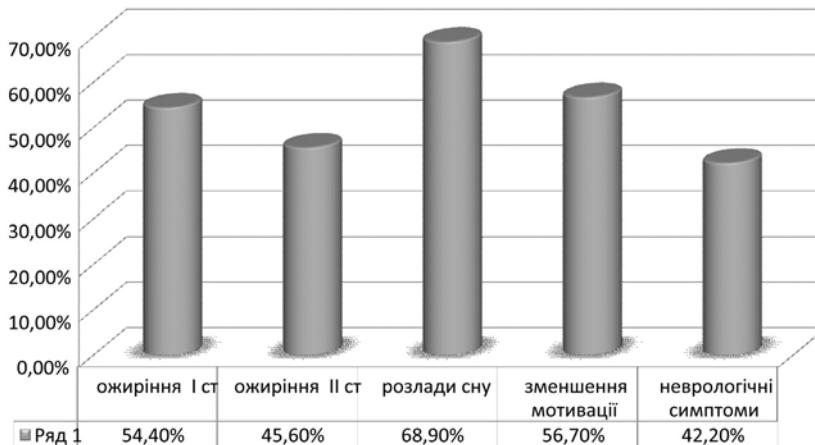
Групи були рандомізовані за віком. У середньому вік жінок основної групи склав 29,8±0,5 року, а контрольної групи – 32,4±0,5 року, що статистично не відрізнялось (p>0,05). В анамнезі жінки обох груп перенесли гострі респіраторні вірусні захворювання (дитячі інфекції, грип, ангіна та ін.). В основній групі жінок дані захворювання виявлені в 76 випадках (84,4±1,2%), а в контрольній – тільки у 19 (38,0±0,04%), тобто, в 2,2 разу менше (p<0,05).

Аналізуючи соціальну зайнятість жінок, з'ясовано, що у обстежених групах вона була майже однаковою. Серед обстежених жінок основної групи службовці становили 52 (57,7±3,1%), домогосподарки – 13 (14,4±2,2%), робітниці – 7 (7,8±1,4%), студентки – 10 (14,3±2,2%). У контрольній групі службовці склали 21 (42,0±3,1%), домогосподарки – 12 (24,0±2,8%), робітниці – 9 (18,0±1,5%), студентки – 7 (14,0±2,3%).

Середній вік початку менструацій в основній групі склав 13,5±0,5 року, а в контрольній – 12,6±0,7 року (p>0,05).

Основними клінічними симптомами у жінок основної групи були: ожиріння I ступеня діагностовано у 49 жінок, що

Основні клінічні симптоми



Мал. 2. Основні клінічні симптоми у жінок з ановуляторним безпліддям при надлишковій масі тіла

становить 54,4% випадків, відповідно II ступеня – у 41 жінки, тобто у 49,6% випадків, скарги на розлади сну (безсоння, короткий період сну, важке пробудження, відсутність відчуття відпочинку, тривоги) діагностовано у 62 пацієнок – тобто у 68,9% випадків, зниження мотивації – у 52 жінок (56,7%), неврологічна симптоматика – 38 жінок – 42,2% (мал. 2).

Отже, аналізуючи наведені вище дані щодо клінічної характеристики обстежених жінок, можна зробити висновок, що пацієнтки основної групи з ановуляторним безпліддям в цілому не відрізнялись від жінок контрольної групи.

Частота порушень менструальної функції становила 68,8%, що діагностовано у 62 жінок із безпліддям при надлишковій масі тіла (олігоменорея – 26 (41,9%); дисфункціональні маткові кровотечі – 8 (12,9%), вторинна аменорея – 10 (16,1%)).

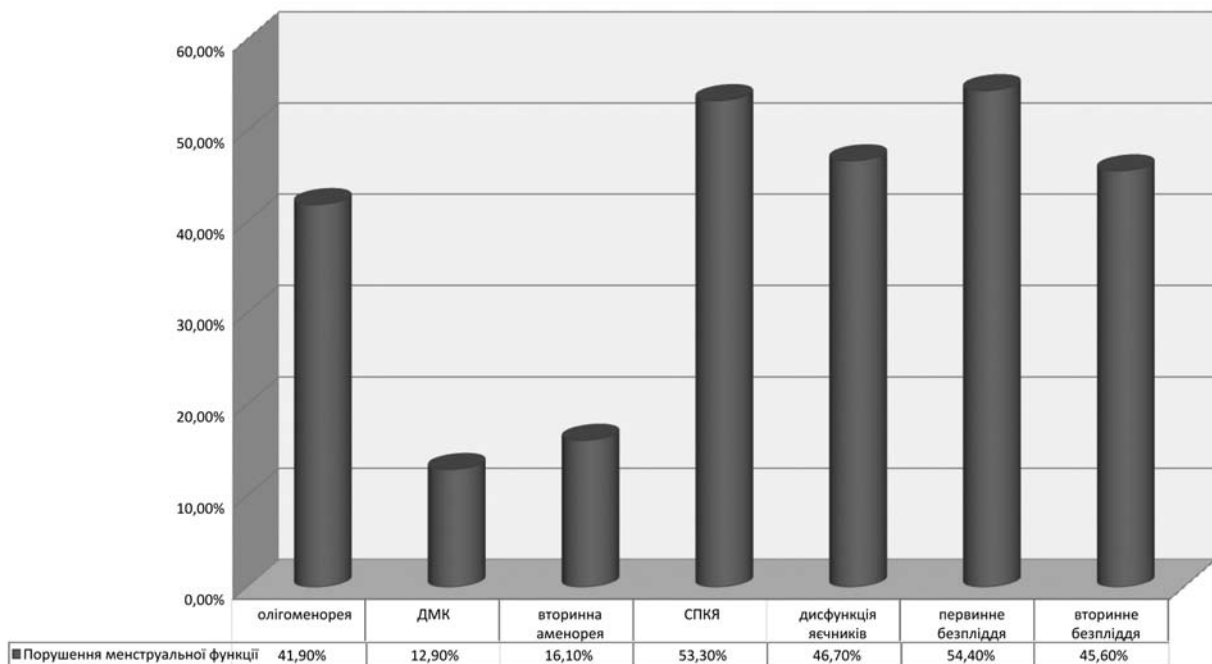
Серед основних варіантів оваріальних порушень в 48 (53,3%) випадках зустрічається СПКЯ, в 42 (46,7%) ди-

сфункція яєчників, у 49 (54,4%) жінок – первинне і в 41 (45,6%) – вторинне безпліддя (мал. 3). Серед обстежених жінок контрольної групи порушення менструальної функції не спостерігались.

Функціональний стан репродуктивної системи у жінок із ановуляторним безпліддям оцінювали за даними концентрації в периферійній крові гонадотропних гормонів (ФСГ і ЛГ), пролактину і основних гормонів яєчника (естрадіолу, прогестерону, тестостерону), яку визначали на 2–3-ю (базовий рівень) та на 7-у ( $\pm 2$ ) (фолікулінова фаза) добу менструального циклу.

Визначення концентрації гонадотропінів (ЛГ і ФСГ), естрадіолу і прогестерону на 2-у добу менструального циклу свідчило про збереження їхньої динаміки. Разом з тим, при співставленні отриманих лабораторних даних у жінок із ановуляторним безпліддям при надлишковій масі тіла з показниками фізіологічної норми в групі здорових пацієнок спос-

Порушення менструальної функції



Мал. 3. Порушення менструальної функції у жінок з ановуляторним безпліддям при надлишковій масі тіла

Таблиця 1  
Показники гонадотропних і статевих гормонів у сироватці крові обстежених жінок до лікування (M±m)

Гормони	Групи обстежених жінок		
	I група (n=49)	II група (n=41)	Контрольна (n=50)
Естрадіол, МО/л	58,4±12,9	59,6±22,1	118,4±0,57
ФСГ, МО/л	5,71±0,48	5,85±0,57	7,38±0,64
ЛГ, МО/л	5,14±0,36	6,64±0,57	14,3±0,15
T, нмоль/л	151,2±10,8	158,6±14,3	148,8± 18,8
Прл, МО/л	453,21±11,6	484,47±14,2	326,15±0,27
П, нмоль/л	13,5± 1,1	12,37±1,4	24,42±0,24
ТТГ, мМО/мл	2,51±0,02	2,81±0,02	2,52±0,02
T <sub>3</sub> , пмоль/л	1,24±0,01*	1,27±0,01*	2,71±0,04
T <sub>4</sub> , нмоль/л	106,4±1,03	108,71±1,05	110,82±1,07

Примітка: в порівнянні з контрольною групою, p>0,05.

Таблиця 2  
Біохімічні маркери оваріального резерву в обстежених жінок

Показник	I група (n=49)	II група (n=41)	Контрольна група (n=50)
Інгібін В, пг/мл	61,4±2,2	63,2±2,1	79,3±11,8
АМГ, нг/мл	1,2±0,3*	1,6±0,9*	2,7±0,7

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

терігали низку істотних кількісних відхилень, особливо рівня естрадіолу та ФСГ та у співвідношенні ЛГ і ФСГ (табл. 1).

Зміни ендокринологічного статусу мали наступні особливості: при всіх варіантах порушень оваріальної функції відзначено прогестеронову недостатність, а зниження концентрацій естрадіолу характерно для пацієток з СПКЯ та з гіпофункцією яєчників; при СПКЯ частота виявлення гіперпролактинемії максимальна; найменші середні концентрації пролактину реєструються при гіпофункції яєчників; співвідношення лютеїнізуючого (ЛГ) та фолікулостимулюючого гормонів (ФСГ) при синдромі СПКЯ найбільш показово в умовах нормопролактинемії та досягає «класичних» значень (>2) лише в 17,4% хворих, а в основному (в 73,9%) реєструється ЛГ/ФСГ>1; при оваріальній недостатності характерними є низькі значення ЛГ і ФСГ.

Дисгормональні порушення характеризувались наступними моментами: статистично значущим підвищенням середнього рівня пролактину та зниженням концентрації прогестерону; частота виявлення гіперпролактинемії при СПКЯ становить 53,3%, а при дисфункції яєчників – 47,7%; підвищення співвідношення ЛГ/ФСГ (p=0,01; F=32,4; R=0,6) у жінок із СПКЯ визначається передусім зниженням рівня ФСГ; у жінок зі збереженим менструальним циклом відзначається підвищення рівня естрадіолу у другій фазі циклу при одночасному зниженні вмісту прогестерону.

У даному дослідженні з метою визначення оваріального резерву, який визначає можливість останніх до розвитку здорового фолікула та фізіологічного яєчникового циклу, в основній групі ми дослідили рівень антимюллерового гормону (АМГ), що синтезується оваріальними та преантральними фолікулами – ріст яких не залежить від величини ФСГ, а його рівень в плазмі крові корелює з числом антральних фолікулів більше, ніж інші гормональні маркери (інгібін В, естрадіол, ФСГ), його можна використовувати як незалежний та надійний маркер оваріального резерву (табл. 2).

При дослідженні концентрації інгібіну В було встановлено, що його рівень знижений в 1,9 разу порівняно з групою контролю, що чітко відображає оваріальний резерв та функціональну спроможність яєчників у жінок з їх порушеною функцією та спровокованими розладами менструального циклу (табл. 2). Проведений аналіз за методом рангової кореляції Спірмена свідчить про наявність негативного взаємозв'язку «помірної» сили між рівнями ФСГ та інгібіном В (R=-0,3).

У жінок основної групи на момент первинного огляду була зафіксована надлишкова маса тіла в межах від 68 до 110 кг (у середньому 96,3±21,7 кг), а ІМТ коливався від 27 до 36,2 кг/м<sup>2</sup> і в середньому склав 32,1±3,6 кг/м<sup>2</sup>, що достовірно перевищувало показники в групі контролю 60±5,5 кг та 22,5±2,4 кг/м<sup>2</sup> відповідно (p<0,001), аналогічна характеристика стосується і інших антропометричних показників.

Для оцінювання стану ендокринної системи ми вивчали концентрацію показників цитокінів – фактора некрозу пухлин α (ФНП-α), інтерлейкіну (ІЛ-6) та показників гормонів – лептину, греліну, інсуліну, кортизолу.

У нашому дослідженні у 92,7% пацієнтів, що страждали аліментарним ожирінням, визначали виражену гіперлептинемію, зумовлену, ймовірно, первинною лептинорезистентністю. Рівень лептину у сироватці крові підвищувався при збільшенні маси жирової тканини. За нашими даними концентрація лептину в 1,2–1,4 разу вища за норму (p<0,0001). Поряд з підвищенням рівня лептину, у 89,1% відзначили підвищений у 1,4 разу рівень інсуліну (p<0,001). Лептинорезистентність поєднувалася з інсулінорезистентністю. Дефіцит лептину не є основною причиною розвитку ожиріння. Навпаки, у жінок, які мають надлишкову масу тіла, дуже часто виявляють підвищений рівень лептину, тобто в більшості випадків ожиріння зумовлене наявністю резистентності до нього. У 77,8% жінок основної групи отримали підвищену в 1,5 разу секрецію греліну (p<0,001), у 64,5% значне – в 1,6–1,8 разу збільшення рівня ІЛ-6 (p<0,0001). Також встановлено, що у 96,3% досліджуваних жінок був збільшений в 1,5–1,6 разу показник ФНП-α (p<0,0001). Зміни гормональної рівноваги, які проявляються значним підвищенням рівнів лептину, інсуліну, греліну свідчать про порушення гомеостазу з розвитком гормональної дисфункції і, на нашу думку, можуть бути складовими патогенетичного механізму розвитку аліментарного ожиріння.

Проведене дослідження виявило незначні референтні коливання порушень ліпідного обміну від ступеня ожиріння, а саме, показники ліпідограми (ЗХ, ТГ) у жінок з надлишковою масою тіла перевищували аналогічні в групі з I ступенем ожиріння і майже співпали з показниками в групі з II ступенем ожиріння. Виявлені підвищені показники ЛПНЩ в 1,2 разу, ТГ у 1,7 разу, ЗХ у 1,4 разу і у 1,4 разу знижений показник ЛПВЩ, що несприятливо позначається на реалізації репродуктивної функції. Таким чином, не виключено, що в генезі порушень ліпідного обміну у жінок з безпліддям та аліментарним ожирінням суттєву роль може відігравати не стільки ступінь ожиріння, скільки характер розподілу жирової тканини в організмі жінки.

Аналіз кореляційних залежностей продемонстрував наявність прямої лінійної кореляції сильного ступеня між масою тіла та рівнями ЛПНЩ, загальних ліпідів, ТГ, ЗХ на рівні r=+0,31 (p<0,001) та від'ємний – між ТГ та ЛПВЩ (r=-0,36; p=0,012).

Стан вуглеводного обміну у жінок основної групи відрізнявся більш високим, ніж у групі контролю, значенням інсуліну на тлі незміненого показника глюкози сироватки крові, збільшенням індексу НОМА та зниженням індексів Саго та Matsuda. У 31,1% жінок основної групи індекс НОМА перевищував референтне значення 3, причому у 24,4% – більше 4, в той самий час індекс Саго менше 0,33 визначений



Таблиця 3

Динаміка показників ліпідного спектра крові та індексу НОМА на фоні запропонованого лікування (M±m)

Показники	До лікування (n=90)	Після лікування (n=83)
ЗХ, ммоль/л	6,72±0,36	4,82±0,46
ЛПВЩ, ммоль/л	1,26±0,06	1,89±0,12
ЛПНЩ, ммоль/л	3,26±0,31	2,72±0,35
ЛПННЩ, ммоль/л	0,79±0,13	0,43±0,11
ТГ, ммоль/л	2,04±0,32	1,21±0,13
НОМА	3,48±0,61	2,63±0,59

Примітка: \* – p>0,05 у порівнянні з вихідними даними.

у 5,5% пацієнток. Отже наявність ожиріння й асоційовані з ним метаболічні порушення збільшують порушення репродуктивної функції у жінок.

Показник депресії за шкалою Бека в основній групі склав 32,4±3,5 балу, в 3 рази частіше зустрічалися ідеї самозвинувачення, самознищення, двічі частіше – зниження працездатності, порушення сну, зниження апетиту, труднощі концентрації уваги, байдужість до свого зовнішнього вигляду.

При обстеженні жінок за шкалою тривоги та депресії HADS патологія виявлена у 91,1% пацієнток з надмірною масою тіла і у 18,0% здорових жінок (p=0,001): клінічна тривога – 32,2% і 10,0% відповідно (p=0,006), субклінічна тривога – 47,8% і 8% випадків (p=0,043), клінічна депресія – 20,0% і була відсутня в групі контролю, субклінічна депресія – 54,4% і 4,4% відповідно (p=0,05).

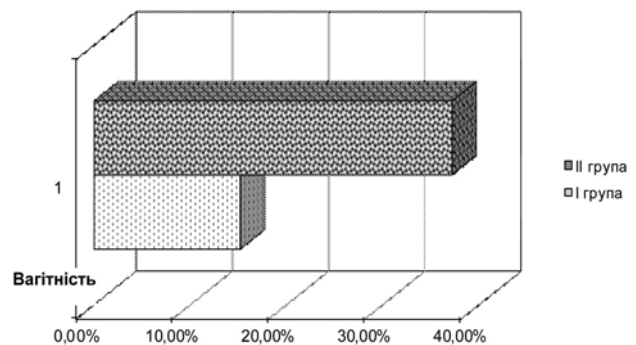
Ураховуючи отримані дані, для успішного зменшення маси тіла та зміни харчової поведінки нашим пацієнткам запропонована помірна гіпокалорійна дієта, двічі на тиждень колективні зустрічі з психотерапевтом, – для подолання порушень мотиваційної сфери та зміни порушеної харчової потреби на більш раціональну. Також нами було запропоновано відвідування індивідуально розробленої фітнес-програми для ефективного зниження надлишкової маси тіла з обов'язковим відвідуванням басейну тричі на тиждень тривалістю до 2 год.

Метою базисної терапії була зміна способу життя із включенням раціональної харчової поведінки, адекватної рухової активності й корекції психоемоційної сфери.

У даному дослідженні для корекції метаболічних, гормональних і пов'язаних з ними репродуктивних порушень до традиційної терапії включали препарат периферійної дії – сибутраміну, а також ансіолітичний препарат для нормалізації психоемоційних розладів, які часто є пусковим механізмом накопичення надлишкової маси тіла. Тривалість лікувального комплексу складала від 3 до 6 міс.

Отже нам вдалося ефективно зменшити масу тіла у середньому на 11,8 кг. Втримати масу тіла вдалося всім пацієнткам, які виконували запропоновані рекомендації, з дослідження вибули 17 жінок, які порушили умови запропонованого комплексного лікування.

У результаті проведеного лікування спостерігалась позитивна динаміка антропометричних показників. Ми отримали зменшення маси тіла у пацієнток, яка в середньому становила 11,8±2,4 кг, що відповідало 12,8%. Зазначена динаміка маси тіла відобразилась на таких показниках, як ІМТ, ОТ, ОС. У середньому по групі ІМТ зменшився із 31,6±1,63 до 27,9±1,14 кг/м<sup>2</sup>, що відповідало втраті маси тіла на 13,9% в порівнянні із початковим рівнем. Зменшення ОТ було відзначено у всіх пацієнтів і в середньому по групі склало 10,2±3,2, ОС – 6,6±4,2, що свідчило про зменшення кількості вісцеральної жирової тканини.



Мал. 4. Ефективність проведеного лікування в жінок із ановуляторним безпліддям та надлишковою масою тіла

Ми встановили статистично достовірне зменшення рівня ХС ЛПВЩ, що, безумовно, є додатковим позитивним результатом запропонованої терапії, а також була тенденція до покращання ліпідних показників, що зумовлено механізмом дії хітозану на всмоктування жирів їжі.

У результаті проведеного лікування знизився рівень глікемії натще, показник НОМА зменшився в 1,3 разу (p=0,044). Відзначалась нормалізація ліпідного спектра крові: зниження рівня ЗХ (p=0,005), ТГ (p=0,032), підвищення ЛПВЩ (табл. 3), настання вагітності (37,2% проти 15,2%) (мал. 4), а також збільшення частоти обмежувального типу харчової поведінки у 54,4% жінок (p=0,002), нормалізації емоційно-особистісних розладів.

Таким чином, комплекс лікувальних заходів дозволив у більшості випадків ефективно зменшити масу тіла, нормалізувати гормональний статус і поліпшити метаболічні процеси, знизити частоту порушень менструальної та репродуктивної функції, відкоригувати харчову поведінку й поліпшити стан психоемоційної сфери.

## ВИСНОВКИ

Клінічна симптоматика у жінок із безпліддям та надлишковою масою тіла характеризується ожирінням, розладами сну, зниженням мотивацій, неврологічними симптомами та порушеннями вуглеводного обміну. Частота порушень менструальної функції у жінок із безпліддям та надлишковою масою тіла становить – 71,0% (олігоменорея – 41,0%; дисфункціональні маткові кровотечі – 16,0% і вторинна аменорея – 14,0%). Серед основних варіантів оваріальних порушення в 53,0% випадків зустрічається синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) і в 47,0% – дисфункція яєчників, з них в 52,0% жінок зустрічається первинне і в 48,0% – вторинне безпліддя. Зміни ендокринологічного статусу у жінок із безпліддям та надлишковою масою тіла мають такі особливості: при усіх варіантах порушень оваріальної функції відзначено прогестеронову недостатність, а зниження концентрації естрадіолу характерно для пацієнток із СПКЯ та з гіпофункцією яєчників; при СПКЯ частота виявлення гіперпролактинемії максимальна; найменші середні концентрації пролактину реєструються при гіпофункції яєчників; співвідношення лютеїнізуючого (ЛГ) та фолікулоstimулювального гормонів (ФСГ) при СПКЯ найбільш показово в умовах нормопролактинемії та досягає «класичних» значень (>2) лише в 17,4% хворих, а в основному (в 73,9%) реєструється ЛГ/ФСГ>1; при оваріальній недостатності характерними є низькі значення ЛГ і ФСГ. Дисгормональні порушення у жінок із безпліддям та надлишковою масою тіла характеризуються наступними моментами: статистично значуще підвищення середнього рівня пролактину та зниження концентрації прогестерону; частота виявлення гіпер-

пролактинемії при СПКЯ становить 53,0%, а при дисфункції яєчників – 43,0%; підвищення співвідношення ЛГ/ФСГ ( $p=0,01$ ;  $F=32,4$ ;  $R=0,6$ ) у жінок з СПКЯ визначається передусім зниженням рівня ФСГ; у жінок зі збереженим менструальним циклом відзначається підвищення рівня естрадіолу у другій фазі циклу при одночасному зниженні вмісту прогестерону. У жінок із безпліддям та надлишковою масою тіла відзначена пряма лінійна кореляція сильного ступеня між масою тіла та рівнями ЛПНЩ, загальних ліпідів, ТГ, ЗХ, зростання показників лептину, інсуліну, інтерлейкіну-6 і фактора некрозу пухлин- $\alpha$  виявлені підвищені показники ЛПНЩ в 1,2 разу, ТГ у 1,7 разу, ЗХ у 1,4 разу і в 1,4 разу знижений показник ЛПВЩ, що несприятливо позначається на реалізації репродуктивної функції. Удосконалений алгоритм лікувально-профілактичних заходів сприяє достовірному зниженню показників лептину, інсуліну, греліну, інтерлейкіну-6, ЛПНЩ, загальних ліпідів, ТГ, ЗХ та підвищенню показника ЛПВЩ. Ефективність запропонованого нами комплексу діагностичних та лікувальних заходів у жінок із безпліддям при надлишкової масі тіла підтверджена нормалізацією функції яєчників і метаболічних процесів, зниженням частоти порушень менструальної та репродуктивної функції, позитивній корекції харчової поведінки й покращанням стану психоемоційної сфери, що зумовило нормалізацію менструального циклу і настання вагітності (37,2% проти 15,2%).

**Практичні рекомендації:** алгоритм ведення і лікування пацієнок з безпліддям при надлишкової масі тіла повинен складатися з кількох етапів:

I етап: комплексне клініко-лабораторне обстеження з оцінюванням типів харчової поведінки та виявленням емоційно-особистісних розладів для встановлення причини прогресування збільшення маси тіла.

II етап: обов'язкове включення до лікувального процесу зміни способу життя (гіпокалорійна дієта) рухова активність. Рекомендується включення до складу комплексної терапії препарату периферійної дії – сибутраміну, а також анскіолітичного препарату (адаптол) для нормалізації психоемоційних розладів.

III етап: адекватна підготовка подружньої пари до реалізації програм допоміжних репродуктивних технологій, з вибором оптимальної програми контрольованої стимуляції яєчників та підтримкою лютеїнової фази менструального циклу з ранніх термінів вагітності.

#### Сведения об авторе

Чернописская Юлия Федотовна – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: Juliet-2006@mail.ru

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Фортуна И.О. Репродуктивное здоровье женщины с гипоталамическим синдромом / И.О. Фортуна // Здоровье женщины. – 2009. – № 7. – С. 129–132.
2. Овчар И.В. Роль жировой ткани в развитии метаболічних порушень у жінок з безплідністю на тлі ожиріння / И.В. Овчар // Научно-практический журнал «Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології». Тернопіль. – 2011. – № 1. – С. 135–138.
3. Вороненко Н.Ю. Стан репродуктив-

- ной системи при метаболічному синдромі / Н.Ю. Вороненко // Здоров'я жінки. – 2010. – № 8 (54). – С. 136–139.
4. Вдовиченко Ю.П. Возможности гормональной контрацепции у жінок з метаболічним синдромом / Вдовиченко Ю.П., Вороненко Н.Ю. // Педіатрія, акушерство, гінекологія. – 2010. – № 3 (439). – С. 75–77.
5. Balen AH. Should obese women with polycystic ovary syndrome receive treatment for infertility? / Balen AH,

#### Особенности подготовки и проведения циклов вспомогательных репродуктивных технологий у женщин с бесплодием и избыточной массой тела Ю.Ф. Чернописская

Робота посвящена повышению частоты наступления беременности на основании разработки и внедрения алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий с использованием усовершенствованной программы контролируемой стимуляции яичников у женщин с ановуляторным бесплодием и избыточной массой тела. Расширены данные о роли избыточной массы тела в развитии нарушений репродуктивной функции. Уточнены сравнительные аспекты нарушений эндокринологического статуса и овариальной функции у женщин с бесплодием при избыточной массе тела.

Усовершенствованный алгоритм лечебно-профилактических мероприятий способствует достоверному снижению показателей лептина, инсулина, грелина, интерлейкина-6, фактора некроза опухолей-6, липопротеидов низкой плотности, общих липидов, триглицеридов, общего холестерина и повышению показателя липопротеидов высокой плотности. Эффективность предложенного нами комплекса диагностических и лечебных мероприятий у женщин с бесплодием при избыточной массе тела подтверждена нормализацией функции яичников, уменьшением проявлений аутоиммунных реакций, что обусловило нормализацию менструального цикла, наступление беременности (37,2% против 15,2%).

**Ключевые слова:** ановуляторное бесплодие, избыточная масса тела, эндокринный и липидный гомеостаз, психоэмоциональное состояние, маркеры овариального резерва, медикаментозная коррекция.

#### Peculiarities of preparation and conduct of assisted reproductive technology cycles in infertile women with excess body weight Yu.F. Chernopyska

The paper provides a deeper insight into the role of excess body weight in the development of reproductive disorders. It dwells on the comparative aspects of endocrine and ovarian disorders in infertile women with excess body weight.

The paper proves the efficiency of the developed comprehensive preparation to controlled ovarian stimulation following a detailed analysis and forecasting of the likely results, taking into consideration the endocrine and lipid metabolism aspects. The above approach resulted in an increased frequency of pregnancies with a reduced economic load on the patients with anovulatory infertility and excess body weight.

**Key words:** anovulatory infertility, excess body weight, endocrine and lipid homeostasis, psycho-emotional condition, ovarian reserve markers, medical correction.

- Dresner M, Scott EM, Drife JO. // BMJ. – 2006. – № 332. – P. 434–435.
6. Barber TM. Global adiposity rather than abnormal regional fat distribution characterizes women with polycystic ovary syndrome / Barber TM, Golding SJ, Alvey C, Wass JA, Karpe F, Franks S, McCarthy MI // J Clin Endocrinol Metab. – 2008. – № 93. – P. 999–1004.
7. Diamanti-Kandarakis E. Unravelling the phenotypic map of polycystic ovary syndrome (PCOS): a prospective study of 634 women with PCOS / Diamanti-Kandarakis E, Panidis D // Clin Endocrinol. 2007. – № 67. – P. 735–742.
8. Kuchenbecker WK. The subcutaneous abdominal fat and not the intra-abdominal fat compartment is associated with anovulation in women with obesity and infertility / Kuchenbecker WK, Groen H, Zijlstra TM, Bolster JH, Slart RH, van der Jagt EJ, Kobold AC, Wolfenbittel BH, Land JA, Hoek A // J Clin Endocrinol Metab. – 2010. – № 95. – P. 2107–2112.

Статья поступила в редакцию 16.06.2014

## Бабичье дело

*«Искусство повивания, или Наука о бабичьем деле» – так называлась изданная в конце XVIII века книга выдающегося украинского и российского врача, основателя отечественного научного акушерства Нестора Амбодика-Максимовича. До этого термины «бабичья школа», «бабичье дело» уже существовали. Эта область медицины также называлась «повивальной наукой». Распространенный сегодня термин «гинекология» происходит от греческих слов «gynе» (женщина) и «logos» (учение), а термин «акушерство» – от французского «accoucher», означающего «помогать при родах».*

До XIX века понятия «акушерство» и «гинекология» не разделялись – учение о женских болезнях было частью науки о родовспоможении. А такая существовала с древних времен. Упоминания о родовспоможении и лечении женских болезней ученые находят в медицинских трактатах Древнего Востока (например, в так называемом гинекологическом папирусе из Кахуна XIX века до н.э. и папирусе Эберса XVI века до н.э.), вавилонских и ассирийских клинописных табличках II–I тысячелетия до н.э., индийских аюрведических текстах. В работах древних ученых и лекарей упоминаются смещения матки, опухоли, воспаления, нормальные и осложненные роды. Древнеиндийский хирург Сушрута в приписываемом ему трактате о древнеиндийской медицине Сушрута Самхита говорил о неправильном положении плода в матке и операциях поворота плода на ножку и на головку, а также об извлечении плода в необходимых случаях с помощью плодоразрушающих операций.

В III веке до н.э. был составлен «Гипократов сборник» – считается, что часть работ в нем принадлежит самому Гипократу, часть – его ученикам. Сборник содержит ряд специализированных текстов, касающихся женского здоровья: «О природе женщины», «О женских болезнях», «О бесплодии». В этих работах описаны симптомы болезней матки и методы удаления опухолей при помощи щипцов, ножа и раскаленного железа. Древние греки знали о кесаревом сечении, однако проводили его только на мертвой женщине с целью извлечения живого младенца. В эпоху эллинизма (323–30 гг. до н.э.) в Греции начали проводить анатомические вскрытия, занятие акушерством и гинекологией постепенно превратилось в самостоятельную врачебную профессию. Например, акушером был ученик Герофила Деметрич из Апамеи (II в. до н.э.). Он изучал развитие беременности, причины патологии родов, дал анализ различного рода кровотечений и разделил их на группы. Другой александрийский врач Клеофант (II в. до н.э.) составил обширное сочинение по акушерству и женским болезням.

Первое зеркало для обследования влагалища и шейки матки было использовано в Риме в I–II веках н.э. Его применение приписывают хирургу и акушеру Архивену. Гинекологические зеркала были обнаружены при раскопках древнеримских городов Помпеи и Геркуланум, погребенных под пеплом вулкана Везувия в 79 г. н.э. Во II в. н.э. в Риме жила женщина-акушерка Аспазия, написавшая собственный труд о лечении женских болезней консервативными и оперативными методами.



*Множество положений трактата Сушруты лишь недавно было открыто и признано современной наукой. Однако уже приблизительно в 350 году н.э. индийский хирург писал об инструментах и методах, с помощью которых можно производить, в частности, кесарево сечение.*

Предпосылки для современного научного акушерства были заложены в эпоху Возрождения. Их создали, в том числе, итальянские врачи и анатомы Габриель Фаллопий (1523–1562) и Бартоломео Еустахио (1510–1574). Бартоломео Еустахио проводил сравнительно-анатомические исследования органов человека и человеческого зародыша, создал «Анатомические таблицы» – 38 рисунков, изданных в 1714 году. Габриель Фаллопий в своих работах описал, в частности, маточные трубы, называемые по сей день фаллопиевыми. Его открытия публиковались в начале XVII века. Первое в Западной Европе обширное руководство «О женских болезнях» («De mulierum iiffectionibus») было составлено в 1579 году Луисом Меркадо (1525–1606), профессором университета испанского города Толедо.

Важная страница в истории научного акушерства и гинекологии связана с деятельностью Амбруаза Паре (1510–1590), французского хирурга, признанного одним из отцов современной хирургии. В частности, он ввел в практику захватывание кровотока сосудов инструментами и их лигатуру, создал учение об огнестрельных ранах и убедил отказаться от методов лечения, усугубляющих травму (ранее использовалась заливка ран кипящим маслом). Именно Амбруаз Паре ввел в широкую практику использование гинекологического зеркала и организовал при парижском госпитале Hotel-Dieu первое родовспомогательное отделение и первую в Европе акушерскую школу. В нее принимали на обучение только женщин. Обучение длилось 3 мес, из них 6 нед отводилось на практические занятия.

В XVII–XVIII веках во Франции начали организовывать самостоятельные акушерские клиники. В XVIII веке становление этой области медицины происходило в Англии, Голландии, Германии, Франции, России. В 1729 году в Страсбурге был открыт первый в Европе родильный дом-клиника, в 1751 году в немецком Геттингене была организована первая университетская акушерская клиника, где обучали студентов. В Москве и Петербурге с 1798 года, после учреждения Медико-хирургических академий, нормой стало преподавание акушерства на самостоятельных кафедрах повивальной науки.



# ЦИПРОЛЕТ® А

ЦИПРОФЛОКСАЦИН 500 мг + ТИНИДАЗОЛ 600 мг

**Комбинированный препарат  
для смешанных аэробно-анаэробных  
и протозойных инфекций**



Выдержка из инструкции к медицинскому применению.

**Состав:** действующие вещества:  
Ципрофлоксацин + Тинидазол; 1 таблетка содержит  
ципрофлоксацина гидрохлорида в пересчете на  
ципрофлоксацин 500 мг и тинидазола 600 мг.

**Показания:** Инфекции, вызванные чувствительными  
к препарату микроорганизмами, включая  
смешанные аэробно-анаэробные инфекции,  
протозойные инфекции: дыхательных путей  
– плеврит, эмпиема плевры, абсцесс легких; ЛОР-  
органов – хронический синусит, мастоидит; кожи и  
мягких тканей – инфицированные язвы, абсцессы,

целлюлит, инфекции мягких тканей у больных  
сахарным диабетом; желудочно-кишечного тракта –  
бактериальная диарея, дизентерия, амебиаз, другие  
смешанные инфекции желудочно-кишечного тракта;  
интраабдоминальные инфекции; гинекологические  
инфекции; инфекции костей – хронический  
остеомиелит; стоматологические инфекции

**Противопоказания.** Повышенная чувствительность к  
ципрофлоксацину или к другим фторхинолонам, повышенная  
чувствительность к тинидазолу или к другим производным  
5-нитроимидазола, беременность и период кормления грудью,  
детский возраст.

**Побочные реакции:** Тошнота, диарея, рвота, диспепсические  
явления, абдоминальная боль, обложенный язык, глоссит,  
стоматит, головокружение, расстройство сна, агитация, спутанность  
сознания, мигрень, галлюцинации, повышенная потливость,  
парестезии, эмоциональные нарушения (беспокойство, страх,  
тревога), нарушение сна, судороги, гиперестезия, депрессия, тремор,  
неустойчивая походка, психоз, повышение внутричерепного давления,  
атаксия, дерганье, головная боль, периферическая нейропатия,  
сенсорные нарушения, эозинофилия, артралгии, миалгии, потемнение  
мочи.

**Упаковка.** По 10 таблеток в блистере, по 1  
блистеру в коробке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

За дополнительной информацией обращайтесь по адресу: Представительство «Др. Редди'с Лаботорис Лимитед»,  
Столичное шоссе, 103, оф. 11-Б, г. Киев, Украина, 03131, тел. +380442075197

Информация о лекарственном средстве предназначена для медицинских и фармацевтических  
работников. Перед назначением ознакомьтесь с инструкцией для медицинского применения.





# Tazalok™

## Тазалок™

ПРИРОДНИЙ АНТИЕСТРОГЕН КОМПЛЕКСНОЇ ДІЇ

**Негормональна  
корекція  
дисгормональних  
порушень**

**НОВИЙ ВИРОБНИК –  
НІМЕЦЩИНА**



- ФІБРОЗНО-КІСТОЗНА МАСТОПАТІЯ • ГІПЕРПЛАЗІЯ ЕНДОМЕТРІУ
- ФІБРОМІОМА МАТКИ • ЕНДОМЕТРІОЗ • КІСТИ ЯЄЧНИКІВ



**Надійний захист  
від зростання пухлин  
в гормонозалежних  
органах**



## EPIGALIN

# епігалін

НАТУРАЛЬНИЙ ОНКОПРОТЕКТОР  
З АНТИПРОЛІФЕРАТИВНОЮ ДІЄЮ



**індол-3-карбінол (ІЗС) – 200 мг  
епігаллокатехін-3-галлат (EGCG) – 45 мг**

**Tazalok™** – комбінований негормональний лікарський засіб. Виявляє селективну антиестрогенну активність, призводить до ритмічного вироблення і нормалізації співвідношення гонадотропних гормонів, сприяє зниженню рівня пролактину та підвищенню рівня прогестерону, усуває дисбаланс між естрадіолом і прогестероном, нормалізує другу фазу менструального циклу, а також чинить антипроліферативну, протизапальну, резорбтивну, седативну та загальнозмичуючу дію. Протипоказання: підвищена чутливість до компонентів препарату, період вагітності і годування груддю, дитячий вік. P/n UA/8499/01/01. Виробник: Dr. Gustav Klein GmbH & Co. KG, Germany (Штайнфельд 3, D-77736 Цель А.Х., Німеччина)

**Epigalın™** здійснює гальмування патологічних гіпер- та диспластичних процесів в гормонозалежних органах і тканинах жіночої репродуктивної системи, зменшує розвиток папіломатозу та ступінь дисплазії шийки матки, викликаних вірусом папіломи людини. За рекомендацією лікаря призначається для патогенетичної профілактики передпухлинних та пухлинних захворювань при лейоміомі матки, мастопатії, гіперплазії ендометрію, ендометріозі (в т.ч. аденоміозі, ендометріодних кістах), дисплазії шийки матки, аногенітальних кондиломах. Протипоказання: індивідуальна несприятливість, вагітність та період лактації. Не рекомендовано одночасно вживати з кислотознижувачими засобами. Не є лікарським засобом. Висновок № 05.03.02-03/8663 від 19.02.2013 року. Виробник: ВНІ - Biohealth int. GmbH., Germany

\*О.В.Грищенко, Н.Г.Грищенко, В.В.Бобріцькая //Репродуктивна ендокринологія.-2012-№4(6)-С.33-37

Інформація призначена виключно для медичних фахівців. Повна інформація представлена в інструкції до застосування.

ТОВ «УНІВЕРСАЛЬНЕ АГЕНТСТВО «ПРО-ФАРМА», м. Київ, вул. М. Котельникова, 1, оф. 97, тел.: (044) 422-50-70

